Société anonyme au capital social de 214 797,05 Euros
Siège social : 102, rue Etienne Dolet
92240 Malakoff
478 129 968 RCS Nanterre

DOCUMENT DE REFERENCE

AUTORITÉ DES MARCHÉS FINANCIERS

En application de son Règlement général, notamment de l'article 212-23, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de référence le 2 septembre 2015 sous le numéro R. 15-064. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L.621-8-1-I du Code monétaire et financier, a été effectué après que l'Autorité des marchés financiers a vérifié que le document est complet et compréhensible et que les informations qu'il contient sont cohérentes. Il n'implique pas l'authentification par l'Autorité des marchés financiers des éléments comptables et financiers présentés.

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de THERACLION, 102, rue Etienne Dolet – 92240 Malakoff. Le présent document de référence peut également être consulté sur le site Internet de THERACLION (**www.theraclion.com**) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (**www.amf-france.org**).

TABLE DES MATIERES

1. PERSONNE RESPONSABLE 8

1.1. RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE 8

1.2. ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE 8

2. CONTROLEUR LEGAL DES COMPTES 9

2.1. COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE 9

2.2. COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLÉANT 9

2.3. CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES 9

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES 10

4. FACTEURS DE RISQUES 12

4.1. RISQUES RELATIFS A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE ET AUX MARCHES SUR LESQUELS INTERVIENT LA SOCIETE 12

4.2. RISQUES RELATIFS A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE 15

4.3. RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES 18

4.4. RISQUES LIES A LA PROPRIETE INTELLECTUELLE 25

4.5. RISQUES FINANCIERS 27

4.6. RISQUES DE MARCHE 31

4.7. ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES 32

4.8. FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES 35

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR 36

5.1. HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE 36

5.2. INVESTISSEMENTS 39

6. APERÇU DES ACTIVITES DE LA SOCIETE 40

6.1. PRESENTATION GENERALE 40

6.2. LES MARCHES CLINIQUES ADRESSES PAR THERACLION 54

6.3. CONCURRENCE ET AVANTAGES COMPARATIFS DE LA TECHNOLOGIE DE THERACLION 61

6.4. ETUDES CLINIQUES 67

6.5. STRATEGIE ET DEVELOPPEMENT 80

7. ORGANIGRAMME 91

7.1. ORGANISATION DU GROUPE 91

7.2. FILIALES ET PARTICIPATIONS 91

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS 92

8.1. IMMOBILISATIONS CORPORELLES IMPORTANTES EXISTANTES OU PLANIFIEES 92

8.2. QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES 92

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT DE LA SOCIETE .. 93

9.1. PRESENTATION GENERALE 93

9.2. SITUATION FINANCIERE AU 31 DECEMBRE 2014 COMPAREE AU 31 DECEMBRE 2013.....93

9.3. ANALYSE DU BILAN AU 31 DECEMBRE 2014 ET AU 31 DECEMBRE 2013.....95

10. TRESORERIE ET CAPITAUX..... 98

10.1. INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT DE LA SOCIETE.....98

10.2. FLUX DE TRESORERIE..... 102

10.3. INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT 103

10.4. RESTRICTIONS A L'UTILISATION DES CAPITAUX AYANT INFLUE SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIERE DIRECTE OU INDIRECTE SUR LES OPERATIONS DE L'EMETTEUR 103

10.5. SOURCES DE FINANCEMENT NECESSAIRES A L'AVENIR 103

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES..... 104

11.1. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT 104

11.2. PROPRIETE INTELLECTUELLE 105

12. INFORMATION SUR LES TENDANCES 116

12.1. PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE.....116

12.2. PERSPECTIVES D'AVENIR ET OBJECTIFS 117

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE..... 118

14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE 119

14.1. COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GENERALE.....119

14.2. DIRECTION GENERALE 123

14.3. CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GENERALE 124

15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES..... 125

15.1. REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....125

15.2. SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....133

15.3. BSA OU BCE ATTRIBUES AUX ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS.....133

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION . 134

16.1. ECHEANCE DU MANDAT DES ADMINISTRATEURS ET DE LA DIRECTION GENERALE ...134

16.2. CONTRATS DE SERVICE LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE A LA SOCIETE 135

16.3. COMITES 135

16.4. DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE 137

17. SALARIES 140

17.1. RESSOURCES HUMAINES 140

17.2. PARTICIPATION ET OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS DETENUES PAR LES MEMBRES DES ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE AINSI QUE LES SALARIES 141

17.3. INTERESSEMENT ET PARTICIPATIONS DU PERSONNEL 145

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES 146

18.1. REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE 146

18.2. DROITS DE VOTE 149

18.3. DECLARATION RELATIVE AU CONTROLE DE LA SOCIETE 150

18.4. ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE 150

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES 151

19.1. TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES 151

19.2. RAPPORTS SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2012, 2013 ET 2014....152

20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE 154

20.1. INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES....154

20.2. INFORMATIONS FINANCIERES PRO-FORMA 182

20.3. DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES....182

20.4. NOTE COMPLEMENTAIRE AUX COMPTES POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2014 182

20.5. POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES 182

20.6. PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE....182

20.7. CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE.....183

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.... 184

21.1. CAPITAL SOCIAL 184

21.2. ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS 203

22. CONTRATS IMPORTANTS 217

22.1. CONTRATS CONCLUS AVEC OSEO....217

22.2. CONTRATS CONCLUS AVEC LES FOURNISSEURS....221

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS 223

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC 224

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS 225

26. GLOSSAIRE 226

Note

En application de l'article 28 du règlement (CE) n° 809/2004 de la Commission Européenne, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent 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 base enregistré le 20 mars 2014 sous le numéro I.14-010 en page 170 et suivantes ainsi qu'en page 169 dudit document de base ;
- les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2013 et le rapport établi par les contrôleurs légaux figurent dans le document de base enregistré le 20 mars 2014 sous le numéro I.14-010 en page 148 et suivantes ainsi qu'en pages 146 et 147 dudit document de base ;
- le rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2012 figure dans le document de base enregistré le 20 mars 2014 sous le numéro I.14-010 en pages 143 et 144 ;
- le rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013 figure dans le document de base enregistré le 20 mars 2014 sous le numéro I.14-010 en pages 144 et 145.

Le lecteur est invité à se reporter à ses informations.

Le document de base est disponible sur le site Internet de la Société (www.theraclion.fr, rubrique Investisseurs\ Documentation \ Documentation IPO), ainsi que sur le site internet de l'AMF (amf-France.org).

Dans le présent document de référence, les termes « THERACLION » ou la « Société » désignent la société THERACLION, société anonyme dont le siège social est situé 102, rue Etienne Dolet – 92240 Malakoff, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Nanterre sous le numéro 478 129 968.

Un glossaire définissant certains termes techniques auxquels il est fait référence dans le présent document de référence figure au chapitre 26. Les mots signalés lors de leur apparition par un signe « * » figurent dans ce glossaire.

Avertissement

Informations sur le marché et la concurrence

Le présent document de référence contient, notamment au chapitre 6 « *Aperçu des activités de la Société* », des informations relatives aux marchés de la Société et à sa position concurrentielle. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources internes et externes (études spécialisées, publication du secteur etc.). La Société estime que ces informations donnent une image fidèle du marché dans lequel elle opère et reflètent fidèlement sa position concurrentielle. Cependant, bien que ces informations soient considérées comme fiables par la Société, elles n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant, et la Société ne peut garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur ces marchés obtiendrait les mêmes résultats.

Informations prospectives

Le présent document de référence contient des indications sur les perspectives et axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel ou de termes à caractère prospectif tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir » ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou terminologie similaire. Ces informations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront. Ces informations sont fondées sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Elles sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, concurrentiel et réglementaire. Ces informations sont mentionnées dans différents paragraphes du présent document de référence et contiennent des données relatives aux intentions, estimations et objectifs de la Société concernant, notamment, le marché dans lequel elle évolue, sa stratégie, sa croissance, ses résultats, sa situation financière, sa trésorerie et ses prévisions. Les informations prospectives mentionnées dans le présent document de référence sont données uniquement à la date d'enregistrement du présent document de référence. La Société opère dans un environnement concurrentiel et en constante évolution. Elle ne peut donc anticiper tous les risques, incertitudes ou autres facteurs susceptibles d'affecter son activité, leur impact potentiel sur son activité ou encore dans quelle mesure la matérialisation d'un risque ou d'une combinaison de risques pourrait avoir des résultats significativement différents de ceux mentionnés dans toute information prospective, étant rappelé qu'aucune de ces informations prospectives ne constitue une garantie de résultats réels.

Facteurs de risques

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risques décrits au chapitre 4 « *Facteurs de risques* » du présent document de référence avant de prendre toute décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou les perspectives de la Société. En outre, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, à la date d'enregistrement du présent document de référence, pourraient également avoir un effet défavorable significatif.

1. PERSONNE RESPONSABLE

1.1. RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE

Monsieur David CAUMARTIN
Directeur Général
102 rue Etienne DOLET
92240 Malakoff
Téléphone : 01 55 48 90 70
Télécopie : 01 55 48 90 78

1.2. ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE

« *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 du contrôleur légal des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle il indique avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes données dans le présent document de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document de référence.

Les informations financières historiques présentées dans le document de référence ont fait l'objet d'un rapport du contrôleur légal pour les exercices clos le 31 décembre 2014 figurant au paragraphe 20.1 dudit document de référence.

Le rapport du contrôleur légal pour l'exercice clos le 31 décembre 2014, figurant aux pages 154 et 155 dudit document contient l'observation suivante :

- *Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2 de l'annexe « Principes, règles et méthodes comptables » relative aux conditions d'application du principe de continuité d'exploitation. »*

A Malakoff,
Le 2 septembre 2015

Monsieur David CAUMARTIN
Directeur Général

2. CONTROLEUR LEGAL DES COMPTES

2.1. COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE

- **Ernst &Young**, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Versailles
  Représentée par Monsieur Cédric GARCIA
  1/2 Place des Saisons, 92400 Courbevoie
  Date de début du premier mandat : 7 juillet 2004
  Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter du 20 mai 2010
  Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015

2.2. COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLÉANT

- **Auditex**, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Versailles
  1/2 Place des Saisons 92400 Courbevoie
  Date de début du premier mandat : 20 mai 2010
  Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter du 20 mai 2010
  Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015

2.3. CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES

Durant la période couverte par les informations financières historiques, il n'y a pas eu de démission ni de mise à l'écart du contrôleur légal.

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les principales informations financières présentées ci-dessous sont issues des comptes annuels des exercices clos au 31 décembre 2012, au 31 décembre 2013 et au 31 décembre 2014, établis en normes françaises.

Ces principales données comptables doivent être lues avec les informations contenues dans les chapitres 9 « Examen de la situation financière et du résultat de la Société », 10 « Trésorerie et capitaux » et 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société».

- **Bilan simplifié :**

ACTIF (en euros)	**31/12/2014**	**31/12/2013**	**31/12/2012**
Actif immobilisé net	1 426 322	1 235 444	1 133 248
Actif circulant	6 857 945	1 709 405	2 063 013
TOTAL ACTIF	**8 284 268**	**2 944 849**	**3 196 261**
PASSIF (en euros)	**31/12/2014**	**31/12/2013**	**31/12/2012**
Capitaux propres	2 785 395	(3 802 294)	297 595
Provisions pour risques et charges	0	0	0
Dettes	5 498 872	6 747 143	2 898 666
Dont dettes financières	*3 955 042*	*5 576 972*	*2 085 353*
TOTAL PASSIF	**8 284 268**	**2 944 849**	**3 196 261**

- **Dettes financières nettes**

(en euros)	**31/12/2014**	**31/12/2013**	**31/12/2012**
Avances remboursables (Oseo / BPI)	3 955 042	3 024 705	2 085 353
OCA-2013 (dont intérêts)	0	1 435 000	0
Compte-courant d'actionnaires	0	1 117 267	0
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(4 272 084)	(407 694)	(1 298 002)
Dettes Financières Nettes	**(317 042)**	**5 169 278**	**787 351**

- **Compte de résultat simplifié :**

COMPTE DE RESULTAT (en euros)	**31/12/2014 (12 mois)**	**31/12/2013 (12 mois)**	**31/12/2012 (12 mois)**
Chiffre d'affaires	799 689	14 500	0
Subventions d'exploitation	14 000	59 962	0
Autres produits	5 988	2 034	3
Charges d'exploitation	(5 767 278)	(4 623 098)	(3 646 174)
Résultat d'exploitation	**(4 947 602)**	**(4 546 601)**	**(3 646 171)**
Résultat financier	(183 257)	(124 828)	(28 760)
Résultat courant avant impôts	**(5 130 859)**	**(4 671 429)**	**(3 674 931)**
Résultat exceptionnel	**(18 045)**	**183 086**	**0**
Impôts sur les bénéfices	526 344	377 534	602 175
Résultat net	**(4 622 560)**	**(4 110 809)**	**(3 072 756)**

- **Flux de trésorerie :**

(en euros)	31/12/2014 (12 mois)	31/12/2013 (12 mois)	31/12/2012 (12 mois)
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	(5 177 675)	(4 037 826)	(2 659 813)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	(493 185)	(231 402)	(410 232)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	9 535 250	3 378 920	3 761 791
Variation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	3 864 390	(890 308)	691 746
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	407 694	1 298 002	606 256
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	4 272 084	407 694	1 298 002

4. FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de référence, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre avant de décider d'acquérir ou de souscrire des actions de la Société. Dans le cadre de la préparation du présent document de référence, la Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats et ses perspectives et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.

La Société attire plus particulièrement l'attention des lecteurs sur les risques liés aux contraintes pouvant freiner ou entraver le déploiement commercial ainsi que ceux liés au financement de la Société.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date d'enregistrement du présent document de référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives, peuvent ou pourraient exister.

4.1. RISQUES RELATIFS A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE ET AUX MARCHES SUR LESQUELS INTERVIENT LA SOCIETE

4.1.1. Risques de dépendance à l'égard de l'Echopulse® et des consommables

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société reste entièrement dépendante du succès commercial de son dispositif médical Echopulse® et de la vente des consommables associés dans le cadre du traitement par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (ou *High Intensity Focused Ultrasound* « HIFU »*) des tumeurs bénignes du sein (adénofibrome du sein) et des nodules thyroïdiens bénins, indications pour lesquelles THERACLION a obtenu les certificats autorisant le marquage CE*.

La Société poursuit ses efforts d'analyse de marché, de recherche et de développement afin d'élargir les indications du traitement par ultrasons focalisés de haute intensité sans opérer de modification importante de son appareil Echopulse® en poursuivant notamment une étude clinique ayant pour objectif à long terme le traitement de certains cancers du sein et en réfléchissant à la faisabilité d'autres indications tant en terme technique que de marché existant.

Le futur succès de THERACLION et sa capacité à générer des revenus dépendront des réussites technique et commerciale de son dispositif médical Echopulse® et de la vente des consommables associés, et notamment, de la survenance de facteurs parmi lesquels :

- la réussite des programmes cliniques complémentaires ;
- l'obtention du marquage CE pour de nouvelles indications et l'obtention des certificats autorisant la commercialisation aux Etats-Unis auprès de la *Food and Drug Administration* (« FDA* ») et en Chine auprès de la *Chinese Food and Drug Administration* (« CFDA ») ;
- l'acceptation de ce dispositif médical par la communauté médicale, et plus particulièrement par les chirurgiens et les radiologues, les prescripteurs de soins ainsi que les tiers payeurs (tels que les systèmes de sécurité sociale) ; et
- la prise en charge du traitement par les organismes de sécurité sociale ou par les assurances privées de couverture maladie.

Si THERACLION ne parvenait pas à développer et commercialiser son dispositif Echopulse® et les consommables associés, l'activité de la Société resterait embryonnaire, et en conséquence ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient être significativement affectés.

4.1.2. Risques d'échec commercial

THERACLION a obtenu le marquage CE sur son appareil Echopulse® en vue de sa commercialisation dans les indications du traitement non-invasif des adénofibromes du sein et des nodules thyroïdiens par ultrasons focalisés de haute intensité au sein de l'Union Européenne. La Société compte également utiliser sa technologie, à plus long terme, dans le cadre d'autres indications autour de l'ablation thermique par HIFU, comme par exemple le traitement de certain type de cancers du sein ou de la thyroïde, ou encore d'autres indications que proposent des dispositifs médicaux endoscopiques ou péropératoires. Après de la recherche clinique appliquée validant ces nouvelles indications potentielles, la Société compte obtenir les agréments nécessaires au sein de l'Union Européenne.

A une échéance de 3 à 4 ans, la Société souhaiterait désormais obtenir la mise sur le marché américain auprès de la FDA au moyen d'un 513(k) (*« De Novo »*) qui lui permettrait de commercialiser sa technologie aux Etats-Unis. Cette autorisation règlementaire permet d'avoir la rigueur clinique d'un « *Pre-Market Approval* » (PMA*) via un essai clinique multicentrique randomisé tout en ne nécessitant pas la constitution et l'avis d'un panel d'expert, ni un audit de la FDA. A la date d'enregistrement du présent document de référence, THERACLION a traité 10 patientes (sur un total de 20) sur les fibroadénomes du sein suite à l'obtention d'un IDE* (« *Investigational Device Exemption* ») qui a été approuvé le 6 février 2014. Cet IDE a permis l'envoi à la FDA d'un rapport intermédiaire sur la sécurité nécessaire à la finalisation d'une étude « pivot » multicentrique.

En outre, l'adhésion de la communauté médicale, plus particulièrement, des chirurgiens spécialisés dans le sein, des chirurgiens endocriniens, des radiologues interventionnels ainsi que des tiers payeurs pourrait être progressive.

L'acceptation plus ou moins rapide par le marché du traitement non-invasif par ultrasons de haute intensité des adénofibromes du sein et des nodules thyroïdiens dépendra de plusieurs facteurs et notamment de :

- la perception du bénéfice thérapeutique par les prescripteurs ;
- le nombre d'établissements susceptibles de réaliser de telles opérations chirurgicales ;
- le processus et la qualité de la formation des chirurgiens spécialisés dans le sein, des chirurgiens endocriniens, des radiologues interventionnels nécessitant de maîtriser un nouveau geste chirurgical non-invasif ;
- le coût du traitement ;
- les politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers ;
- la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication ; et
- le soutien d'experts reconnus.

Une mauvaise pénétration du marché, consécutive à la non-réalisation de l'un de ces facteurs, pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.1.3. Risques liés à la concurrence

Le marché du traitement non-invasif par ultrasons focalisés de haute intensité est un marché relativement récent et en développement. Sur ce marché, seul THERACLION commercialise aujourd'hui un traitement des tumeurs bénignes du sein et des nodules thyroïdiens. Les autres acteurs rencontrés sur le marché des HIFU que sont PHILIPS, INSIGHTEC, EDAP-TMS, SONACARE MEDICAL et HAIFU traitent d'autres indications comme les fibromes utérins, les métastases osseuses, le cancer de la prostate ou le cancer du foie (se référer au paragraphe 6.3.1 « Concurrence sur le marché des HIFU »), et ne peuvent, par conséquent, être considérés comme des concurrents directs de THERACLION.

Concernant les traitements des adénofibromes du sein et des nodules thyroïdiens, THERACLION intervient sur un marché pour lequel la concurrence directe au traitement proposé par THERACLION concerne l'intervention chirurgicale soit dans sa forme classique (incision conséquente de 4 à 5 cm, sous anesthésie générale), soit dans sa forme mini-invasive quand elle est réalisée par des praticiens expérimentés (utilisation d'une aiguille pour atteindre la tumeur, sous sédation consciente). Ces interventions dans leur forme classique (chirurgicales) sont à la date du présent document de référence très répandues et pratiquées par de nombreux praticiens. Elles sont remboursées par les autorités publiques de santé des états concernés. THERACLION estime cependant que sa technologie non-invasive présente un avantage concurrentiel certain pour le patient dans la mesure où elle n'entraînerait pas de cicatrices, se fait sous anesthésie locale et ne nécessite pas de temps de récupération (se référer au paragraphe 6.3.2 « Concurrence des traitements classiques »).

La Société n'identifie pas, à la date d'enregistrement du présent document de référence, de diversification des acteurs du marché des ultrasons focalisés de haute intensité sur le traitement des adénofibromes du sein et des nodules thyroïdiens. La société INSIGHTEC a réalisé entre 2003 et 2005 des essais cliniques pour le traitement des adénofibromes du sein, cependant, la technologie de traitement par HIFU d'INSIGHTEC (dispositif ExAblate®) recourt à une imagerie de guidage par IRM* alors que la technologie développée par THERACLION par guidage ultrason robotisé permet d'une part de s'adapter à la morphologie du patient et aux caractéristiques de la tumeur (localisation, volume) et d'autre part d'un coût significativement inférieur à la technologie ExAblate®, qui nécessite un investissement dans une salle IRM.

Par ailleurs, THERACLION estime bénéficier d'un avantage concurrentiel, de par sa technologie non-invasive, par rapport aux traitements chirurgicaux classiques et aux techniques mini-invasives, offrant un bénéfice pour le patient, les hôpitaux et les tiers payeurs. La Société ne peut, cependant, pas garantir que des technologies émergentes ou non encore connues puissent, à long terme, être développées par des concurrents disposant de moyens financiers et industriels supérieurs aux siens, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives. A court terme, la Société estime cependant que l'arrivée de quelques solutions concurrentielles équivalentes pourrait avoir un effet positif sur l'adoption des marchés visés.

4.1.4. Risques liés à l'adhésion des chirurgiens spécialisés dans le sein, des chirurgiens endocriniens, des radiologues interventionnels, des professionnels de santé et des leaders d'opinion aux produits de THERACLION

La Société estime que les chirurgiens spécialisés dans le sein, les chirurgiens endocriniens, les radiologues interventionnels et autres professionnels de santé n'utiliseront couramment sa technologie non-invasive de traitement par ultrasons focalisés de haute intensité pour les indications concernant les adénofibromes du sein et les nodules thyroïdiens que lorsqu'ils auront acquis la conviction, grâce à des données cliniques ou des publications scientifiques, que cette technologie, outre son caractère non-invasif, offre des avantages ou constitue une alternative intéressante à la chirurgie classique et aux techniques mini-invasives.

Ces mêmes professionnels pourraient être réticents à changer leurs pratiques de traitement médical ou pourraient reconsidérer l'utilisation de l'appareil Echopulse® de THERACLION, notamment pour les raisons suivantes :

- leur manque d'expérience dans l'utilisation de la technologie par ultrasons focalisés ;
- la crainte de la mise en jeu de leur responsabilité du fait de l'utilisation d'une nouvelle technologie pour les indications visées par la Société et de nouvelles procédures d'interventions ;
- les limitations des remboursements par les régimes d'assurance maladie publics ou privés ou les organismes collectifs ; et
- le temps nécessaire pour un traitement qui est supérieur à une chirurgie classique.

Si la Société n'arrivait pas à convaincre les chirurgiens spécialisés dans le sein, les chirurgiens endocriniens, les radiologues interventionnels et autres professionnels de santé, il en résulterait une faible pénétration du marché qui serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

4.1.5. Risques en matière de formation des praticiens de santé

Pour assurer le succès des efforts de commercialisation de la Société, il est essentiel qu'un nombre suffisant de praticiens de santé soit formé et que ceux-ci disposent des instructions nécessaires pour réaliser l'opération envisagée conformément au protocole établi.

Ce processus de formation pourrait se révéler plus long que prévu et ainsi affecter le développement des ventes de la Société. En l'absence de formation adéquate, les chirurgiens et radiologues interventionnels risqueraient de pratiquer des manipulations inadaptées de l'Echopulse® conduisant à une utilisation inappropriée de l'Echopulse®. Malgré l'ensemble des systèmes de sécurité développés par THERACLION, une mauvaise utilisation de l'Echopulse® pourrait entraîner des œdèmes* et brûlures des tissus avoisinant la zone traitée ou une dysphonie* temporaire. Ce type de situation pourrait porter atteinte à l'image de la Société et pourrait, de plus, conduire à des poursuites judiciaires à son encontre. Toutes ces conséquences pourraient avoir des effets défavorables sur la généralisation des interventions recourant au dispositif Echopulse® et sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

Les méthodes de formation des praticiens de santé peuvent être soumises à des réglementations locales spécifiques régissant les relations entre les fabricants de dispositifs médicaux et les professionnels de santé. Ainsi, la Société a rédigé des protocoles d'utilisation de l'Echopulse® et a développé des programmes de formation des praticiens de santé conformément aux usages de l'industrie.

Cependant, compte tenu de l'innovation que constitue le traitement non-invasif par ultrasons focalisés de haute intensité des adénofibromes du sein et des nodules thyroïdiens pour les patients et les praticiens de santé, la Société estime que ces risques sont limités.

4.2. RISQUES RELATIFS A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE

4.2.1. Risques liés à l'externalisation de la fabrication de l'Echopulse® et des consommables et dépendance à l'égard des fabricants tiers

La Société, qui a conçu ses produits et en détient donc le design, a décidé d'externaliser l'ensemble des différentes opérations liées à leur fabrication.

La Société dépend donc de tiers pour la fabrication et l'assemblage de l'ensemble de ses produits Echopulse® et consommables. Son succès commercial repose en partie sur sa capacité à obtenir de ses fournisseurs des produits fabriqués dans le respect des dispositions réglementaires, des protocoles établis, dans les quantités et délais demandés et de manière rentable. Des problèmes pourraient survenir au cours de la fabrication et de la distribution des produits, ce qui pourrait entraîner des retards dans la fourniture, une hausse des coûts, une baisse des ventes, une dégradation des relations avec les clients et, dans certains cas, le rappel des produits. De tels problèmes pourraient générer des dommages en termes d'image et des risques de mise en cause de la responsabilité de la Société, en particulier, s'ils n'étaient découverts qu'à l'issue de la commercialisation.

Par ailleurs, la fabrication des produits de la Société est particulièrement complexe et exigeante, notamment en raison de la réglementation applicable et des cahiers des charges imposés par la Société. En effet, l'ensemble de la fabrication de l'Echopulse® comme des consommables selon des conceptions brevetées par la Société, entre dans le champ d'application des certificats obtenus par cette dernière. Ainsi, ce n'est pas seulement le dispositif Echopulse® et ses consommables qui ont obtenu les certifications permettant le marquage CE, mais l'ensemble du processus de fabrication.

Dans l'hypothèse où la Société changerait de fournisseurs critiques (kits de consommables, transducteurs de thérapie, générateur de puissance HIFU, sonde d'imagerie) pour ses produits, il lui serait demandé de procéder à une nouvelle validation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes en vigueur. L'obtention de ce nouveau marquage CE (portant uniquement sur les aspects de qualité et non plus de conception) pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et requérir l'attention du personnel le plus qualifié de la Société (se référer au paragraphe 4.3.2 « Risques liés à l'environnement réglementaire en Europe – Marquage CE »). Si ce nouveau marquage CE devait être refusé, la Société pourrait être contrainte de chercher d'autres fournisseurs, ce qui retarderait la production, le développement et la commercialisation de ses produits et accroîtrait leurs coûts de fabrication.

De plus, la dépendance vis-à-vis de fabricants tiers pose des risques supplémentaires auxquels la Société ne serait pas confrontée si elle produisait ses produits elle-même, à savoir :

- la non-conformité des produits fabriqués par ces tiers avec les normes réglementaires et de contrôle qualité ;
- la violation de leurs accords avec la Société par ces tiers ;
- la rupture ou le non-renouvellement de ces accords pour des raisons échappant au contrôle de la Société.

Ces risques sont néanmoins réduits par le contrôle qualité des produits qui est effectué par la Société elle-même : chaque produit est soumis à une procédure très stricte de libération permettant de s'assurer de sa bonne conformité et de l'exactitude des réglages avant sa livraison aux utilisateurs. Ces risques sont également réduits par l'audit qualité que la Société réalise chaque année auprès de ses principaux fournisseurs.

La Société ne peut, en outre, pas garantir que ses sous-traitants ou fournisseurs respecteront toujours les réglementations, autorisations et normes en vigueur, même si cela est néanmoins actuellement requis dans les contrats signés. Si des produits fabriqués par des fournisseurs s'avéraient non conformes aux dispositions réglementaires ou aux normes en vigueur, des sanctions pourraient être infligées à la Société. Ces sanctions pourraient inclure des amendes, des injonctions, des dommages et intérêts, le refus des instances réglementaires de la laisser procéder aux essais cliniques, la suspension ou l'arrêt par les instances réglementaires des essais cliniques en cours, la suspension ou le retrait des autorisations ou certificats obtenus, la saisie ou le rappel de ses produits, des restrictions opérationnelles ou d'utilisation et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif considérable sur ses activités.

Bien que la Société recherche de nouveaux fournisseurs pour sécuriser l'ensemble de sa chaîne de production et de distribution, elle ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir les contrats de sous-traitance en cours ou de conclure de nouveaux contrats à des conditions commerciales acceptables, compte tenu du nombre restreint de sociétés spécialisées disposant des infrastructures, de l'expérience et des agréments et/ou certifications permettant la production de ce type de dispositif médical. En cas de rupture ou de détérioration de ses relations avec ses sous-traitants, en cas de disparition d'un de ses fournisseurs, ou lorsque ses besoins augmenteront, la Société pourrait se trouver dans l'impossibilité de nouer des relations avec d'autres sous-traitants, ce qui pourrait nuire à sa capacité de produire, développer et commercialiser ses produits avec succès.

L'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société à moyen et long termes pourraient être significativement affectés par la réalisation de l'un ou plusieurs de ces risques. Néanmoins, afin de limiter ces derniers et d'établir des relations durables avec ses principaux fournisseurs (CANON BRETAGNE, VALTRONIC, STATICE, IMASONIC, JJ&A et VERMON) pour permettre de sécuriser les approvisionnements des différents composants de l'Echopulse® ainsi que la production de l'Echopulse® et des consommables, THERACLION a conclu ou prévoit de conclure (dans le cas de CANON BRETAGNE) des contrats-cadre de sous-traitance avec chacun d'entre eux d'une durée de 3 à 5 ans (se référer au paragraphe 22.2 « Contrats conclus avec les fournisseurs »).

4.2.2. Risques liés au développement de ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution

La Société dispose, à la date d'enregistrement du présent document de référence, d'une structure de commercialisation (consultants externes pour la France et l'Allemagne, bureaux de représentation et directeurs pays en Allemagne, Italie et au Royaume Uni, filiale et directeur pays à Hong-Kong) et a conclu des contrats de distribution sur six zones à savoir la Russie, la Turquie, la Tunisie, la Bulgarie, la Pologne et l'Egypte pour lesquelles les formations de leur personnel marketing, vente, applications cliniques et services sont en cours.

Pour permettre le succès de la vente de ses produits à grande échelle, la Société devra consolider son organisation, poursuivre son développement à l'international et le suivi de son réseau d'agent (actuellement en Finlande, en Suisse et en Espagne) et de distribution et procéder au recrutement d'équipes dédiées et qualifiées. Ce succès commercial dépendra donc des ressources financières affectées, de l'expertise de l'équipe devant être recrutée et de la qualité de ses distributeurs. Cependant, si la Société ne parvenait pas à mettre en place une telle structure, à nouer des contrats avec des distributeurs dans un délai cohérent avec son plan de développement, et à conserver une équipe qualifiée de vente et de marketing, ceci pourrait avoir un effet défavorable sur son activité, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats.

4.2.3. Risques liés à la gestion de la croissance

La Société qui prévoit de croître de manière significative, est obligée d'adapter sa structure organisationnelle, de mettre en œuvre de nouvelles compétences, notamment en terme de marketing, de services et de commercialisation de ses produits et aura ainsi besoin de recruter du personnel et d'étendre ses capacités opérationnelles, ce qui pourrait fortement mobiliser ses ressources internes.

A cet effet, la Société devra notamment :
- former, gérer, motiver et retenir un nombre d'employés qualifiés croissant ;
- contrôler les opérations commerciales sur les différents territoires, qu'ils soient en direct ou en indirect ;
- anticiper les dépenses liées à cette croissance ainsi que les besoins de financement associés ;
- anticiper la demande pour ses produits et les revenus qu'ils sont susceptibles de générer ; et
- augmenter la capacité de ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants.

L'incapacité de la Société à gérer la croissance ou la survenance de difficultés rencontrées pendant cette expansion, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.2.4. Risques relatifs à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques

Le succès de la Société dépend du travail et de l'expertise des membres de la direction et du personnel scientifique clé, en particulier, Jean-Yves Burel, Président du conseil d'administration , David Caumartin, Directeur Général, Sylvain Yon, Directeur Adjoint et Vice-Président Recherche & Développement, Anja Kleber, Vice-Présidente Marketing/Market Access et Michel Nuta, Directeur Médical. La Société n'a conclu à la date d'enregistrement du présent document de référence aucune assurance dite « homme clef » (police d'assurance invalidité permanente/décès) et la perte de leurs compétences pourrait altérer la capacité de la Société à atteindre ses objectifs.

Bien que la Société mène depuis plusieurs années des programmes de gestion et de transfert de la connaissance, se constituant ainsi une base de savoir-faire indépendante des individus, le départ simultané de plusieurs employés importants dans l'encadrement ou la conduite de ses activités de recherche et développement pourrait altérer la capacité de la Société à atteindre ses objectifs.

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. Dans la mesure où cette concurrence est très intense, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés à des conditions financières acceptables, ce qui compromettrait l'atteinte de ses objectifs et aurait un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

Afin de motiver et fidéliser les membres de la direction et ses employés, THERACLION a mis en place des programmes de bons de souscriptions d'actions (« BSA ») et de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BCE ») (se référer au paragraphe 17.2 « Participations et options de souscription ou d'achat d'actions détenues par les membres des organes de direction et de surveillance ainsi que les salariés») et a constitué un comité des rémunérations composé de Messieurs Philippe Pouletty (Directeur Général de Truffle Capital), Jean-Yves Burel et David Caumartin. Ce programme est destiné aux personnes du comité de direction et aux personnes clefs pour l'entreprise, tant pour son développement commercial que technologique. Au cours du premier semestre 2015, la Société a également facilité l'accès au capital pour les employés via un rachat de bloc auprès d'un actionnaire historique. Cette opération a rencontré une large adhésion et les employés et mandataires sociaux de Theraclion détiennent désormais 6,17% du capital.

4.3. RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES

4.3.1. Risques liés à la règlementation applicable et à son évolution possible

Le contrôle, la fabrication et la vente de l'Echopulse® et des consommables Epack sont conditionnés à l'obtention et au maintien d'autorisations légales et réglementaires et de certifications nécessaires à la commercialisation d'appareils médicaux. De fait, les produits de la Société font l'objet d'une réglementation stricte et en constante évolution.

Le respect de ce processus réglementaire peut se révéler long et coûteux et aucune garantie ne peut être donnée quant à l'obtention des autorisations, ni à leur délai d'obtention. Si la certification ou l'autorisation de commercialisation des produits de la Société était refusée, leur commercialisation pourrait être retardée ou interdite dans les pays concernés.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, l'Echopulse® de THERACLION bénéficie du marquage CE. Cette certification permet à THERACLION de commercialiser son produit dans les zones géographiques suivantes :

	Zones géographiques
Marquage CE	Union Européenne Afrique Moyen-Orient Turquie Amérique du Sud (sauf Brésil et Colombie) Inde Hong Kong Singapour

En Russie, et dans certains pays d'Amérique Latine (hors Brésil), cette certification est à compléter par des procédures complémentaires spécifiques à chacun de ces pays. Le Brésil fait l'objet d'une homologation spécifique.

Fin octobre 2013, la Société a entamé auprès de la FDA des démarches visant à l'obtention de l'autorisation de vendre l'Echopulse® sur le marché américain avec l'aide de l'Université de Virginie aux Etats-Unis. Cette procédure nécessite la réalisation d'essais cliniques sur place, et une première autorisation sur un essai de 20 patientes a été obtenue en février 2014 de la part de la FDA. Par la suite, avec l'aide complémentaire des universités de Colombia et de Bellevue Hospital, la Société prévoit de réaliser un essai pivot multicentrique randomisé dans le cadre d'un 513(k). De ce fait, en raison des exigences spécifiques sur ce marché, THERACLION n'anticipe pas une autorisation de mise sur le marché de l'Echopulse® avant fin 2017.

De même, la procédure de certification de l'Echopulse® en Chine est attendue pour fin 2017.

Même si, dans le cadre de son activité, la Société essaye d'anticiper l'évolution de la législation ou les changements de normes ou de réglementations applicables dans les états dans lesquels elle commercialise et envisage de commercialiser ses produits, de nouvelles contraintes réglementaires pourraient empêcher la commercialisation des produits de la Société en cas de retrait ou de suspension des autorisations de commercialisation ou la ralentir en rendant, notamment, leur production plus coûteuse.

Une telle situation, si elle se produisait, serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

4.3.2. Risques liés à l'environnement réglementaire en Europe – Marquage CE

Les produits de la Société rentrent dans la catégorie des dispositifs médicaux et sont régis, entre autres, par les dispositions des Directives Européennes 93/42/CEE et 2007/47/CE qui harmonisent les conditions de mise en vente et de libre circulation des produits de la Société au sein de l'Espace Economique Européen. Ces produits ne peuvent être mis sur le marché qu'à l'issue de l'obtention des certificats permettant le marquage CE, valide pour une durée de trois ans. Ce marquage CE est le témoin de la conformité du dispositif médical concerné aux exigences essentielles de santé et de sécurité fixées par la directive européenne applicable et atteste qu'il a subi les procédures adéquates d'évaluation de sa conformité.

Le principe de base du marquage CE est d'exiger que le fabricant assure :

- la qualité de son produit, par une conformité aux exigences essentielles définies dans les Directives Européennes 93/42/CEE et 2007/47/CE ; et
- sa reproductibilité, par un système d'assurance qualité de la production qui fixe les modes d'évaluation de la conformité.

Le fabricant doit ensuite demander à un organisme notifié de son choix (SGS United Kingdom Ltd pour THERACLION) l'autorisation d'apposer le marquage CE. Le rôle de cet organisme est de vérifier dans le cadre d'audits la qualité du produit, ainsi que la qualité de la production, afin d'accorder l'apposition du marquage CE pour 3 ans.

Des choix erronés ou une mauvaise classification du dispositif médical peuvent avoir pour conséquence d'augmenter les coûts ou les délais afférents à l'obtention des certificats nécessaires au marquage CE, voire de ne pas obtenir ces certificats.

Les demandes de renouvellement reposent également sur un processus long et complexe avec comme principaux points de revue : la prise en compte des évolutions réglementaires, la mise à jour de la gestion des risques et la conformité aux exigences essentielles de la Directive européenne applicable.

L'appareil Echopulse® a obtenu le 1er novembre 2007 le marquage CE dans l'indication du traitement des nodules thyroïdiens. L'extension d'indication de l'appareil Echopulse® pour les adénofibromes du sein a obtenu le marquage CE en date du 19 novembre 2012.

Le renouvellement du marquage CE pour l'ensemble des indications a fait l'objet d'un audit par l'organisme notifié SGS le 7 octobre 2013. En clôture de l'audit, les représentants SGS ont confirmé le renouvellement pour trois nouvelles années des certifications ISO 13485 et 93/42/CEE de la Société ainsi que le marquage CE de l'Echopulse® pour le traitement des pathologies nodules thyroïdiens et adénofibromes du sein, avec un suivi, prévu chaque année par SGS, du respect des critères de la certification par la Société.

Si la Société ne parvenait pas à obtenir le renouvellement des certificats nécessaires pour le marquage CE de l'Echopulse® dans les délais requis, la commercialisation de l'Echopulse® et des consommables serait interrompue dans l'attente de l'obtention de ces autorisations. Une telle situation, si elle se produisait, serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

De plus, les autorités compétentes telles que l'ANSM* en France peuvent en cas de manquement grave de la société aux directives européennes 93/42/CEE et 2007/47/CE, retirer ou suspendre les certificats de marquage CE. Une telle situation, si elle se produisait, serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

Concernant les risques réglementaires en Europe relatifs aux remboursements par des organismes de sécurité sociale, mutuelles ou équivalents, se référer au chapitre 4.3.8.

4.3.3. Risques liés à l'environnement réglementaire aux Etats-Unis

Le marché américain est régi par la réglementation établie par la Food and Drug Administration (« **FDA** ») qui réglemente les tests précliniques et cliniques, la fabrication, l'étiquetage, la distribution et la promotion des matériels médicaux.

La commercialisation de l'appareil Echopulse® ainsi que des consommables associés est soumise à la procédure d'autorisation de mise sur le marché par la FDA, qui peut être longue, complexe et coûteuse car elle doit s'appuyer sur des données provenant notamment d'essais cliniques effectués sur des personnes.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, THERACLION a démarré des essais cliniques à l'Université de Virginie dans le cadre une procédure d'IDE (« *Investigational Device Exemption* »), ceci en vue de collecter les données nécessaires pour la procédure 513(k) du dispositif Echopulse®. En effet, la procédure d'exemption d'IDE permet dans un cadre légal et après autorisation de la FDA de procéder à des investigations cliniques afin de collecter des données sur la sécurité et l'efficacité du dispositif médical nécessaire pour servir de support à la procédure du 513(k). A l'issue de cette première étape, la Société lancera l'autorisation de la commercialisation de son dispositif dans le cadre d'un 513(k), processus de demande d'obtention d'agrément qui comprend toutes les données techniques, des essais précliniques et cliniques permettant de soutenir la sécurité et l'efficacité du dispositif. La première étape de cette procédure d'IDE a été passée avec succès, THERACLION réalisant, en collaboration avec l'Université de Virginie, un premier essai clinique de faisabilité sur 20 patientes. A ce jour, 10 patientes ont déjà été traitées avec une très bonne tolérance. Cette étape sera suivie d'une étude multicentrique randomisée. Une demande de pré-IDE spécifique pour cette étude sera envoyée au cours du second trimestre 2015.

Si la Société ne parvenait pas à obtenir ces autorisations, elle ne pourrait pas commercialiser ses produits sur le marché américain. Une telle situation, si elle se produisait, serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

Concernant les risques associés aux remboursements aux Etats-Unis par des organismes de sécurité sociale, mutuelles ou équivalents, se référer au chapitre 4.3.8.

4.3.4. Risques liés à l'environnement réglementaire en dehors de l'Europe et des Etats-Unis

La mise sur le marché des produits médicaux dans des pays situés en dehors de l'Europe et des Etats-Unis nécessite également des démarches spécifiques afin d'obtenir les autorisations nécessaires (Chine, Brésil, Colombie, Russie).

Il existe toutefois des équivalences et des reconnaissances de la certification européenne dans certains pays, notamment d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. Ces équivalences ou reconnaissances sont des éléments importants dans le processus de décision de commercialisation des produits de la Société dans un nouveau pays.

L'incapacité pour la Société d'obtenir pour ses produits les autorisations nécessaires dans des pays où elle souhaiterait les commercialiser, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

4.3.5. Risques liés aux résultats des études cliniques

Dans le cadre de son développement, la Société a recours à de nombreuses études, afin de confirmer l'efficacité de sa technologie de traitement non-invasif. Ces études doivent permettre de mettre l'accent sur les avantages thérapeutiques et, le cas échéant, les risques des traitements par ultrasons focalisés de haute intensité dans les indications visées par THERACLION : adénofibromes du sein et nodules thyroïdiens.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, THERACLION a procédé à des études cliniques concernant :

- la faisabilité et le traitement des adénofibromes du sein dans les services de gynécologie de l'Hôpital Américain de Paris, de l'Hôpital Jeanne de Flandre à Lille, du CHRU à Valenciennes et du service de chirurgie endocrinienne de l'Hôpital (USBALE) « Acad. Ivan Penchev » à Sofia ;
- le traitement des nodules thyroïdiens bénins dans les services de chirurgie endocrinienne des Hôpitaux Saint-Louis et Pitié-Salpêtrière de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris en 2007 et de l'Hôpital (USBALE) « Acad. Ivan Penchev » à Sofia en 2013. Les résultats de cette étude avec un suivi à 6 mois ont fait l'objet d'une publication (cf. 6.4.5.4 « Publications parues et à venir relatives aux études cliniques menées par THERACLION »).

Ces études ont permis à la Société d'obtenir le marquage CE du dispositif Echopulse® dans le cadre du traitement des adénofibromes du sein.

Après avoir obtenu le marquage CE du dispositif Echopulse® pour les indications du traitement des nodules thyroïdiens et des adénofibromes du sein, la Société souhaite réaliser des études cliniques supplémentaires dans des centres européens, afin de faire connaître rapidement la technologie développée par la Société auprès de centres hospitaliers importants et reconnus pour leur expertise dans la chirurgie du sein et la chirurgie endocrinienne et de publier les résultats obtenus. Ainsi en 2015 et à date d'enregistrement du présent document, trois études cliniques sur l'adénofibrome du sein sont en cours à Londres à l'hôpital St Guy's and Thomas (39 patients sur 50 traités), à Tübingen à l'hôpital Universitaire (27 patients, recrutement terminé, suivi à un an en cours), et à Charlottesville, Université de Virginie aux Etats-Unis (10 patients sur 20 traités)

Concernant les nodules thyroïdiens, l'étude clinique menée en 2014 à Frankfort sur 10 patients a donné lieu à trois publications depuis octobre 2014 (cf. 6.4.5.4 « Publications parues et à venir relatives aux études cliniques menées par THERACLION »). Une autre étude sur les nodules thryoïdiens, intitée en 2014, est en cours à Reggio Emilia – Italie (Arcispedale S. Maria Nuova). Une demande de pre-IDE a également été formulée aux Etats-Unis (Université de Virginie – Charlottesville) pour le traitement du cancer de la Thyroïde.Une réponse concernant l'autorisation de cette étude suivra courant 2015.

La Société pourrait décider ou les autorités réglementaires pourraient demander de suspendre ou de mettre fin aux études cliniques, si les patients étaient exposés à des risques imprévus ou graves. Néanmoins, la période d'inclusion et de traitement (qui présentent le risque le plus important) pour les études citées est finie (le suivi des patients continue). Des complications et d'autres événements indésirables liés ou non au dispositif médical faisant l'objet des études cliniques, pourraient se produire et imposer de retarder ou d'interrompre les études cliniques.

L'incapacité de la Société à réaliser et à achever ses études cliniques avec succès pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.3.6. Risques liés à l'incapacité de protéger la confidentialité des informations de la Société et de son savoir-faire

La Société peut être amenée à fournir des informations à des entités publiques ou privées dans le but de conduire certains tests aux fins de recherche ou de validation de ses projets commerciaux. La Société dépend également de technologies, de méthodes, de procédés, de savoir-faire et de données propres non brevetés qu'elle considère comme étant des secrets industriels et techniques. Dans les deux cas, la protection de ceux-ci est notamment assurée par la conclusion d'accords de confidentialité entre la Société et ses employés, ses consultants et des tiers. Il ne peut être exclu que ces accords ou autres modes de protection des secrets commerciaux et techniques n'assurent pas la protection recherchée ou ne soient pas respectés, que la Société n'ait pas de solution appropriée contre de telles violations, ou que ses secrets commerciaux et techniques soient divulgués à des concurrents potentiels ou développés indépendamment par ces derniers.

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

4.3.7. Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits

Outre les garanties légales, la Société pourrait être exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité lors du développement clinique ou de l'exploitation commerciale de ses produits, en particulier la responsabilité du fait des produits. Des plaintes pénales ou des poursuites judiciaires pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des utilisateurs (patients, chirurgiens et autres professionnels de santé), les autorités réglementaires, des distributeurs et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société n'a fait l'objet d'aucune plainte ou poursuite à cet égard et a souscrit une assurance (auprès de CHUBB), couvrant la responsabilité civile qui pourrait être engagée du fait des produits défectueux, prévoyant une couverture à hauteur d'un montant maximum de 6 millions d'euros par année d'assurance sans limitation par sinistre. La revue de ce contrat d'assurance responsabilité civile se base sur la déclaration de revenus (chiffre d'affaires) de l'exercice précédent déclarés par le souscripteur (Theraclion) à chaque fin d'exercice. Ainsi, la politique d'assurance évoluera selon le chiffre d'affaires généré par la Société lors d'une revue annuelle.

En ce qui concerne le marché américain, l'appréhension du risque médical est complexe et une couverture de risque spécifique est requise. Le problème de la « responsabilité civile produits » aux Etats-Unis est un point crucial s'agissant d'un marché propice à des contentieux coûteux. La Société réalisant désormais une étude clinique (mais pas encore de ventes) sur le territoire américain, la police d'assurance responsabilité a été étendue au territoire des Etats-Unis.

La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle. Si sa responsabilité était ainsi mise en cause, et si elle n'était pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité du fait des produits, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation de ses produits et, plus généralement, de nuire à ses activités, ses résultats, sa situation financière, son développement et ses perspectives.

4.3.8. Risques liés à la détermination du prix et à l'évolution des politiques de remboursement d'un traitement non-invasif par ultrasons focalisés de haute intensité avec la technologie de THERACLION

La capacité de la Société à dégager des profits suffisants sur la vente des appareils Echopulse® et des consommables dépendra en partie du niveau de prise en charge par les autorités publiques de santé, les assurances privées de couverture maladie, les organisations de gestion des soins et autres organisations. A la date d'enregistrement du présent document de référence, le traitement par appareil Echopulse® n'est pris en charge par aucune autorité publique de santé à l'exception de l'Allemagne, bien qu'il le soit par certaines assurances privées de couverture maladie (ex : Italie). Ainsi en Allemagne, déjà 5 assurances maladies, couvrant plus d'un million de patients, prennent en charge le remboursement du traitement du fibroadénome par HIFU pour des montants autour de 1 500 euros.

Si les patients ne recevaient pas un remboursement adéquat pour couvrir un traitement par ultrasons focalisés de haute intensité dans les indications visées par la Société, THERACLION pourrait voir les volumes de commercialisation des appareils Echopulse® ainsi que le nombre de consommables utilisés en être défavorablement affectés.

Les gouvernements et les autres tiers payeurs s'efforcent activement de contenir les coûts de santé en limitant à la fois la couverture et le taux de remboursement applicables aux nouveaux développements thérapeutiques. La Société anticipe une évolution croissante et constante des propositions législatives destinées à mettre en œuvre des contrôles de dépenses de santé publique ce qui pourrait avoir un impact négatif significatif sur l'activité de la Société et le niveau de ses revenus. Cette réduction des forfaits de remboursement pourrait néanmoins permettre une plus grande adoption de la solution de Theraclion dans la mesure où elle permettrait d'endiguer les déficits des autorités de santé. En effet, la solution de THERACLION présente des coûts significativement moindres qu'une chirurgie et les autorités de santé publique pourraient vouloir favoriser l'échothérapie.

En outre, les gouvernements et les autres tiers payeurs interviennent de façon croissante auprès des entreprises du secteur médical et pharmaceutique pour la détermination du prix des nouveaux produits et des services médicaux. Il existe une grande incertitude sur le statut de remboursement de ces nouveaux produits de santé et sur la possibilité de prise en charge suffisante par les autorités de santé ou les tiers payeurs, ce qui pourrait avoir un impact négatif significatif sur l'activité de la Société et le niveau de ses revenus.

Dans la mesure où THERACLION a comme objectif de commercialiser son appareil Echopulse® à l'international (initialement en Europe puis dans le reste du monde), l'acceptation par le marché du traitement non-invasif par ultrasons focalisés de haute intensité avec l'appareil Echopulse® dans les indications de l'adénofibrome du sein et du nodule thyroïdien dépendra également en partie du mode de remboursement qui prévaudra dans le système de paiement des dépenses de santé des pays concernés.

La Société a identifié les autorités compétentes (organismes de Sécurité Sociale, mutuelles,…) auprès desquelles faire les démarches dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest (France, Allemagne, Royaume-Uni, Italie) et a, à date, entamé des demandes formelles en Allemagne mais également en France auprès de l'HAS (Haute Autorité de Santé) pour obtenir un premier remboursement dans le cadre du dispositif « Forfait Innovation ».

L'échec de THERACLION dans l'obtention des prises en charge adéquates du traitement non-invasif par ultrasons focalisés de haute intensité avec l'appareil Echopulse® dans les indications visées par la Société pour les pays où elle souhaite se déployer aurait un impact négatif sur son acceptation par le marché du pays concerné pour lequel ces demandes de prises en charge auraient échoué.

THERACLION n'est pas en mesure d'anticiper les éventuels montants de prise en charge et taux de remboursement de ses produits qui seraient décidés par les tiers payeurs. Les éventuels montants et changements de prise en charge et la situation qui en résulteraient pourraient avoir des effets défavorables significatifs sur les activités, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

4.3.9. Risques liés à des dysfonctionnements des processus industriels (par exemple, de la traçabilité des produits ou autres, etc.)

Les produits de la Société sont classés parmi les dispositifs médicaux et, à ce titre, sont soumis à des réglementations spécifiques dans tous les pays où ils sont fabriqués, testés ou commercialisés. Ces réglementations imposent des obligations en matière, notamment :

- de conception ;
- de tests précliniques et d'essais cliniques des produits ;
- de fabrication, de contrôle et d'assurance qualité des produits ;
- d'étiquetage des produits, y compris les notices d'utilisation ;
- de stockage des produits ;
- d'identification et de traçabilité des produits ;
- de procédures de conservation des données ; et
- de surveillance postérieure à la mise sur le marché et de signalement des incidents liés à l'utilisation des produits.

Cette réglementation s'applique à la Société en tant que fabricant de ces produits.

Le principe de traçabilité complète de toutes les composantes du produit, ainsi que la mise en place et le maintien par la Société d'un Système de Management de la Qualité (SMQ) certifié conforme aux normes internationales ISO 13485 : 2003 et d'un système de production optimisé (Lean Manufacturing) visent à garantir l'entière conformité de chaque produit à la réglementation applicable ainsi que sa qualité.

La Société ne peut cependant garantir que ses fournisseurs ou sous-traitants respectent ou respecteront à tout moment la réglementation applicable. L'organisme notifié, lors d'un audit de certification ou de suivi, ou les autorités réglementaires, au cours d'une inspection ou à l'occasion de tout autre processus réglementaire, pourraient identifier des manquements à la réglementation ou aux normes applicables et demander à ce qu'il y soit remédié par la conduite d'actions correctives susceptibles d'interrompre la fabrication et la fourniture des produits de la Société. La suspension, l'arrêt total ou l'interdiction totale ou partielle des activités des fournisseurs de la Société pourraient significativement affecter l'activité, la situation financière, les résultats et la réputation de la Société.

4.4. RISQUES LIES A LA PROPRIETE INTELLECTUELLE

4.4.1. Risques spécifiques liés aux accords de licence et à l'utilisation de technologie appartenant à des tiers

L'activité de la Société dépend de la protection effective de sa propriété intellectuelle ainsi que de celle issue des licences acquises auprès du groupe EDAP et de l'INSERM. Certains brevets importants pour l'activité de la Société ne sont pas détenus en propre mais lui ont été concédés dans le cadre d'accords de licence exclusive et mondiale pour la sphère cervico-faciale ainsi que pour le traitement des tumeurs bénignes du sein. La Société bénéficie également d'une licence non-exclusive pour les applications visant les tumeurs malignes du sein.

Dans ce cadre, la Société s'est engagée à respecter certaines conditions afin de maintenir ses droits sur ces brevets, notamment le paiement de redevances en fonction des ventes réalisées par la Société, le paiement de redevances lors de réalisation d'étapes prédéfinies, la réalisation d'une introduction en bourse ou d'une levée de fonds permettant le développement des applications, la réalisation d'efforts de développement, d'obtention de certification et de commercialisation de produits intégrant la technologie concédée (se référer au paragraphe 11.2.2 « Accords de licence »).

Toute violation par la Société des conditions relatives au maintien des droits sur les brevets peut aboutir à la perte d'utilisation de la technologie ou des droits liés à ces brevets. Si la Société venait à perdre l'une ou l'autre de ces licences ou si elle ne pouvait pas obtenir de nouveaux droits similaires à ceux qu'elle détient par le biais des accords de licence à des conditions raisonnables, elle pourrait se trouver dans l'incapacité de développer, de fabriquer ou de vendre ses produits. Cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou son développement. Néanmoins, la Société considère que le risque d'une telle éventualité est relativement faible compte tenu des cas pouvant donner lieu pour chacun des contrats de licence à une résiliation anticipée.

4.4.2. Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle

Il est important pour la réussite de l'activité de la Société, que cette dernière soit en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle qu'elle possède et ainsi de protéger ses technologies contre les utilisations illicites qui pourraient en être faites par des tiers. Cependant, les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle pourraient n'offrir qu'une protection limitée et ne pas empêcher une utilisation illicite des technologies appartenant à THERACLION. L'exploitation non autorisée des technologies de la Société par des tiers pourrait notamment conduire à la perte par THERACLION d'un avantage concurrentiel.

Les efforts menés par THERACLION pour protéger ses technologies pourraient, pour diverses raisons, ne pas aboutir. En effet, il ne peut être exclu que :

- les brevets accordés soient contestés, réputés non valables, ou que la Société ne puisse pas les faire respecter ;
- les brevets pour lesquels des demandes sont en cours d'examen, y compris certains brevets importants dans plusieurs juridictions, ne soient pas délivrés ;
- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour être protégé efficacement des concurrents ;
- ses produits ne contreferont pas, ou ne seront pas accusés de contrefaire, des brevets appartenant à des tiers ; ou
- des tiers revendiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre.

La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité ou son applicabilité et des tiers peuvent mettre en doute ces deux aspects. La délivrance et l'applicabilité d'un brevet dans le domaine des dispositifs médicaux sont hautement incertaines et soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial en termes de contenu des brevets octroyés dans le domaine des dispositifs médicaux et d'étendue des revendications autorisées. Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle, protéger les secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue des droits de propriété intellectuelle de la Société. Tout litige pourrait entraîner des dépenses importantes, détourner l'équipe de direction de ses priorités, réduire les bénéfices et ne pas apporter la protection recherchée pour la Société. Les concurrents pourraient contester avec succès les brevets, qu'ils aient été délivrés devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui pourrait avoir pour conséquence de réduire l'étendue des brevets de la Société. De plus, ces brevets pourraient être contrefaits ou contournés avec succès grâce à des innovations.

Il existe une grande disparité parmi les lois des différents pays dans lesquels la Société enregistre ou fait protéger ses droits de propriété intellectuelle. De telles divergences pourraient empêcher la Société de protéger de manière satisfaisante ses technologies, dans un ou plusieurs pays, ou d'assurer un niveau de protection équivalent dans les différents pays.

La survenance de l'un de ces éléments concernant l'un des brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

Compte tenu de l'importance capitale des brevets dans son secteur d'activité, THERACLION pratique une politique de demande de brevets à un stade précoce afin d'optimiser leurs droits de priorité.

Il n'existe pas de litiges en cours en matière de propriété intellectuelle.

4.5. RISQUES FINANCIERS

4.5.1. Historique de pertes opérationnelles – Risques liés aux pertes prévisionnelles

La Société a enregistré des pertes opérationnelles chaque année depuis le début de ses activités en 2004. Au 31 décembre 2014, les pertes nettes cumulées (résultat de l'exercice 2014 inclus) s'élevaient à 19 882 K€. Ces pertes résultent des frais de recherche et des coûts de développement mais aussi des coûts marketing et administratifs engagés par la Société.

La Société pourrait connaître de nouvelles pertes opérationnelles encore plus importantes au cours des prochaines années, en raison notamment :

- de l'accroissement des exigences réglementaires pour la fabrication de ses produits ;
- du développement de ses activités de recherche et développement au travers notamment de la réalisation d'essais cliniques en Europe, aux Etats-Unis et en Chine, dans les indications des adénofibromes du sein et des nodules thyroïdiens ;
- des frais de commercialisation de l'appareil Echopulse® et des consommables ;
- de frais de recherche et développement concernant des améliorations ou adaptation de l'équipement, ou de nouvelles applications ;
- de l'adoption plus lente de ses produits par les praticiens de santé, ou de l'inclusion plus lente des patients dans les essais cliniques ;
- des délais d'obtention du remboursement des procédures par les organismes sociaux compétents dans les différent pays où l'Echopulse® sera commercialisé.

L'augmentation de ces dépenses, l'augmentation des délais de recrutement de patients pour les essais cliniques, et des délais d'obtention de remboursements plus longs que prévus pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

4.5.2. Ressources incertaines en capitaux et financements complémentaires incertains

Historiquement, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital ou d'émissions d'obligations convertibles en actions auprès de fonds commun de placement à risque (FCPR) et de fonds commun de placement dans l'innovation (FCPI) gérés par la société de gestion Truffle Capital et par Cap Décisif, gestionnaire des avoirs des fonds G1J. Au cours de l'exercice 2014, elle a fait appel au public lors de son introduction en bourse sur Alternext et en 2015 la Société a réalisé un placement privé auprès d'un cercle restreint d'investisseurs. Elle n'a jamais eu recours à des emprunts bancaires.

L’exploitation de la Société n’a généré que des flux de trésorerie opérationnels négatifs jusqu’à la date d’enregistrement du présent document de référence. Ces flux de trésorerie opérationnels négatifs se sont respectivement élevés à 4 037 826 euros et 5 177 675 euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2013 et 2014.

La Société continuera d'avoir des besoins de financement importants pour le développement de ses technologies, le financement des procédures de certification de l’Echopulse® aux Etats-Unis et en Chine et la commercialisation de ses produits. Afin de répondre à ces besoins, la Société envisage plusieurs alternatives pour financer ses opérations de développement et de marketing futures.

Le niveau du besoin de financement et son échelonnement dans le temps dépendent d'éléments qui échappent au contrôle de la Société tels que :

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour ses programmes de recherche et de développement et des études cliniques ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- des coûts pour répondre aux développements technologiques et du marché et pour assurer la fabrication et la commercialisation de ses produits ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l’obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demandes auprès des instances réglementaires ;
- des opportunités nouvelles de développement de la technologie de la Société pour de nouvelles indications ; et
- des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits ou d’acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

Il se peut que la Société ne parvienne pas à se procurer des capitaux supplémentaires quand elle en aura besoin ou que ces capitaux ne soient pas disponibles à des conditions financières acceptables pour la Société. Si les fonds nécessaires n’étaient pas disponibles, la Société pourrait devoir :

- retarder, réduire ou supprimer des programmes de recherches ;
- obtenir des fonds par le biais d’accords de partenariat qui pourraient la contraindre à renoncer à des droits sur certaines de ses technologies ou certains de ses produits, droits auxquels elle n’aurait pas renoncé dans un contexte différent ;
- accorder des licences ou conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins favorables pour elle que ceux qu’elle aurait pu obtenir dans un contexte différent ; ou
- envisager des cessions d’actifs, voire un rapprochement avec une autre société.

De plus, dans la mesure où la Société lèverait des capitaux par émission d’actions nouvelles, la participation de ses actionnaires pourrait être diluée. Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait par ailleurs comprendre des conditions restrictives.

La réalisation de l’un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l’activité de la Société, ses résultats, sa situation financière, ses perspectives et son développement ainsi que sur la situation de ses actionnaires.

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

Dans le cadre de la politique de motivation de ses dirigeants et employés, la Société a, depuis sa création, émis et attribué des BCE et des BSA (se référer au paragraphe 21.1.4 « Autres titres donnant accès au capital »). La Société pourrait procéder à l'avenir à l'attribution ou à l'émission de nouveaux instruments donnant accès au capital.

A la date du présent document de référence, la Société a émis les valeurs mobilières donnant accès au capital suivantes :

- 356 797 BCE représentant potentiellement 458 188 actions ;
- 50 515 BSA représentant potentiellement 202 060 actions ;
- 176 500 BSA au profit de KEPLER CHEUVREUX dans le cadre d'un programme d'equity line représentant potentiellement 176 500 actions.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, l'exercice potentiel de ces valeurs mobilières donnant accès au capital par leurs titulaires entraînerait la dilution suivante :

	Titres existants	En cas d'exercice des BCE	En cas d'exercice des BSA	En cas d'exercice des BSA KEPLER
Nombre d'actions créées	4 295 941	458 188	202 060	176 500
Dilution		9,64 %	4,49%	3,95%
Nombre d'actions créées cumulé	4 295 941	4 754 129	4 956 189	5 132 689
Dilution cumulée		9,64 %	13,32%	16,30%

L'ensemble de ces valeurs mobilières donnant accès au capital sont décrites au chapitre 21.1.4 du présent document de référence.

4.5.4. Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche

Dans le cas où la Société ne respecterait pas les conditions contractuelles, et notamment les différents éléments relevant de chaque étape-clé, tel que spécifiés au paragraphe 22.1 « Contrats conclus avec OSEO » du présent document de référence, prévue dans la convention de subventions et d'avances remboursables conclues avec OSEO, cette dernière pourrait ne pas recevoir les aides prévues dont le montant total à percevoir s'élève à 2,6 millions d'euros (dont 0,3 million d'euros de subvention).

Récapitulatif des aides et subventions OSEO / BPI récentes :

Date des contrats	Intitulé	Montant total	Montants cumulés perçus au 31/12/2014	Remboursements cumulés effectués au 31/12/2014 (1)	Solde à rembourser au 31/12/2014	Reste à percevoir au 31/12/2014 (2)
Récapitulatif des aides remboursables						
30 juin 2005	Bpi France	60 000	60 000	60 000	-	-
19 juillet 2005	Bpi France	223 000	223 000	223 000		-
1er décembre 2005	Bpi France	500 000	500 000	200 000	300 000	-
21 février 2008	Bpi France	1 300 000	1 300 000	300 000	1 000 000	-
25 mai 2009	Contrat TUCE (3)	4 684 416	2 459 812	-	2 459 812	2 224 604
Total aides remboursables		6 767 416	4 542 812	783 000	3 759 812	2 224 604
Récapitulatif des subventions TUCE				N/A		
de 2009 à 2014	Contrat TUCE	2 223 100	1 890 100			333 000
Total des subventions TUCE		2 223 100	1 890 100	-	-	333 000
Total		**8 990 516**	**6 432 912**	**783 000**	**3 759 812**	**2 557 604**

(1): En période subséquente, la Société a remboursé 200 K€ supplémentaires sur le contrat du 21 février 2008.

(2): sous réserve du franchissement de certaines étapes scientifiques

(3): TUCE : sur les 2,5 M€ perçus, 0,7 M€ ont été perçus en 2012, 0,9 M€ en 2013 et 0,9 M€ en 2014

Par ailleurs, dans le cas où la Société ne respecterait pas les conditions contractuelles prévues avec OSEO, elle pourrait être amenée à rembourser les sommes avancées dans le cadre du contrat d'aide OSEO-ANVAR du 1er décembre 2005 pour 0,5 million d'euros (solde de 0,3 million d'euros restant à rembourser à la date d'enregistrement du présent document de référence), du contrat d'aide OSEO-Innovation du 21 février 2008 pour 1,3 million d'euros (solde de 0,8 million d'euros restant à rembourser à la date d'enregistrement du présent document de référence) et du contrat d'aide OSEO-ISI du 25 mai 2009 pour un maximum de 4,7 millions d'euros d'avances remboursables en cas de franchissement de toutes les étapes-clés (2,5 millions d'euros d'avances remboursables déjà perçus à la date d'enregistrement du présent document de référence).

Ces situations pourraient priver la Société des moyens financiers pour mener à bien ses recherches et développements. En effet, la Société n'aura pas nécessairement à sa disposition d'autres moyens financiers ni le temps nécessaire pour trouver de nouvelles sources de financement.

En outre, pour financer ses activités, la Société a également opté pour le Crédit d'Impôt Recherche (« **CIR** »), ce dispositif consistant à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement. Les dépenses de recherche et développement éligibles au CIR incluent notamment les salaires et traitements, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle.

La Société a bénéficié d'un crédit d'impôt recherche qui a été encaissé au titre des exercices 2012 et 2013 pour des montants respectifs de 602 K€ et 377 K€. Le montant comptabilisé au titre du CIR au 31 décembre 2014 s'élève à 495 K€ et a été perçu en intégralité en juin 2015.

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

Un contrôle fiscal et une revue du Ministère de la Recherche, portant que les exercices 2010, 2011 et 2012, ayant eu lieu fin janvier 2014, a cependant confirmé l'éligibilité des projets développés par THERACLION au CIR et la méthode de calcul utilisée. Aussi la Société considère-t-elle que ce risque est limité.

4.6. RISQUES DE MARCHE

4.6.1. Risques de taux d'intérêt

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société n'a pas contracté d'emprunt auprès d'établissements de crédit et n'est donc pas exposée au risque de taux d'intérêt.

4.6.2. Risques de liquidité

La Société pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires afin d'assurer son développement.

Historiquement, le financement de la croissance de la Société s'est effectué par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital (pour un montant cumulé de 26 millions d'euros) et d'obligations convertibles (pour un montant cumulé de 2 millions d'euros[1]) et par des avances en compte courant (d'un montant total de 3 millions d'euros) consenties par Truffle Capital. La Société a également perçu un montant cumulé de 2,4 millions d'euros de subventions (dont 1,9 million d'euros d'OSEO / BPI). Un montant maximum supplémentaire de 333 K€ pourra être versé à THERACLION en fonction du franchissement des étapes clés du projet TUCE – OSEO ISI (se référer au paragraphe 22.1.3 « Contrats d'aide OSEO ISI du 25 mai 2009 »).

Par ailleurs, au 30 juin 2015, la Société avait reçu un montant cumulé de 4,5 millions d'euros d'aides et avances remboursables de la part d'OSEO, elle avait remboursé 983 K€ euros. Au 1er juillet 2015, étant donné le franchissement d'une nouvelle étape clé du projet TUCE, THERACLION a reçu une avance remboursable supplémentaire de 1,1 million d'euros. Suite à cela, il reste un montant maximal de 1,1 million d'euros à percevoir, correspondant aux deux dernières étapes clés (cf. Chapitre 22.1.3).

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société n'a pas de dette bancaire et n'est donc pas exposée à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

Au 30 juin 2015, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevent à 4 714 K€ (contre 4 272 K€ au 31 décembre 2014). La Société a, au cours du premier semestre 2015, entrepris les démarches nécessaires au renforcement de sa trésorerie via un placement privé ayant permis de lever 4 millions d'euros. Depuis, une nouvelle aide publique (en juillet 2015 la Société a perçu 1,1 million d'euros au titre du programme TUCE de la part de la Bpifrance), et l'utilisation de l'equity line ont permis de consolider cette position de trésorerie. Compte tenu de ses perspectives de ventes (y compris celles issues de commandes reçues) et de l'encaissement de son crédit d'impôt recherche 2015 et au regard de ses cash flow prévisionnels, la Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir.

La Société exerce une gestion prudente de sa trésorerie disponible. La trésorerie et équivalents comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société.

[1] Etant précisé qu'à la date d'enregistrement du document de référence, ces obligations convertibles (OCA-2010 et OCA-2013) ont été converties en actions THERACLION (se référer au Chapitre 10).

4.6.3. Risque de change

La Société n'est aujourd'hui que faiblement exposée au risque de change, ne réalisant qu'une minorité de ses achats en dollars, en livres sterling et en francs suisse. Elle pourrait néanmoins devenir exposée à un tel risque si elle développe ses activités hors de la zone euro, et en particulier aux États-Unis et en Chine.

4.6.4. Risque actions

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la trésorerie disponible de la Société est détenue sur comptes courants, ou placée dans des instruments financiers sans risque (compte à terme garanti, SICAV monétaires).

La Société n'est donc pas exposée à un risque sur actions.

4.7. ASSURANCES 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 avec la nature de son activité. Au titre de l'exercice 2014, le montant des charges payées par la Société au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élevait à 44 K€. Ces polices sont annuelles et généralement reconduites d'année en année à l'exception des assurances "Responsabilité Etudes Cliniques" qui couvrent la durée de l'étude clinique concernée. La Société estime que la nature des risques couverts par ces assurances est conforme à la pratique retenue dans son secteur d'activité.

Tableau récapitulatif des assurances souscrites par la Société :

Risques couverts	Assureur	Montant des garanties	Franchise par sinistre
Multirisque professionnelle	GAN		
Incendie et risques annexes – Dégâts des eaux – Gel			
* Dommages matériels			
- Bâtiments		Valeur de reconstruction à neuf	562 €
- Matériels et mobiliers professionnels, marchandises et aménagements			
Incendie et risques annexes		81 479 €	562 €
Dégâts des eaux-gel		81 479 €	562 €
dont :			
Espèces et valeurs			
Biens personnels		4 600 €	562 €
		9 200 €	562 €
* Responsabilités d'occupant			
- Responsabilité du locataire			
Risques locatifs		Conséquences pécuniaires de la responsabilité encourue	
Trouble de jouissance		750 000 €	
Pertes de loyers		2 années de loyers hors charges	
- Responsabilité du propriétaire			
Recours du locataire		750 000 €	
Trouble de jouissance		750 000 €	
- Recours des voisins et des tiers		899 670 €	

Risques couverts	Assureur	Montant des garanties	Franchise par sinistre
Accidents aux appareils électriques		8 148 €	562 €
Vol			
* Matériels et mobiliers professionnels, marchandises et aménagements		65 183 €	562 €
dont : biens personnels		9 200 €	562 €
Bris des glaces et des enseignes		8 148 €	0 €
Tous risques des matériels informatiques et de bureautique		30 555 €	450 €
* Extension matériels informatiques portables en tous lieux		3 374 €	
Frais et pertes consécutifs aux dommages matériels garantis		20% de l'indemnité avec un maximum de 2 300 000 €	
Montant minimum de la garantie		23 000 €	
Frais supplémentaires d'exploitation		562 294 €	5 623 €
Catastrophes Naturelles			
* Dommages matériels		81 479 €	10 % du montant de l'indemnité avec un minimum de 1 140 €
<u>Bris de machines - Exploitation</u>	GAN		
Dommages matériels ou Vol ou Tentative de vol en locaux – En France			10% des dommages avec un minimum de 300 € et un maximum de 3 000 €
* Site THERACLION		400 000 € par sinistre	
* Site logistique Sté SHURGARD		420 000 € par sinistre	
* Centres hospitaliers		150 000 € par sinistre	
* Salons, congrès, expositions		150 000 € par sinistre	
Dommages matériels ou Vol ou Tentative de vol en locaux – En C.E.E.			10% des dommages avec un minimum de 1 500 € et un maximum de 7 500 € sauf en cas de vol : franchise doublée
* Centres hospitaliers		150 000 € par sinistre	
* Autres sites stockage-logistique		150 000 € par sinistre	
* Salons, congrès, expositions		150 000 € par sinistre	
<u>Responsabilité Civile</u>	CHUBB		
Tous dommages confondus y compris corporels		6 000 000 € par année d'assurance	
dont (intervenant en déduction du capital mentionné)			
* Faute inexcusable		250 000 € par victime avec un maximum de 1 000 000 € par année d'assurance	3 000 € par victime
* Dommages matériels et immatériels		6 000 000 € par sinistre	1 000 €
dont (intervenant en déduction du capital mentionné)			

Risques couverts	Assureur	Montant des garanties	Franchise par sinistre
- Dommages immatériels non consécutifs		150 000 € par année d'assurance	3 000 €
* Tous dommages de pollution accidentelle		300 000 € par année d'assurance	3 000 €
* Dommages corporels, matériels et immatériels consécutifs résultant de la Responsabilité civile produit		6 000 000 € par année d'assurance	15 000 €
Défense Pénale et Recours			Seuil d'intervention par litige
Défense Pénale- Recours		15 000 €	1 500 €
Déplacements professionnels / Missions	CHUBB		
Accidents corporels		5 000 000 € par événement	
* Décès accidentel		150 000 € par personne assurée	
* Invalidité permanente		150 000 €	
* Préjudice de vie quotidienne (si taux d'invalidité supérieure à 30%)		20 000 €	
* Frais de recherche, de secours et de sauvetage		20 000 €	
Voyages d'affaires		20 000 €	
* Annulation ou modification du voyage		5 000 €	
* Bagages, effets personnels, matériel professionnels, objets de valeur		5 000 €	
* Responsabilité civile vie privée : dommages corporels, matériels, immatériels consécutifs		7 500 000 € par évènement	
Sûreté des personnes		300 000 € par évènement	
* Kidnapping, demande de rançon		50 000 € par évènement	
* Evacuation politique, évacuation consécutive à une catastrophe naturelle, évacuation après kidnapping			
Marchandises transportées	CNA	Par expédition, par lieu de séjour en cours normal de transport et par sinistre ou évènement :	
Transports publics confiés à des professionnels			
* Facultés maritimes :		200 000 €	Sans franchise
* Facultés terrestres :		200 000 €	
* Facultés aériennes :		200 000 €	
* Facultés fluviales :		200 000 €	
* Pour tous les autres moyens d'expédition (colis ou paquet confié à l'administration postale)		20 000 €	
Transports privés (en propre compte)			10% du montant du sinistre avec un minimum de 150 € et un maximum de 760 €
* Transports de marchandises effectués à bord de véhicules appartenant à l'assuré ou à ses collaborateurs		50 000 € par véhicule de société par transport et par sinistre ou évènement	

Risques couverts	Assureur	Montant des garanties	Franchise par sinistre
En séjours expositions * Pour les expositions, salons ou manifestations professionnelles		90 000 € par lieu d'exposition	10% du montant du sinistre avec un minimum de 760 € et un maximum de 1 525 €
Responsabilité civile des dirigeants	CNA	1 000 000 €	
Responsabilité études cliniques Couvre la responsabilité de THERACLION en tant que promoteur d'études cliniques. Le montant total de la prime et des garanties souscrites pour les études dépendent du nombre d'essais entrepris, de leur localisation et du nombre de sujets y participant.	HDI Gerling CHUBB Allianz	Montant fixé par patient et par protocole en fonction de chaque programme d'études cliniques.	

4.8. FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES

La Société n'a été impliquée, au cours de la période de douze mois précédant la date d'enregistrement du présent document de référence, dans aucune procédure administrative, pénale, judiciaire ou d'arbitrage qui soit susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou son développement, pas plus, à la connaissance de la Société, que cette dernière n'est menacée d'une telle procédure à la date d'enregistrement du présent document de référence.

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

5.1. HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE

5.1.1. Dénomination sociale de la Société

La Société a pour dénomination sociale : « THERACLION »

5.1.2. Lieu et numéro d'immatriculation de la Société

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le numéro 478 129 968.

5.1.3. Date de constitution et durée

La Société a été constituée et immatriculée au registre du commerce et des sociétés le 5 août 2004 pour une durée de 99 ans sauf dissolution anticipée ou prorogation.

5.1.4. Siège social, forme juridique et législation applicable

Initialement constituée sous forme de société par actions simplifiée, la Société a été transformée en société anonyme par décision de l'Assemblée Générale des actionnaires réunie le 20 mai 2010. La Société, régie par le droit français, est principalement soumise pour son fonctionnement aux dispositions du Livre II du Code de Commerce.

Le siège social de la Société est situé 102, rue Etienne Dolet 92240 Malakoff.
Les coordonnées de la Société sont les suivantes :
Téléphone : 01 55 48 90 70
Télécopie : 01 55 48 90 78
Adresse courriel : contact@theraclion.com
Site Internet : www.theraclion.com

5.1.5. Événements importants dans le développement des activités de la Société

2004 Création de THERACLION par Jérôme Lebon et François Lacoste et d'autres actionnaires dans le but de développer une technique de traitement non-invasif par ultrasons focalisés de haute intensité (ou *High Intensity Focused Ultrasound* : « HIFU ») pour les pathologies du cou et de la tête.

2005 Accord de licence mondial de brevets détenus en copropriétés par EDAP-TMS et l'INSERM à THERACLION dans le domaine du traitement par HIFU pour la région cervico-faciale (cou et face jusqu'à la base du cerveau).

Entrée des fonds gérés par TRUFFLE CAPITAL au capital de THERACLION pour un montant de 2,5 millions d'euros.

Obtention d'aides OSEO ANVAR de 0,8 million d'euros pour le traitement non-invasif par HIFU des nodules thyroïdiens.

2006 Lancement d'une étude de faisabilité visant à évaluer la performance des traitements des nodules thyroïdiens bénins par HIFU avec le dispositif Echopulse® conduite par THERACLION au sein de l'hôpital St-Louis à Paris sous le contrôle du Dr. Olivier Esnault.

Levée de 1 million d'euros sous forme d'augmentation de capital réalisée auprès des fonds gérés par TRUFFLE CAPITAL.

2007 Lancement d'études visant à évaluer la performance des traitements des nodules thyroïdiens bénins et toxiques par HIFU avec le dispositif Echopulse® conduite par THERACLION au sein de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris sous le contrôle du Pr. Laurence Leenhardt.

Obtention du marquage CE de l'Echopulse® (indication relative au traitement du nodule thyroïdien).

2008 Obtention d'une aide OSEO Innovation de 1,3 million d'euros pour le traitement non-invasif par HIFU des nodules thyroïdiens et des glandes parathyroïdiennes.

Levée de 1 million d'euros sous forme d'augmentation de capital réalisée auprès des fonds gérés par TRUFFLE CAPITAL.

Lancement d'une étude visant à évaluer la performance des traitements de l'hyperparathyroïdie primaire et de l'hyperparathyroïdie secondaire par HIFU avec le dispositif Echopulse® conduite par THERACLION au sein du *Hospital for Active Treatment of Endocrinology « Acad. Ivan Penchev »*à Sofia sous le contrôle du Dr. Roussanka Kovatcheva.

2009 Obtention d'une aide OSEO Innovation, pour THERACLION et son partenaire SUPERSONIC IMAGINE, d'un montant global maximum de 8,5 millions d'euros en subventions et avances remboursables dans le cadre du programme Innovation Stratégique Industrielle (projet dit « TUCE »).

Levée de 1 million d'euros sous forme d'augmentation de capital réalisée auprès des fonds gérés par TRUFFLE CAPITAL.

Lauréat du prix « *European Ultrasound Technology Innovation Award* 2009 » attribué par FROST & SULLIVAN, cabinet d'études reconnu dans le domaine de la recherche et conseil en technologie.

2010 Renouvellement du marquage CE de l'Echopulse® (renouvellement pour l'indication relative au traitement du nodule thyroïdien et extension d'indication aux traitements des glandes parathyroïdiennes : hyperparathyroïdie primaire et secondaire).

Transformation de la Société en société anonyme.

Levées de 0,5 million d'euros sous forme d'obligations convertibles et de 2 millions d'euros sous forme d'augmentation de capital suite à l'exercice de BSA réalisées auprès des fonds gérés par TRUFFLE CAPITAL.

Obtention en date du 16 décembre 2010 et pour une durée de 3 ans de la qualification « Entreprise Innovation » pour les Fonds Communs de Placement dans l'Innovation (FCPI) par OSEO Innovation.

2011 Extension de l'accord de licence conclu avec EDAP-TMS à titre exclusif pour les tumeurs bénignes du sein (adénofibromes du sein) et à titre non-exclusif les tumeurs malignes du sein.

Constatation par OSEO Innovation du franchissement de l'étape-clé N°1 du projet TUCE.

Lancement d'une étude conduite et financée par Oxford Radcliffe Hospital et menée par le Dr. Radu Mihai visant à évaluer la performance du traitement de l'hyperparathyroïdie primaire par HIFU avec le dispositif Echopulse®.

Démission de Monsieur Ismaël Nujurally de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général de la Société et modification des modalités d'exercice de la direction générale pour permettre le cumul des fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général, aux termes desquels Monsieur Jean-Yves Burel, Président du Conseil d'administration se voit également confier la direction générale de la Société.

2012 Levées de 1,6 million d'euros et de 1,65 million d'euros sous forme d'augmentations de capital réalisées auprès des fonds gérés par TRUFFLE CAPITAL et de la Société G1J Ile de France.

Démission de Madame Amy Paul de son mandat d'administrateur de la Société.

Nomination de Madame Annette Hasenburg et de Monsieur Bernd von Polheim en qualité d'administrateurs de la Société.

2013 Première vente du dispositif Echopulse® en Allemagne, au profit de l'Hôpital de Bottrop, en février 2013.

Démission de Monsieur Jean-Yves Burel de ses fonctions de Directeur Général de la Société, modification des modalités d'exercice de la direction générale pour permettre la dissociation des fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général et nomination de Monsieur Stefano Vagliani en qualité de nouveau Directeur Général de la Société. Monsieur Jean-Yves Burel continue à occuper les fonctions de Président du Conseil d'administration de la Société.

Levée de 1,4 million d'euros sous forme d'obligations convertibles auprès des fonds gérés par TRUFFLE CAPITAL et de la Société G1J Ile de France.

Renouvellement du marquage CE et des certifications ISO pour les deux applications cliniques de la Société (adénofibrome et thyroïde).

Renouvellement pour une durée de 3 ans de la qualification « Entreprise Innovation » pour les Fonds Communs de Placement dans l'Innovation (FCPI) par BPI.

2014 Accord de la FDA obtenu pour démarrer un essai clinique sur l'adénofibrome en partenariat avec l'université de Virginie dans le cadre de l'IDE. Cet essai de faisabilité porte sur 20 patientes.

Introduction en bourse sur le marché Alternext de Euronext Paris après être parvenue à lever environ 10,9 millions d'euros sous la forme d'une émission d'actions. La première cotation a eu lieu le 24 avril 2014.

Conversion des obligations convertibles émises en 2013 en actions nouvelles lors de l'introduction en Bourse de la Société.

Démission de Monsieur Stefano Vagliani de ses fonctions de Directeur Général de la Société et nomination de Monsieur David Caumartin en qualité de nouveau Directeur Général de la Société.

Premiers remboursements du traitement par l'Echopulse® obtenus en Allemagne sur le fibroadénome.

2015 Ouverture d'une filiale à Hong-Kong : Theraclion Asia-Pacific Ltd et recrutement d'un Directeur du business development sur la zone Asie.

Démission de Madame Annette Hasenburg, Messieurs Tilman Druke et Laszlo Hegedüs de leurs fonctions d'administrateur et nomination de Messieurs Vincent Gardès, Laurent Levy et François Lacoste en qualité d'administrateurs.

Renforcement des équipes commerciales avec le recrutement de Directeurs pays en Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Hong-Kong.

Levée de 4 million d'euros sous forme d'un placement privé réalisé en juin 2015.

Prise de participation des employés dans le capital de la Société : 16 personnes ont investi.

Premières ventes sur l'indication des nodules thyroïdiens à Hong-Kong (Hôpital Queen Mary) et en Allemagne (dans un centre privé de médecine nucléaire à Paderborn et à Bottrop pour le centre privé de radiologie BORAD).

5.2. INVESTISSEMENTS

5.2.1. Principaux investissements réalisés depuis 2012

Les principaux investissements des deux derniers exercices sont essentiellement relatifs aux travaux de recherche et développement engagés en vue de la mise au point des traitements et concernent l'acquisition de matériel de bureau, informatique et de laboratoire. Se référer à la note 3 des annexes aux comptes sociaux présentées au paragraphe 20.1. « Informations Financières historiques ».

Investissements en euros			
	Exercice 2012	**Exercice 2013**	**Exercice 2014**
Immobilisations incorporelles	388 861	193 139	140 009
Immobilisations corporelles	20 657	151 802	228 007
Immobilisations financières	716	24 375	186 806
TOTAL	**410 232**	**369 316**	**554 823**

Les immobilisations financières au 31 décembre 2014 concernent essentiellement le contrat de liquidité mis en place en 2014 avec Portzamparc.

5.2.2. Principaux investissements en cours et mode de financement

Depuis le 31 décembre 2014, THERACLION n'a réalisé aucun investissement significatif.

5.2.3. Principaux investissements à venir

THERACLION ne prévoit pas, pour le moment, de réaliser d'investissements significatifs pour les années à venir et pour lesquels les organes de direction de la Société ont pris des engagements fermes.

6. APERÇU DES ACTIVITES DE LA SOCIETE

6.1. PRESENTATION GENERALE

Société française créée en 2004 et issue d'EDAP-TMS, THERACLION est spécialisée dans les technologies médicales basées sur l'utilisation d'ultrasons et est constituée d'une équipe de 25 salariés. THERACLION est aujourd'hui la seule société au monde à proposer un traitement totalement non-invasif des nodules thyroïdiens bénins et des adénofibromes du sein. Après près de 10 ans de recherche et de développement, la Société a mis au point une solution innovante d'échothérapie : l'EchoPulse® qui combine dans la même machine un échographe permettant le repérage des tumeurs cibles et un système de traitement permettant l'ablation non-invasive, sans cicatrice de ces tumeurs. La technologie utilisée pour l'ablation est celle des Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (en anglais « *High-Intensity Focused Ultrasound* » ou HIFU) et l'EchoPulse® et son consommable l'EPack® sont protégés par plus d'une centaine de brevets. Cette solution présente aujourd'hui une véritable alternative à la chirurgie et aux techniques mini-invasives.

Cette technique utilisant les ultrasons focalisés provoque ainsi la nécrose des tissus visés (et formant la tumeur à éliminer). Ces tissus nécrosés sont ainsi dans un premier temps réduits par « assèchement », puis éliminés au fil du temps par l'organisme qui élimine les cellules mortes. Ce processus n'étant pas instantané, cela explique les courbes de réduction de volume dans le temps observées lors des études cliniques présentées ci-après au chapitre 6.4 « Etudes cliniques ».

La technologie développée par THERACLION représente des bénéfices importants pour les diverses parties concernées :

- le patient : l'EchoPulse® permet une ablation non-invasive, donc sans cicatrice et sans effet ionisant. L'aspect non-invasif garanti également l'absence de risque d'infection post-opératoire. Aucune douleur n'a été mentionnée pendant et après le traitement sur plus de 400 patients traités à ce jour et les patientes traitées pour le sein ont conservé leur capabilité d'allaitement. Par ailleurs, le traitement se déroule en ambulatoire, sans anesthésie générale, et permet une reprise immédiate de ses activités ;
- le corps médical et le centre de soins : l'échothérapie coûte moins cher que le standard qu'est la chirurgie dans la mesure où elle ne requiert pas de bloc chirurgical stérile, de nuitée d'hôpital et où elle demande moins de personnel pour procéder à l'intervention– seulement un opérateur-. Pour les hôpitaux, l'absence de risque d'infection post-opératoire, réduit le risque d'engager leur responsabilité civile. L'utilisation de cette technologie permet aussi le développement d'une différenciation et la création d'une image d'innovateur qui prend en compte l'intérêt du patient. L'hôpital ou le centre de soin peut alors développer une spécialisation et consolider la demande dans un centre expert, ce qui induit l'accroissement de l'activité de celui-ci. Par ailleurs l'échothérapie aide l'hôpital à se transformer : plus de traitements ambulatoires faisant appel à plus de technologie et beaucoup moins d'hospitalisation donc moins de structure immobilière coûteuse (dans un hôpital neuf, la technologie représente moins de 10% du budget immobilier) ;
- l'économie de santé : les chirurgies de l'adénofibrome du sein et du nodule thyroïdien sont aujourd'hui facturées entre 1 200€ et 1 800€ à travers l'Europe. Les simulations effectuées par THERACLION montrent que ces montants pourront être réduits significativement, même pour des activités d'échothérapie faibles de l'ordre de 200 traitements par an et par machine. L'échothérapie est également moins chère que les techniques – peu utilisées - de chirurgie non-invasive comme la radiofréquence et le laser, dont le prix des consommables est élevé. Enfin, à une intervention chirurgicale classique sur le sein ou la thyroïde est associé un arrêt de travail de 1 à 5 jours, ce qui représente pour la communauté un coût important, tandis que ce coût est nul pour l'échothérapie qui permet une reprise instantanée des activités.

THERACLION a focalisé ses efforts de R&D et ses essais cliniques sur le traitement de deux pathologies bénignes parmi les plus courantes : l'adénofibrome du sein et le nodule thyroïdien bénin (se reporter aux chapitres 6.2.1.2 et 6.2.2.2 pour les estimations des incidences sur ces pathologies).

Les résultats des études cliniques menées en France, Bulgarie, Italie et Allemagne ont générés six articles dans des publications internationales en 2014 et 2015[1] (cf. 6.4.5.4 « Publications parues et à venir relatives aux études cliniques menées par THERACLION »).

Ces résultats montrent la très bonne tolérance et efficacité de la méthode pour le traitement des fibroadénomes ainsi que pour les nodules thyroïdiens bénins avec des réductions de tumeurs significatives sans effet secondaire pour le patient. De plus, ses résultats ont fait l'objet des présentations orales ou des posters dans plusieurs congrès internationaux dont l'European Thyroid Association, le congrès de la Focused Ultrasound Foundation, et l'European Congress of Radiology.

En novembre 2012, la société THERACLION a obtenu le marquage CE de son Echopulse® pour le traitement des adénofibromes du sein et des nodules thyroïdiens bénins. Le dernier renouvellement du marquage, valable 3 ans, a été obtenu en octobre 2013. La Société peut donc commercialiser son appareil dans tous les pays où cette certification est reconnue : l'Union Européenne, le Moyen-Orient, l'Afrique, certains pays d'Asie et d'Amérique Latine. D'autres demandes d'autorisations sont en cours sur de nouvelles zones : aux Etats-Unis la Société a obtenu en février 2014 l'autorisation de procéder à ses premiers essais dans le cadre d'une IDE et en Chine la Société a entamé des démarches (se référer au chapitre 6.5). Cependant, et en dépit de la certification CE qui aurait dû permettre une commercialisation dès 2013, celle-ci reste difficile et seulement 4 appareils ont été vendus et 3 sont installés avec des accords commerciaux de paiement à l'usage en raison principalement des deux points suivants :

- le caractère innovant du traitement proposé par THERACLION qui passe par une adoption du corps médical : cette nouvelle technique (HIFU), en rupture avec les standards actuels est encore mal connue des opérateurs ;
- une barrière du remboursement dans certains pays d'Europe de l'Ouest, ces pays ont des nomenclatures de codification d'actes strictes. Cette rigidité est un challenge pour la diffusion de toute rupture technologique, en particulier dans le domaine de la thérapie.

[1] Les publications mentionnées sont les suivantes :

a. Cavallo Marincola B, Pediconi F, Anzidei M, Miglio E, Di Mare L, Telesca M, Mancini M, D'Amati G, Monti M, Catalano C, Napoli A, High-intensity focused ultrasound in breast pathology: non-invasive treatment of benign and malignant lesions. Expert Review of Medical Devices. November 2014. 24:1-91. Cavallo Marincola B, Pediconi F, Anzidei M, Miglio E, Di Mare L, Telesca M, Mancini M, D'Amati G, Monti M, Catalano C, Napoli A, High-intensity focused ultrasound in breast pathology: non-invasive treatment of benign and malignant lesions. Expert Review of Medical Devices. November 2014. 24:1-9

b. Kovatcheva R, Guglielmina JN, Abehsera M, Boulanger L, Laurent N, Poncelet E. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma – a multicenter experience. Journal of Therapeutic Ultrasound. January 2015. 3: 1.

c. Kovatcheva R, Vlahov JD, Stoinov JI, Zaletel K. Benign Solid Thyroid Nodules: US-guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation-Initial Clinical Outcomes. Radiology. March 2015

d. Korkusuz H, Fehre N, Sennert M, Happel C, Grünwald F. Early assessment of high-intensity focused ultrasound treatment of benign thyroid nodules by scintigraphic means. Journal of Therapeutic Ultrasound, 2014, 2:18

e. Korkusuz H, Sennert M, Fehre N, Happel C, Grünwald F. Local thyroid tissue ablation by high-intensity focused ultrasound: Effects on thyroid function and first human feasibility study with hot and cold thyroid nodules. International Journal of Hyperthermia, on-line on October 2014. 1-6

f. Korkusuz H, Fehre N, Sennert M, Happel C, Grünwald F. Volume reduction of benign thyroid nodules 3 months after a single treatment

THERACLION s'est repositionnée mi-2014 sur les pays Européens et ceux acceptant le marquage CE et où la nomenclature de remboursement est plus souple et où les incidences de pathologies sont nombreuses.

Le prix de vente public d'un EchoPulse® est de l'ordre de 350 000 euros, et celui de son consommable EPack® de 300 euros. Ce dernier étant à usage unique, il constitue une source de revenus récurrents pour la Société. A ce jour l'EchoPulse® est proposé avec deux softwares conçus chacun pour une des deux applications visées. Une prestation de maintenance, au-delà de l'année de garantie, sera également proposée, son coût est estimé à 7% du coût de l'équipement.

En 2014, le chiffre d'affaires était uniquement composé de vente d'équipement et de consommable, les premières prestations de services ne seront proposées qu'à partir de l'exercice 2015, venant étoffer les types de revenus de la Société. A cela s'ajoute une offre développée par la Société pour ses premiers « early adopters » de paiement à l'acte. Bien que n'étant pas destiné à être le modèle commercial à long terme de THERACLION, la Société le propose à certains de ses premiers clients selon les pays, ce type de revenu s'apparentera à du revenu locatif, le client s'engageant à payer un montant forfaitaire pour chaque traitement. Une puce incluse dans le consommable ainsi que les données internes de la machine assure un suivi précis de l'utilisation à THERACLION.

L'EchoPulse® est une technologie de rupture qui ouvre une ère nouvelle dans le traitement des pathologies visées. Pour se faire connaître, la Société a multiplié ses interventions auprès de la communauté scientifique et ainsi participé à une dizaine de congrès en 2014 en Europe et aux Etats-Unis.

Le marché visé représente un parc de plus de 5 300 machines, marché sur lequel THERACLION prévoit de vendre 1 200 machines à un horizon 10 ans (voir chapitres 6.2.2.4 et 12.2). Le modèle de croissance de THERACLION consiste à créer un parc de machines vendues dans des centres experts.

Pour faire face à ce défi, la Société a pris 4 initiatives :

- En premier lieu, l'installation de machines chez des « early adopters » afin qu'elles soient utilisées par des leaders d'opinion qui sont les ambassadeurs de la solution THERACLION : Guy's & St Thomas King's Collège de Londres, Université de Tübingen, Hôpital des Diaconesses de Paris. Grâce aux communications médicales et scientifiques de ces leaders d'opinion, la technique tend à être adoptée par un plus grand nombre. Ces études incluent un volet médico-économique, qui servira à l'établissement du remboursement de la technique, pays par pays. Cette procédure est plus ou moins lourde selon les pays et les délais d'obtention d'un remboursement varient de manière importante. THERACLION fait ses meilleurs efforts, avec les aléas que comporte une telle démarche en fonction des pays, pour obtenir des remboursements dans plusieurs pays d'Europe d'ici 4 ans. Ainsi l'atteste l'arrivée dans l'équipe de direction d'une Vice-Présidente Market access et la stratégie de recrutement mise en place pour assurer la vente en direct sur les principaux marchés Européens et à Hong-Kong qui vise à accélérer ce processus d'adoption.
- La mise en place de stratégies de transition : au Royaume-Uni, l'assimilation de l'échothérapie à un acte interventionnel doit passer par une approbation auprès de l'institution NICE. L'assurance maladie des cadres en Italie, FASI, rembourse d'ores et déjà le traitement par échothérapie des adénofibromes du sein. THERACLION peut donc démontrer dans ce pays, sur une fraction de la population, la valeur de sa solution, ce qui devrait conduire à une généralisation dans les 12 à 24 prochains mois. En Allemagne, la Société a initié un programme visant à obtenir le remboursement des procédures auprès de des assurances santé (« Krankenkasse ») et en a d'ores et déjà obtenus pour le fibroadénome auprès de 5 assurances. Le même type de remboursement sur les nodules thyroïdiens est attendu courant 2015. Enfin, en France, des mesures dérogatoires sont en cours de soumission via le Forfait Innovation dont le décret n'est paru qu'en février 2015.

- La focalisation de ses efforts commerciaux sur les pays où le marquage CE est accepté et où les frais de santé sont couverts par des assurances privées (ou payés directement par les patients). La Société dispose d'une liste importante de prospects sur les pays d'Europe où elle est implantée en direct (Allemagne, France, Italie et Royaume-Uni) ainsi qu'à Hong Kong, dont quatres ont déjà passé commande à fin août 2015 : deux en Allemagne, un à Hong-Kong et un en Egypte. A noter que les commandes en Allemagne et à Hong-Kong constituent les premières installations pour les traitements des nodules thyroïdens.

  THERACLION a conclu des accords de distribution avec des sociétés spécialisées, très bien introduites sur leur marché, en Russie, Tunisie, Turquie, Egypte, Corée et Pologne. Au cours du second semestre 2015, de nouveaux accords de distribution devraient être signés en Asie et au Moyen-Orient. Les directeurs pays ont la responsabilité de mettre en place un réseau d'agents et de distributeurs sur leurs zones respectives.

  THERACLION se focalise sur les grands marchés d'Europe de l'Ouest : THERACLION a préféré mettre en place une organisation de vente directe, nécessaire au suivi des leaders d'opinion et des « early adopters ».

- Le support des « early adopters ». Ce sont le plus souvent de grands centres experts qui souhaitent se différencier de leur propre concurrence par l'utilisation de techniques innovantes. THERACLION supporte de tels centres en mettant à leur disposition ses spécialistes clinique et marketing, en organisant des événements locaux pour la bonne information des prescripteurs, en faisant couvrir ces centres et événements par la presse, et surtout en mettant à leur disposition un outil internet, le « PatientPull » qui permet via Internet de se renseigner sur les lieux où les procédures d'échothérapie par EchoPulse® sont disponibles. La Société facilite la mise en relation de plusieurs centaines de demandes de patients vers le praticien médical le plus proche (se référer au chapitre 6.5) et a également mis en place un site plus informatif sur l'échothérapie en général : www.echotherapie.com.

Durant cette phase dite de « pré-lancement » et à date du présent document de référence, la Société a mis des machines à disposition des centres à titre gracieux dans le cadre d'essais cliniques : un Echopulse® à Londres au Guy's & St Thomas King's College, et un à l'hôpital Reggio Emilia et un dernier au sein de l'Université de Virginie (Charlottesville – Etats-Unis) ; et dans le cadre de démonstrations commerciales à l'hôpital des Diaconesses et à Francfort. Pour certains de ces « pionniers » la Société a également conclu des accords commerciaux de paiement à l'usage comme c'est le cas à Istres (SELAS du Nedon) et à l'Institut de Radiologie de Paris. Ces schémas de commercialisation n'ont pas vocation à être poursuivis dans la phase commerciale proprement dite et font l'objet de conditions particulières du fait de ce caractère d' « early adopters » en l'absence de remboursement. Des ventes de machines neuves ont également eu lieu et les trois derniers Echopulses® vendus l'ont été au site de Leipzig en Allemagne - qui appartient au groupe HELIOS -, au distributeur AB Care en Egypte et à l'Hopital Universitaire de Hong-Kong (HKU).

6.1.1. Historique des HIFU et de THERACLION

Depuis la découverte par Pierre et Jacques Curie des effets de la piézo-électricité[1] en 1880 puis des travaux de Paul Langevin aboutissant à l'invention du « triplet » en 1918 à l'origine du développement des ultrasons[2], ces derniers ont été utilisés pour de nombreuses applications dans des domaines extrêmement variés allant de l'agriculture (nébulisation de l'eau se transformant en aérosol et alimentant le système racinaire) à la télémétrie avec le sonar en passant par les applications médicales

[1] Propriété que possèdent certains corps de se polariser électriquement sous l'action d'une contrainte mécanique et réciproquement de se déformer lorsqu'on leur applique un champ électrique. Cette propriété trouve un très grand nombre d'applications dans l'industrie et la vie quotidienne, notamment dans le domaine médical pour la réalisation d'échographies.

[2] Les ultrasons sont des ondes mécaniques et élastiques pouvant être diffusées par les gaz, les liquides, les parties métalliques de solides ou les tissus mous, notamment la chair et les organes. La fréquence des ultrasons est trop élevée (supérieure à 20 kHz) pour être audible pour l'oreille humaine.

en matière de diagnostic et de thérapeutique, les plus connues étant certainement l'échographie*, la lithotripsie (traitement des calculs rénaux par ondes de choc) et la thermothérapie par ultrasons focalisés.

Dans le domaine médical, Robert Woods et Alfred Loomis sont les premiers à étudier les effets biologiques des ultrasons sur les tissus entre 1926 et 1927 ; par la suite, Herbert Freundlich propose en 1933 un usage thérapeutique des ultrasons en physiothérapie en les utilisant pour chauffer les tissus au niveau des articulations et des muscles pour des traitements antalgiques et anti-inflammatoires. Il s'agit d'un nouveau développement dans le domaine de la thermothérapie, technique médicale visant à employer la chaleur à des fins thérapeutiques. La thermothérapie est basée sur des méthodes utilisant soit l'eau chaude, soit les ondes électromagnétiques (micro-ondes et radio fréquence), soit les ultrasons.

L'origine de la thérapie par ultrasons focalisés de haute intensité remonte aux années 1940 et 1950 avec l'apparition des premières utilisations de transducteurs focalisés dans les travaux de John Lynn en 1942, et développés en 1954, par William et Francis Fry. Les HIFU permettent d'obtenir un échauffement élevé (supérieur à 70°C) localisé et focalisé en profondeur dans une zone tissulaire contrôlée.

Malgré des résultats encourageants au départ, le développement des HIFU est freiné par le manque de moyens d'évaluation et de contrôle de la technique permettant de localiser avec précision la zone effective de traitement. Avec les progrès dans les domaines de l'électronique, de l'informatique ainsi que de l'imagerie ultrasonore, les travaux dans le domaine des HIFU repartent dans les années 1980. En 1990 et 1991, Gail ter Haar et Jean-Yves Chapelon, démontrent notamment que des tissus peuvent être détruits par l'application focalisée d'ultrasons, donc que les HIFU peuvent être une technique médicale d'hyperthermie permettant de réaliser l'ablation thermique d'une tumeur chez les êtres vivants sans incision. Dans le cadre de la destruction tissulaire obtenue par HIFU, deux modes d'accès du dispositif thérapeutique à l'organe ont été développés, l'un par voies endocorporelles, l'autre par voies extracorporelles.

Les intensités produites, d'un dispositif thérapeutique à l'autre, sont adaptées aux tissus à atteindre en fonction de leur texture et de leur profondeur, l'objectif étant d'obtenir une nécrose* de coagulation au niveau du foyer visé avec une grande précision et ceci, sans endommager les tissus traversés par le faisceau ou ceux situés au voisinage du foyer.

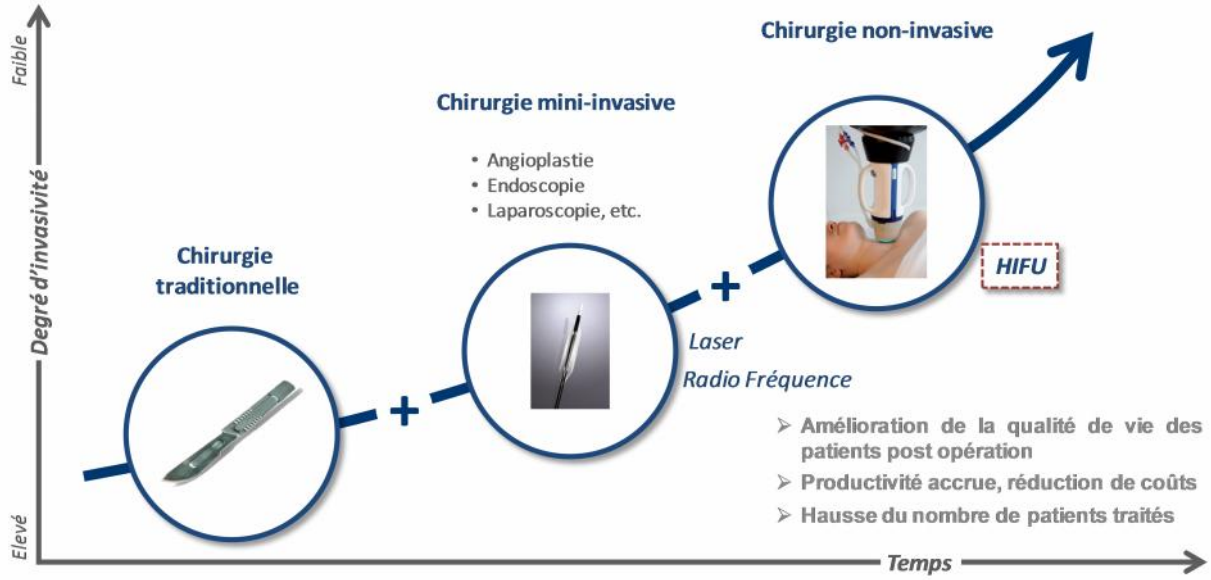
Ainsi, plusieurs sociétés dont PHILIPS, INSIGHTEC, EDAP-TMS, SONACARE MEDICAL ou HAIFU, après avoir mené des essais cliniques, commercialisent aujourd'hui des dispositifs thérapeutiques dans le traitement par HIFU dans plusieurs indications : les tissus cancéreux du foie et de la prostate, les métastases osseuses ou le traitement du fibrome utérin (se référer au paragraphe 6.3.1 « Concurrence sur le marché des HIFU »).

Créée en 2004, THERACLION est issue du groupe EDAP-TMS, société spécialisée dans les équipements médicaux et plus particulièrement dans le traitement de la prostate par HIFU grâce à son dispositif AblaTherm®. THERACLION a été fondée par Messieurs Jérôme Lebon, décédé en 2006, et François Lacoste, tous deux issus du groupe EDAP-TMS où ils étaient respectivement Directeur commercial et Responsable du département Recherche et Développement.

Après un transfert de technologie lors de sa création et la signature de contrats de licences exclusives avec le groupe EDAP-TMS et l'INSERM les 19 juillet 2004, 26 avril 2005 et 10 janvier 2011 (se référer au paragraphe 11.2.2 « Accords de licence »), THERACLION a obtenu l'exploitation de 9 familles de brevets (dont 3 sont désormais tombées dans le domaine public). THERACLION exploite par ailleurs sa propre technologie de traitement non-invasif par HIFU au travers de 21 autres familles de brevets détenues en propre. Ses technologies sont actuellement utilisées dans le traitement de deux pathologies : les nodules thyroïdiens bénins et les adénofibromes (tumeurs bénignes) du sein (se référer au paragraphe 11.2.1).

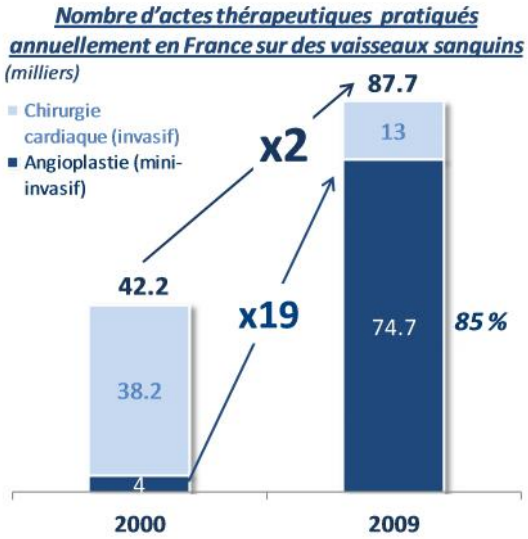
THERACLION a ainsi développé un dispositif médical baptisé « Echopulse® », fondé sur une technologie unique d'échothérapie, associant l'échographie comme système de repérage des cibles et la thérapie par ultrasons focalisés pour la coagulation des tissus, entraînant leur nécrose. Véritable alternative à la chirurgie et à la surveillance, l'échothérapie permet un traitement non-invasif, sans cicatrice des tumeurs bénignes. Réalisée en ambulatoire, la procédure se fait sous sédation consciente ou sous anesthésie locale et permet une récupération immédiate après l'intervention. Le dispositif Echopulse® a reçu le marquage CE pour le traitement de plusieurs pathologies : le 1er novembre 2007 pour le traitement des nodules thyroïdiens bénins puis, le 1er novembre 2010 dans le cadre du renouvellement de cette certification, pour l'extension du marquage CE au traitement des hyperparathyroïdies primaires et secondaires et enfin, le 12 décembre 2012, pour le traitement des adénofibromes du sein.

La technologie développée par THERACLION s'inscrit dans une tendance de fond d'évolution des méthodes de traitement traditionnelles invasives, comme la chirurgie, vers des solutions de moins en moins invasives, permettant une amélioration de la qualité de vie des patients, une productivité accrue, une réduction des coûts de traitement, et donc une hausse du nombre de patients traités.



Source : *THERACLION – Evolution des techniques de chirurgie dans le temps*

Cette tendance se manifeste notamment dans le traitement des vaisseaux sanguins, où l'émergence de l'angioplastie, technique mini-invasive permettant le traitement des sténoses vasculaires (rétrécissement du diamètre de l'artère), a provoqué une véritable révolution. Entre 2000 et 2009, on observe une forte progression du nombre d'angioplasties aux dépends de la chirurgie traditionnelle, d'environ 4 000 interventions à 74 000 interventions. En 2009, 85% des actes thérapeutiques sur les vaisseaux sanguins sont désormais effectués par angioplastie. L'apparition d'une alternative moins invasive que la chirurgie a également entraîné une hausse du nombre total de traitements, qui a été multiplié par deux entre 2000 et 2009, les obstacles représentés par une chirurgie ouverte étant levés par cette technique mini-invasive.



Source : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

Cette tendance s'observe aussi dans d'autres domaines thérapeutiques, comme le traitement des calculs rénaux (traitement par lithotritie), des valves cardiaques (traitement par voie percutanée) et de la vue (utilisation du laser ophtalmique).

6.1.2. La technologie de THERACLION

- **Descriptif général du dispositif Echopulse® :**

Le dispositif Echopulse®, développé et commercialisé par THERACLION, est un outil de haute technologie permettant l'ablation par voie extracorporelle et de manière totalement non-invasive de tumeurs sous-cutanées ou superficielles. Il s'agit à la fois d'un dispositif d'imagerie et de thérapie. Grâce à l'alliance de l'imagerie par ultrasons et des HIFU, l'Echopulse® permet aux praticiens de détruire ces tumeurs sans dissection de la peau des patients. Les HIFU permettent d'appliquer une grande quantité d'énergie acoustique dans un espace confiné aboutissant ainsi à une coagulation localisée des tissus par effet thermique. L'Echopulse® a vocation à devenir l'un des traitements de référence dans le panel thérapeutique mis à la disposition des praticiens dans le traitement des nodules thyroïdiens bénins et des adénofibromes du sein.

Source : *THERACLION – Traitement d'un nodule thyroïdien par échothérapie avec le dispositif Echopulse®*

Le dispositif Echopulse® a été conçu afin de répondre à une triple contrainte de sécurité, d'efficacité et de facilité d'utilisation.

Les exigences de sécurité et d'efficacité de l'échothérapie par le dispositif Echopulse® se matérialisent par :

- une analyse en temps réel par échographie du traitement et de son avancée avec une qualité d'image optimisée ;
- une fréquence et une intensité des tirs d'HIFU optimisées par les travaux conduits par THERACLION lors d'essais *ex vivo*, puis animaux et enfin par des études cliniques conduites en France et en Bulgarie ;
- une absence de rayonnements ionisants ;
- une précision millimétrique de la sonde de traitement, précision parmi les plus fines des dispositifs de traitement HIFU existant sur le marché ;
- l'utilisation d'un consommable à usage unique garantissant une qualité optimale d'image et de refroidissement de la surface de la peau ;
- un dispositif de sécurité par contrôle laser arrêtant automatiquement les tirs d'HIFU en cas de mouvement du patient ;
- un système d'arrêt manuel de l'appareil en cas d'urgence ; et
- un logiciel de contrôle de sécurité fonctionnant avec l'échographe du dispositif et bloquant le démarrage du traitement en cas de distance insuffisante entre la zone à traiter et les zones périphériques ne devant pas faire l'objet de tir d'HIFU.

L'exigence de facilité d'utilisation et de manipulation se concrétise par :

- la conception d'un dispositif mobile et facilement transportable ;
- une installation rapide du dispositif ;
- un positionnement facile de la tête de traitement robotisée grâce à un bras articulé ; et
- une planification et un contrôle du traitement par écran tactile.

Source : *THERACLION – Descriptif du dispositif ECHOPULSE®*

- **Descriptif technique de l'Echopulse® et de ses différents composants :**

L'Echopulse® est composé au total de 1 535 pièces. Les trois principaux éléments du dispositif sont la sonde de visualisation et de traitement extracorporelle, l'écran tactile de contrôle avec l'image échographique en temps réel de la zone traitée et le consommable EPack® à usage unique.

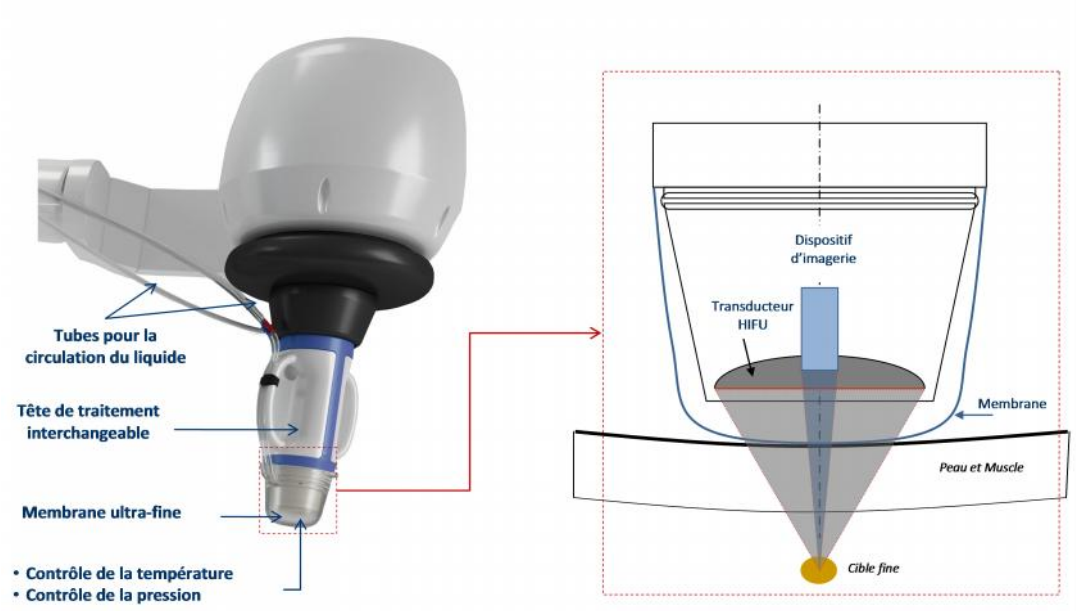
- ***Une unité de visualisation et de traitement (VTU) pour l'imagerie guidée par ultrasons et le traitement par HIFU***

Le dispositif Echopulse® est constitué d'une sonde de visualisation et de traitement extracorporelle, appelée VTU, comprenant une sonde d'imagerie par ultrasons et un transducteur d'HIFU. La sonde VTU associe par conséquent imagerie et thérapie en une seule et même unité. Cette tête de traitement robotisée est montée sur un bras articulé afin de mieux contrôler les micro-déplacements successifs.

Le transducteur, dispositif thérapeutique d'émission d'HIFU, génère un puissant rayon convergent d'énergie acoustique par les HIFU, provoquant une augmentation rapide de la température sur une très petite zone tissulaire de 2x2x8 mm. Cette augmentation de température produit, par effet thermique à 85°C, une microlésion de coagulation engendrant une nécrose tissulaire.

L'association du transducteur HIFU à l'imagerie par ultrasons permet une visualisation directe des segments à traiter, des impacts de tirs d'HIFU sur les tissus et garantit l'alignement du rayon thérapeutique avec l'image avec une précision du millimètre.

L'imagerie échographique en temps réel permet à la fois de planifier la thérapie (ciblage de la lésion et calibrage des tirs) et de contrôler le traitement tout au long de sa durée.



Source : *THERACLION – Sonde de traitement extracorporelle VTU et schéma de traitement par HIFU*

- ***L'écran de contrôle et le logiciel de traitement***

Dans le cadre de la planification du traitement par HIFU et du contrôle en temps réel du traitement, THERACLION a mis au point une interface au fonctionnement intuitif au moyen d'un écran tactile.

Cet écran tactile, associé au logiciel de traitement et de contrôle développé par THERACLION, permet d'utiliser le dispositif Echopulse® en tant qu'outil :

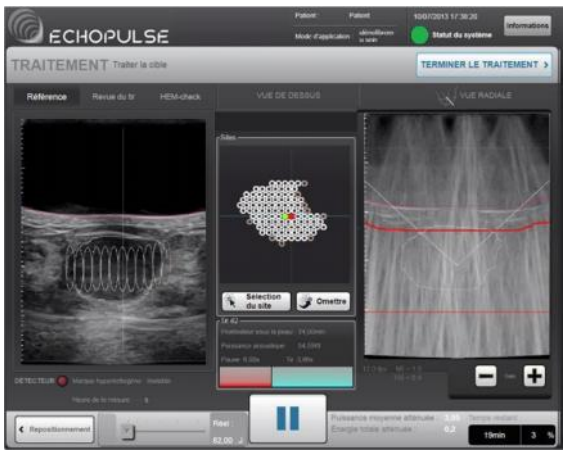
- d'imagerie comme pour une échographie classique ;
- de planification du traitement par HIFU ; et
- de thérapie et de suivi en temps réel du traitement et des tirs d'HIFU.

Dans le cadre de la phase de planification du traitement par HIFU de la zone cible, le logiciel qui pilote le dispositif de traitement couplé à l'échographe va faciliter le travail du praticien qui peut paramétrer les caractéristiques du traitement pour calibrer la surface de tir et augmenter la sécurité du patient en déterminant notamment la distance entre la zone à traiter et les zones périphériques qui ne doivent absolument pas faire l'objet de tirs d'HIFU. En l'absence de marge de sécurité suffisante, le logiciel bloque le démarrage du traitement. Ce système de sécurité est particulièrement important pour le traitement des nodules thyroïdiens qui sont proches anatomiquement de la trachée, de l'œsophage et de la carotide.

IMAGERIE – PRE-TRAITEMENT – POSITIONNEMENT

PLANIFICATION DU TRAITEMENT

CONTRÔLE DE L'AVANCÉE DU TRAITEMENT



Source : *THERACLION – Ecran tactile de l'Echopulse® avec image échographique en temps réel*

- ***Le consommable EPack®***

L'utilisation de l'Echopulse® requiert l'emploi d'un consommable mis au point et breveté par THERACLION, l'EPack®. Il s'agit d'un kit à usage unique garantissant notamment l'extrême précision du traitement par HIFU et ainsi la sécurité du patient lors de chaque traitement.

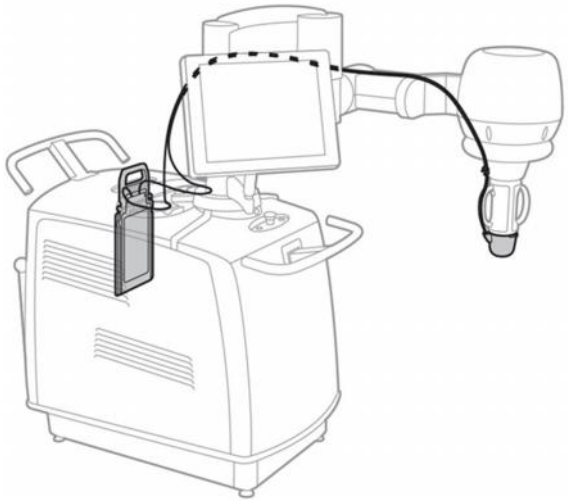
Ce consommable permet la transmission des ultrasons sans perte, ni distorsion et protège la peau de la chaleur générée par les HIFU. Sa mise au point a demandé plus de cinq ans de recherche et développement.

Le consommable est composé :
- d'une poche contenant un liquide refroidi à basse température, insérée à l'intérieur de l'Echopulse®, dans lequel elle sera détectée par un lecteur de puce RFID[1] ;
- d'un circuit hydraulique, permettant d'acheminer le liquide jusqu'à une membrane posée sur la tête de traitement VTU ;
- d'une membrane ultrafine accolée sur la zone à traiter (cou du patient pour le traitement des nodules thyroïdiens ou sein pour l'adénofibrome) afin d'assurer le couplage parfait avec la peau et une protection optimale contre les brûlures grâce au refroidissement de la surface de la peau.

La parfaite homogénéité du liquide breveté permet la transmission optimale des ultrasons à haute intensité.

En l'absence de consommable ou en cas d'insertion d'un consommable déjà utilisé, le système de contrôle par RFID se déclenche empêchant ainsi le traitement.

L'EPack® a été développé afin d'être installé le plus facilement possible sur l'Echopulse®. Il est conditionné sous forme de petits emballages faciles à stocker pour les hôpitaux ou les cliniques et respecte par ailleurs les normes environnementales.



Source : *THERACLION – Consommable EPack®*

[1]*Radio Frequency Identification* (RFID) est une méthode pour mémoriser et récupérer des données à distance en utilisant des marqueurs appelés « radio-étiquettes ». Les radio-étiquettes comprennent une antenne associée à une puce électronique qui leur permet de recevoir et de répondre aux requêtes radio émises depuis l'émetteur-récepteur. Ces puces électroniques contiennent un identifiant unique voire des données complémentaires.

- **Les prochains développements**

THERACLION apporte continuellement des améliorations de son dispositif Echopulse®. La société développe actuellement un dispositif nouvelle génération encore plus ergonomique et disposant d'un système d'imagerie 3D (logiciel et système de visualisation). THERACLION compte également bénéficier de sa collaboration avec la société SUPERSONIC IMAGINE avec laquelle elle travaille dans le cadre du Projet TUCE (se référer au paragraphe 22.1 « Contrats conclus avec OSEO ») cofinancé par OSEO Innovation (OSEO-ISI) : elle évalue l'intérêt d'une nouvelle génération d'appareils intégrant un dispositif d'élastographie ultrasonore, mesurant en temps réel les propriétés élastiques des tissus biologiques permettant, lors d'un traitement, de visualiser, grâce aux variations des valeurs d'élasticité, les modifications tissulaires après HIFU. En cas de succès, THERACLION proposerait ce nouveau dispositif à la commercialisation à compter de 2017.

6.1.3. L'équipe de THERACLION

- **Equipe dirigeante**

L'équipe opérationnelle dirigeante est composée de spécialistes de l'industrie de santé, ayant tous de nombreuses années d'expérience dans leur domaine respectif.

Au cours des 12 derniers mois, l'équipe s'est étoffée d'une Vice-Présidente Marketing/Market Access pour accompagner la Société sur les nouveaux marchés et les accès au remboursement, et d'un nouveau Directeur Général pour recentrer la stratégie commerciale de la Société. Les informations relatives au Directeur Général sont présentés aux chapitres 14.2 et 16.1.2 du présent document de référence. Theraclion a également promu des équipes en interne notamment au poste de Responsable Qualité et Affaires Règlementaires afin d'accéder aux nouveaux marchés.

Le nouveau Directeur Général, David Caumartin, a, dès son arrivée recruter du personnel en local et ouvert des bureaux ains qu'une filiale sur les principaux marchés visés afin d'accélérer à la fois les ventes en ayant un personnel dédiés, mais également les démarches de lobbying pour mettre en œuvre plus facilement les démarches pour le remboursement. Les premiers recrutements ont ainsi eu lieu en Allemagne, Italie et Royaume-Uni, puis dans un second temps, THERACLION a ouvert une filiale à Hong-Kong et recruté un directeur pays local à Hong-Kong.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, l'équipe opérationnelle dirigeante est composée comme suit :

- **Sylvain Yon – Directeur Général Adjoint et VP R&D.** Sylvain Yon a intégré THERACLION en janvier 2009 en tant du Vice-Président Recherche et Développement et a été promu Directeur Général Adjoint, plus particulièrement en charge de l'Asie en 2014, il continuera de conduire les activités techniques de la société - R&D, Intégration et Service. Préalablement, il a créé I Vibrations, entreprise travaillant sur la propagation des ondes acoustiques en 1998, il a également cofondé et dirigé les activités d'ingénierie de la société Echosens, spécialisée dans le diagnostic par élastographie impulsionnelle dans le domaine de l'hématologie, en 2001. Sylvain Yon est titulaire d'un doctorat en physique acoustique de l'Université Paris VII et d'un diplôme d'ingénieur de l'Ecole supérieure de Physique et de Chimie industrielles de la Ville de Paris.

- **Michel Nuta – Directeur Médical.** Avant de rejoindre THERACLION, Michel Nuta a lancé la start-up Vnus en France au sein de laquelle il a travaillé pendant 13 ans. Puis, il a travaillé au sein de la société Covidien. En plus de son diplôme de médecine, Michel Nuta est titulaire d'un Master de marketing et medical management de l'ESCP (Sup de Co Paris).

- **Anja Kleber – Vice-Présidente Marketing/Market Access.** Anja Kleber a débuté sa carrière en 2002 dans l'équipe Marketing de Siemens Medical. En 2006, elle rejoint Accuray comme Chef de Produit Radiochirurgie-Radiothérapie. Elle sera promue en 2009 "Head of Public Affairs" avant d'être nommée en 2010, Directrice Marketing/Market Access. Elle a largement contribué au développement d'Accuray qui est aujourd'hui un des acteurs majeurs du marché. Anja est diplômée en informatique de l'université de Karlsruhe et a effectué sa thèse de fin d'études à l'INSA de Lyon. Elle a rejoint les équipes de THERACLION sur le second semestre 2014 et a notamment contribué à l'obtention des premiers remboursements en Allemagne sur 2015.

- **Sarah Ankri – Directrice Financière.** Sarah Ankri a rejoint THERACLION au cours du second semestre 2013. Elle était précédemment manager en audit financier au sein de Ernst & Young et possède une solide expérience financière dans le secteur de la santé. Elle est titulaire d'un diplôme d'ingénieur de l'Institut National d'Agronomie Paris-Grignon (INA-PG, actuel AgroParisTech).

- **Philippe Cuscito – Responsable Intégration & Service.** Philippe possède plus de 15 ans d'expérience du Service Client et de l'intégration de systèmes dans les domaines des biotechnologies et de la santé. Avant de rejoindre Theraclion, il a notamment construit et animé pendant plusieurs années un service client à l'international pour Biospace lab, où il dirigeait également les activités de production. Philippe est titulaire d'un Bachelor of Engineering en en électronique et systèmes d'instrumentation.

- **Autres membres de l'équipe**

Les effectifs moyens de Theraclion sont passés de 11 à 22 au cours des deux dernières années. A ceux-ci s'ajoutent 2 personnes sous contrat extérieur, présentes dans l'entreprise depuis près d'un an. L'essentiel de ces effectifs (13 personnes) fait partie de l'équipe R&D et Clinique, dont la moyenne d'âge est de 33 ans. L'équipe est constituée à 95% d'ingénieurs dont deux PhD et un troisième en devenir. Theraclion emploie également indirectement sur les fonctions R&D plus d'une quinzaine de sous-traitants spécialistes, tels que laboratoires d'essais et bureaux d'études.

Le cœur de compétence de la société, réside dans la maitrise de l'utilisation des ultrasons à des fins thérapeutiques, l'imagerie et le guidage échographique ainsi que dans la gestion de projet. Theraclion externalise certaines tâches comme le design industriel, la mécanique, l'électronique et la robotique, et conserve la maitrise de l'intégration du système au niveau logiciel et matériel, ainsi que celle des procédures de vérification, validation et contrôle qualité.

La société a également démontré sa capacité à mener des essais précliniques, aussi bien par simulation numérique *ex vivo* qu'in *vivo*, ainsi que la conduite d'essais cliniques en milieu hospitalier, s'attachant la collaboration de praticiens de premier plan.

En conclusion, Theraclion est composée d'un comité de direction très expérimenté, accompagné de jeunes talents. Tous sont très attachés à l'entreprise – peu de turn-over, inférieur à 1 personne par an - et engagés dans la conduite de l'entreprise. La majorité des salariés ont d'ailleurs investi dans THERACLION via un rachat d'actions qui leur a été proposé en juin 2015.

6.2. LES MARCHES CLINIQUES ADRESSES PAR THERACLION

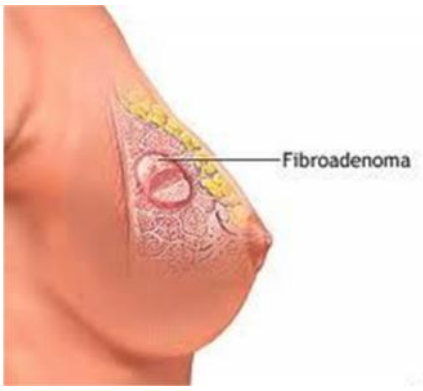
A ce jour, avec son dispositif Echopulse®, THERACLION cible deux marchés de traitement non-invasif par HIFU : les nodules thyroïdiens bénins ainsi que les adénofibromes du sein.

6.2.1. L'adénofibrome du sein

L'adénofibrome du sein (aussi appelé fibroadénome) est une masse bénigne de tissus fibreux et de tissu glandulaire qui se développe dans le sein. C'est la tumeur bénigne du sein la plus répandue : une femme sur 10 développe un adénofibrome au cours de sa vie [1]. Bien qu'étant observée à tout âge, cette pathologie concerne très majoritairement les femmes de 15 à 30 ans[2]. Une femme peut présenter un seul ou plusieurs adénofibromes qui peuvent affecter les deux seins. L'adénofibrome est bénin, ce qui pose, tant à la patiente qu'au praticien, la question de la nécessité d'une exérèse* et des conséquences d'une telle intervention chirurgicale (cicatrice, anesthésie, risque accru de maladie nosocomiale…). Cependant, l'adénofibrome peut être douloureux, particulièrement pendant les règles, inesthétique (protubérance sous-cutanée) et constitue souvent une source d'anxiété chez la patiente : douleur, esthétique et anxiété sont les trois principaux facteurs qui conduisent praticiens et patientes à recourir à une intervention chirurgicale.

6.2.1.1. Anatomie et pathologie

L'adénofibrome est une tumeur bien circonscrite et individualisée de taille variable ferme et élastique et de coloration blanche nacrée avec un plan de clivage avec le reste du sein.



Source : *A.D.A.M. - Adénofibrome du sein*

Le volume moyen de l'adénofibrome peut atteindre plusieurs centimètres cube. Les adénofibromes de taille supérieure (dits géants) sont plus rares et correspondent à une pathologie essentiellement propre aux adolescentes. La présence de l'adénofibrome est unique dans la majorité des cas, les adénofibromes multiples et/ou bilatéraux étant dus à des désordres hormonaux. Le risque de récidive est très faible après traitement.

[1]Fine RE, Staren ED. Percutaneous radiofrequency-assisted excision of fibroadenomas. Am J Surg 2006;192:545-547

[2] Tumeurs bénignes et tumeurs rares, B. de KORVIN, Hôpital-Sud - Hôtel-Dieu Rennes

La présence d'un adénofibrome est détectée à la palpation du sein. Toutefois, l'adénofibrome peut s'avérer asymptomatique et n'être découvert qu'à l'occasion d'une mammographie ou d'une échographie, le nombre de cas dans lesquels l'adénofibrome est noyé dans la densité mammaire étant estimé à environ 8%[1]. Avant 30 ans, la surveillance radioclinique des adénofibromes est de mise afin d'éviter la multiplication d'éventuelles interventions chirurgicales dans le temps, mais une ponction cytologique* doit être réalisée. Après 30 ans, une exérèse chirurgicale doit être réalisée, sauf si une cytologie ou une biopsie atteste l'adénofibrome. Le cas particulier de l'adénofibrome géant bien que rare (estimé de 2 à 4 % de l'ensemble des adénofibromes) doit être mentionné du fait d'une surreprésentation chez la jeune femme de moins de 20 ans[2]. En effet, il s'agit en général d'une tumeur souvent polylobée, de grande taille (supérieure à 3,5 cm) et de croissance rapide. Sur le plan histologique*, cette tumeur est intermédiaire entre la prolifération des adénofibromes et celle des tumeurs phyllodes* dont elle ne fait toutefois pas partie. Bien que son pronostic soit bénin, son traitement est systématiquement chirurgical.

Au cours de la grossesse, un adénofibrome peut augmenter de taille et devenir hétérogène par nécrose ischémique*, ce qui peut justifier une exérèse chirurgicale des adénofibromes connus avant une grossesse, si la patiente le souhaite.

6.2.1.2. Incidence* et Prévalence*

10% des femmes développeront un adénofibrome durant leur vie[3]. L'adénofibrome représente entre 30% et 75% de toutes les biopsies mammaires, selon l'âge de la population échantillonnée[4].

Conséquence du développement de l'imagerie du sein, les tumeurs bénignes du sein représentent un pourcentage croissant des pathologies mammaires[5]. Au cours années 1990 et 2000, des mesures statistiques lors d'une étude conduite dans le sud de la France ont montré que 53,7% des exérèses chirurgicales concernent des lésions bénignes, quel que soit l'âge des femmes: 64% des chirurgies pratiquées chez les femmes âgées de 40 à 49 ans et 78,5% chez les femmes âgées de 30 à 39 ans[6].

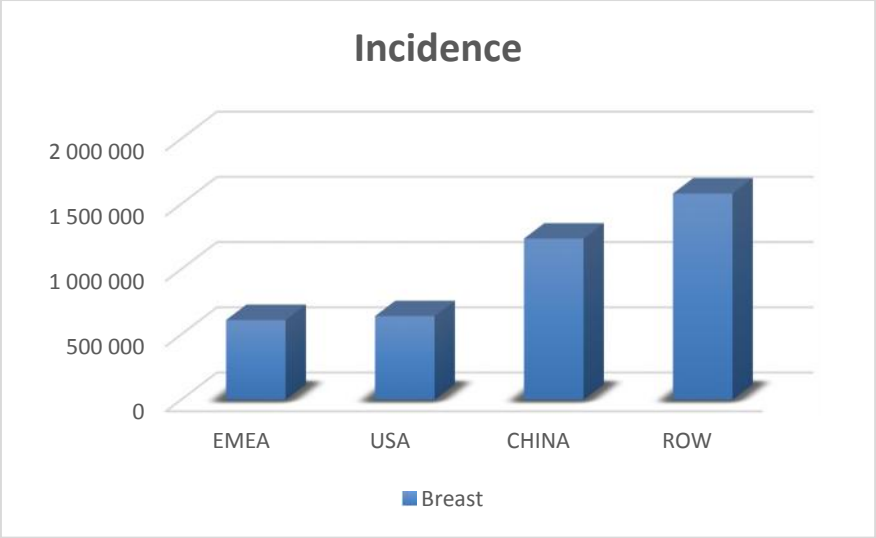
6.2.1.3. Traitement des adénofibromes par le dispositif Echopulse® et marché potentiel

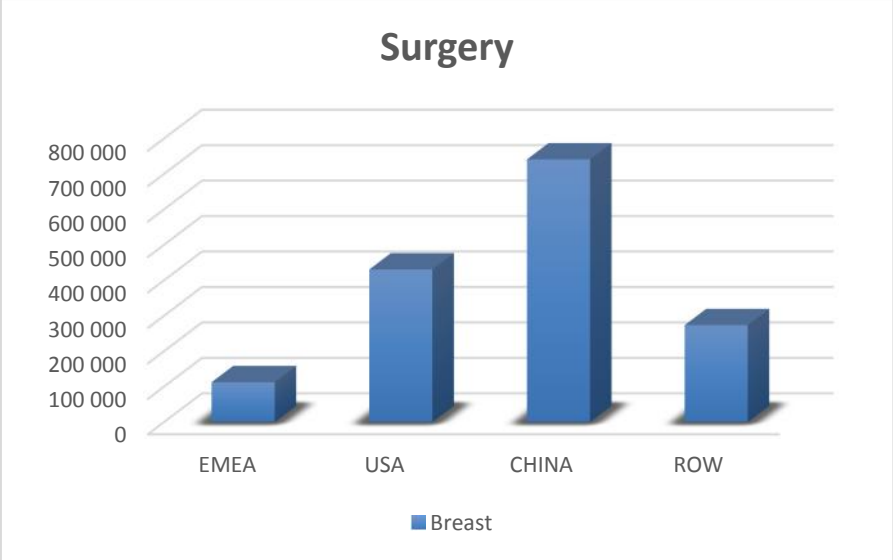
THERACLION offre une véritable alternative à la chirurgie et aux techniques mini-invasives dans le traitement de l'adénofibrome du sein. En effet, l'intervention réalisée avec le dispositif Echopulse® est extracorporelle et totalement non-invasive ; elle ne laisse aucune cicatrice. La nécrose de la tumeur peut être réalisée en une seule intervention

[1] Tumeurs bénignes et tumeurs rares, B. de KORVIN, Hôpital-Sud - Hôtel-Dieu Rennes
[2] Tumeurs bénignes et tumeurs rares, B. de KORVIN, Hôpital-Sud - Hôtel-Dieu Rennes
[3] Fine RE, Staren ED. Percutaneous radiofrequency-assisted excision of fibroadenomas. Am J Surg 2006;192:545-547
[4] Dent DM, Cant PJ. Fibroadenoma. World J Surg 1989;13(6):706-10.
Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas. J Gen Intern Med 1998;13(9):640-5
[5] Croce S, Bretz-Grenier MF, Mathelin C. Most common benign epithelial breast diseases: diagnosis, treatment and cancer risk. Gynecol Obstet Fertil 2008;36(7-8):788-99.
[6] ANAES - Service Evaluation des Pratiques. Evaluation des pratiques professionnelles dans les établissements de santé - Chirurgie des lésions mammaires : prise en charge de première intention. Octobre 2002.

Le marché potentiel lié au traitement par échothérapie des adénofibromes du sein est important car la solution actuellement utilisé (chirurgie) implique des conséquences importantes pour la patiente (anesthésie générale, cicatrices, hospitalisation possible, etc.) et les systèmes de santé. A titre d'exemple, en France, les procédures chirurgicales de biopsies et excisions locales pour des affections non malignes du sein, avec hospitalisation ou en ambulatoire (codées respectivement 09C071 et 09C07J) ont un coût estimé d'environ 1700 €/1 250 € bien que le tarif de remboursement associé soit de 1 249 € uniquement. Un hôpital perd donc près de 500€ par patiente si la procédure est faite avec une hospitalisation ce qui est le cas dans environ un quart des cas en millieu hospitalier selon ScanSanté, France.

Les graphiques ci-dessous indiquent l'incidence et le nombre d'actes chirurgicaux concernant le fibroadénome du sein, dans le monde.





THERACLION estime, qu'à terme, 50% du marché de la chirurgie (25% en Chine et 12,5% en ROW) pourrait être remplacé par des procédures mini-invasives ou non-invasives, telle que la procédure avec l'Echopulse. THERACLION considère ainsi que sa solution représenterait une part de marché de 20%.

Sources *: Kaufman et al., American Journal of Surgery, bases de données sanitaires France et Allemagne*

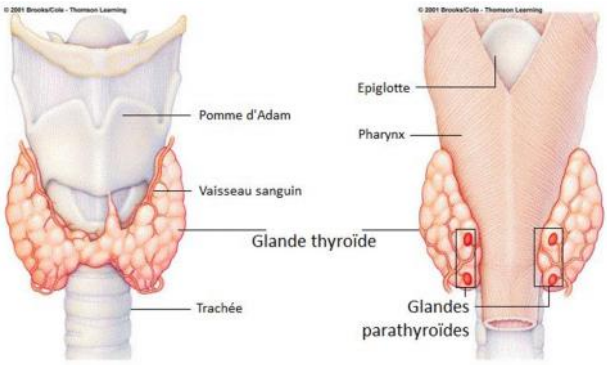
6.2.2. Les nodules thyroïdiens

Les nodules de la thyroïde, ou nodules thyroïdiens, sont des protubérances qui se développent sur la glande thyroïde. Les nodules sont habituellement asymptomatiques et sans conséquence. Cependant les nodules peuvent être volumineux et ou se révéler progressifs, entraînant alors une gêne fonctionnelle (déglutition, respiration) ou esthétique pour le patient et nécessitant une intervention. Par ailleurs il arrive qu'un nodule, qu'on qualifie alors de toxique, produise des hormones thyroïdiennes venant s'ajouter à celles déjà produites par la thyroïde générant une hyperthyroïdie (hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes) entraînant alors la nécessité d'une exérèse.

6.2.2.1. Anatomie et pathologies

- **Description de la glande thyroïde**

La glande thyroïde est la plus volumineuse des glandes endocrines et pèse entre 15 et 30 grammes. Ses dimensions sont, en règle générale, d'une longueur de 4 à 7 centimètres et d'une épaisseur et largeur de 1,5 à 3,5 centimètres. La thyroïde est située dans la partie antérieure et inférieure du cou, devant la trachée. Elle est formée de deux lobes latéraux reliés par un isthme. Ces lobes latéraux sont constitués de follicules* d'un diamètre de l'ordre de 50 à 500 micromètres. Chacun des follicules est formé par un épithélium* simple de cellules folliculaires*, appelées thyréocytes*, délimitant une cavité, appelée espace folliculaire, qui contient la substance colloïde*. Les thyréocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes, représentent plus de 99 % des cellules de la glande. Les thyréocytes sont des cellules bipolaires à double fonctionnement : un fonctionnement exocrine* vers la cavité folliculaire et un fonctionnement endocrine* vers la circulation sanguine. La thyroïde comporte par ailleurs des cellules claires ou para folliculaires responsables de la synthèse de la thyrocalcitonine. La vascularisation de la glande thyroïde est assurée par les artères thyroïdiennes supérieure et inférieure et marginalement par d'autres artères.



Source : Brooks/Cole – *Anatomie de la thyroïde*

- **Le rôle de la glande thyroïde**

Le rôle de la glande thyroïde est la sécrétion d'hormones essentielles au fonctionnement de l'organisme (ex : régulation thermique, régulation partielle de la fréquence cardiaque, métabolisme* des graisses et des protéines, etc.) La thyroïde sécrète trois hormones: la triiodothyronine, désignée par le sigle T3, la thyroxine, désignée par le sigle T4, et la calcitonine[1], qui intervient dans le métabolisme du calcium et du phosphore. Les hormones T3 et T4 sont responsables de la régulation des échanges métaboliques : elles stimulent la consommation d'oxygène des cellules favorisant ainsi la croissance, la maturation et le développement de ces dernières.

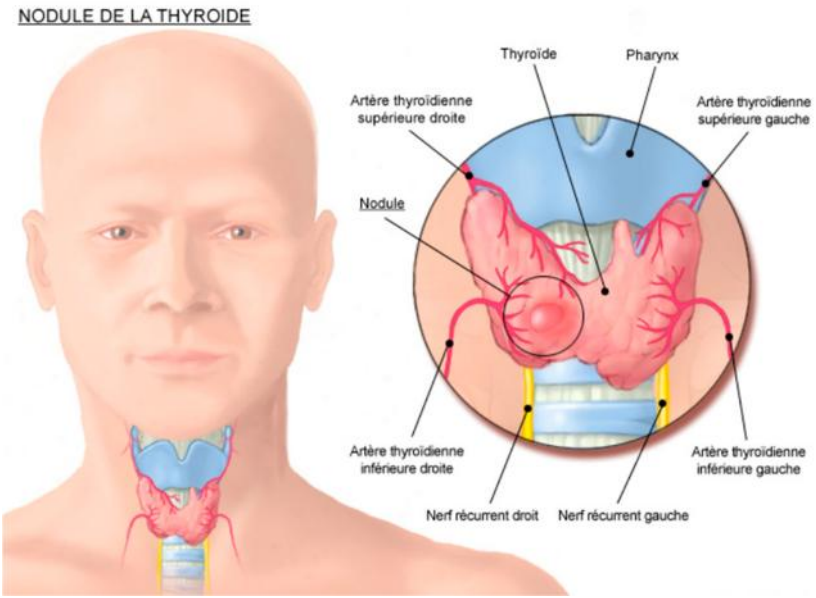
[1]La parathormone est l'hormone antagoniste de la calcitonine.

Les taux de sécrétion de T3 et de T4 sont commandés par l'hypophyse*, au moyen de l'hormone thyréotrope* (TSH) et par un système de rétro-inhibition. Le rôle dans l'organisme de la calcitonine est de baisser le taux de calcium dans le sang en inhibant sa résorption au niveau de la matrice osseuse ce qui favorise ainsi le dépôt de calcium dans les os.

- **Dysfonctionnements de la glande thyroïde**

La thyroïde peut connaître plusieurs types de dysfonctionnements, notamment l'hypothyroïdie, sécrétion insuffisante d'hormones par la thyroïde, provoquant un ralentissement des fonctions de l'organisme (manifestations : fatigue, frilosité, prise de poids), et l'hypersécrétion des hormones thyroïdiennes, également appelé hyperthyroïdie. L'hyperthyroïdie peut s'expliquer par la présence de nodules toxiques sur la thyroïde, produisant un excès de TSH. Elle a pour conséquence principale la maladie de Basedow, qui se caractérise par des phénomènes d'asthénie, d'amaigrissement, d'hypersudation, de tachycardie et de troubles psychologiques comme la nervosité alors que leur hyposécrétion provoque un abaissement du métabolisme de base et un myxœdème*, ainsi qu'un crétinisme* chez l'enfant.

- **Les différents types de nodules thyroïdiens**



Source : Natom - Geckomedia – Nodule de la thyroïde

Il existe cinq types de nodules thyroïdiens :

- le nodule colloïdal, qui est le type le plus fréquent de nodules thyroïdiens et qui correspond à une légère excroissance constituée de tissu thyroïdien normal ; le nodule colloïdal est bénin et sa présence est unique sur la glande thyroïde ;
- le nodule inflammatoire, qui se rencontre le plus souvent chez des personnes atteintes d'inflammation de la thyroïde ou thyroïdite* ;
- l'adénome, qui est une tumeur bénigne ; une biopsie* étant nécessaire pour le distinguer d'une tumeur maligne ;
- les kystes, qui sont généralement remplis de liquide et qui sont pour la plupart bénins ;
- le nodule cancéreux : le cancer de la thyroïde, correspond à 5%[1] des nodules ; ce cancer est rarement mortel avec un taux de survie après 5 ans supérieur à 94%[2].

[1] Guide ALD30 – Cancer de la thyroïde, Haute Autorité de Santé, mai 2010
[2] Guide ALD30 – Cancer de la thyroïde, Haute Autorité de Santé, mai 2010

Les quatre premiers types de nodules thyroïdiens (le nodule colloïdal, le nodule inflammatoire, l'adénome et le kyste) sont des nodules bénins et représentent environ 95%[1] des cas. Ce sont ces types de nodules qui sont visés par THERACLION avec son dispositif Echopulse®.

6.2.2.2. Incidence et Prévalence

La prévalence des nodules thyroïdiens palpables est élevée, puisque leur présence dans la population est estimée autour de 3% à 5%[2].

Les nodules cancéreux ou douteux (5% des cas) sont traités par la chirurgie : l'intervention chirurgicale consiste alors en l'ablation de la totalité de la glande thyroïde et entraîne la prise d'hormones thyroïdiennes tout au long de la vie du patient.

Les nodules bénins, qui représentent 95% des cas, ne sont souvent pas traités, mais seulement placés sous surveillance. Néanmoins, certains nodules bénins peuvent être volumineux et/ou se révéler progressifs, entraînant alors une gêne fonctionnelle (déglutition, respiration) ou esthétique pour le patient et doivent alors être traités.

Actuellement, le traitement le plus fréquent est la chirurgie (ablation partielle ou totale d'un lobe de la glande thyroïde). De nouvelles techniques mini-invasives par radio-fréquence ou laser apparaissent mais restent une pratique utilisée que dans quelques grands centres universitaires pionniers. Les traitements médicamenteux étant peu usités et peu efficaces. En effet, l'iode radioactif est utilisé pour lutter contre l'hyperthyroïdie, sécrétion anormalement élevée de TSH du fait de la production en excès de cette hormone par un nodule toxique, mais si ce traitement réduit la taille des nodules, son utilisation engendre souvent une hypothyroïdie.

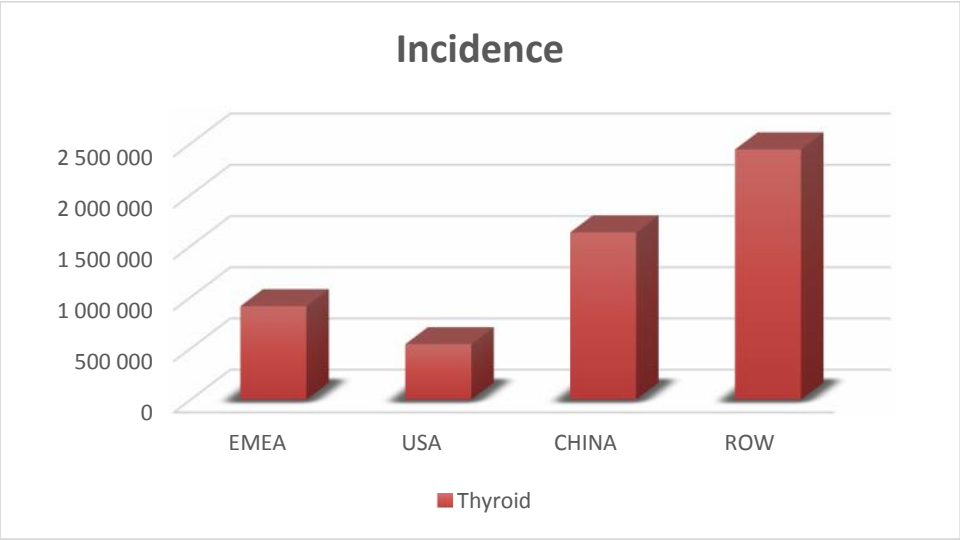
6.2.2.3. Traitement des nodules thyroïdiens par échothérapie et marché potentiel

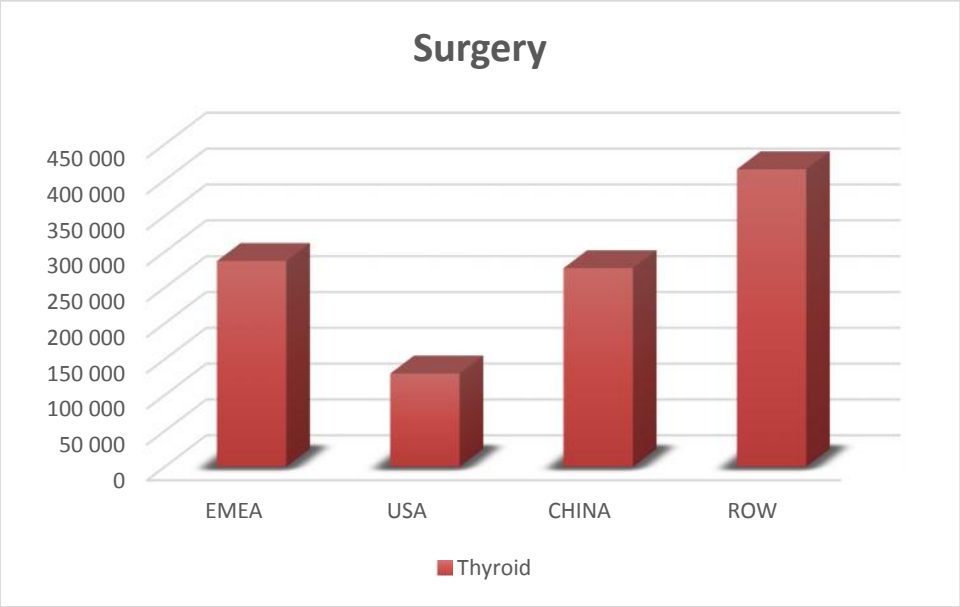
THERACLION cible les nodules thyroïdiens bénins, qui représentent 95% des nodules.

Le marché potentiel lié au traitement par échothérapie des nodules thyroïdiens bénins est significatif. En Europe le nombre de procédures de tyroïdectomie (ICD-9-CM) est estimé à environ 287 000. Theraclion estime pouvoir remplacer environ 25-40% de ces procédures par de l'échothérapie (en Europe et aux Etats-Unis ; en Chine 20% et en ROW 10%). L'échothérapie permettra de traiter une partie des patients destinés à la chirurgie.

[1] Guide ALD30 – Cancer de la thyroïde, Haute Autorité de Santé, mai 2010
[2] [2] http://knoema.fr/hlyofxb/surgical-operations-and-procedures-performed-in-hospitals-by-icd-9-cm?tsId=1010920

Le graphe ci-dessous represente l'incidence et le nombre d'actes chirurgicaux concernant les nodules thyroidiens dans le monde.



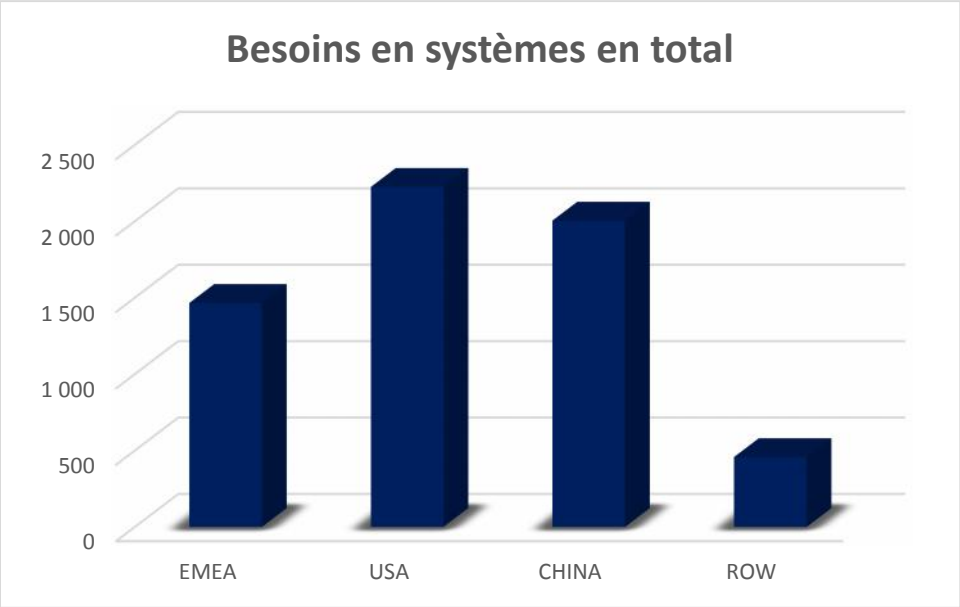


Sources *: (1) Cooper et al, Thyroid 2009, National Cancer Institute, Globocan, bases de données sanitaires France et Allemagne*

6.2.2.4. Marché total envisagé

THERACLION estime qu'une fois que la procédure d'échothérapie sera reconnue et adoptée, un centre d'échothérapie devrait pouvoir traiter près de 120-150 patients par an (pour référence, la moyenne du nombre des chirurgies effectuées annuellement à l'aide du robot Da Vinci est de 160 - rapport annuel Intuitive Surgical 2012) alors que le licenseur de THERACLION, la société EDAP-TMS communique que 250 à 300 patients par an sont traités sur ses Ablatherm mobiles, une centaine sur ses appareils fixes.

Sur la base d'environ 120 traitements annuels par an et par centre, le nombre potentiel de centres d'échothérapie destinés au traitement des nodules thyroïdiens bénins et des fibroadénomes est estimé à plus de 6 000 machines réparties géographiquement comme suit :



Sur une période de 10 ans, le marché total adressé (adénofibromes et nodules thyroïdien en considérant une pondération liée à une utilisation commune pour les 2 applications) est le suivant :

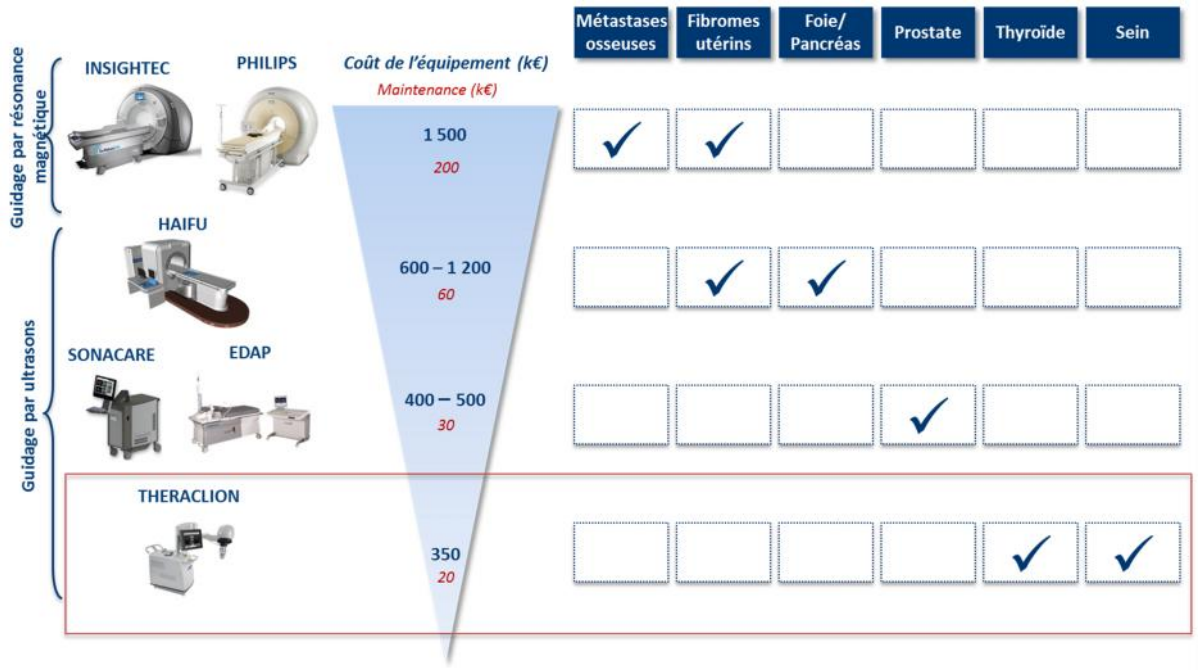
- Marché de l'équipement : 1,9 milliard d'euros, soit 6 100 machines ;
- Marché du consommable : 2,2 milliards d'euros sur une période de 10 ans;
- Marché du service : 1 milliard d'euros.

THERACLION se donne l'objectif, vu son avance et son positionnement, de se créer une base installée de 1 200 machines sur cette période.

6.3. CONCURRENCE ET AVANTAGES COMPARATIFS DE LA TECHNOLOGIE DE THERACLION

6.3.1. Concurrence sur le marché des HIFU

Les HIFU ont émergé comme méthode thérapeutique au début des années 1990 et sont déjà utilisés pour le traitement de différentes pathologies, notamment pour obtenir l'ablation thermique de tumeurs bénignes (fibromes utérins) ou malignes (cancer de la prostate, du foie,…). Les principaux acteurs sur le marché des HIFU sont EDAP-TMS, SONACARE MEDICAL, INSIGHTEC, PHILIPS et HAIFU. Cependant, THERACLION n'est pas aujourd'hui en concurrence avec ces acteurs du marché des HIFU, dans la mesure où son dispositif Echopulse® vise des indications qui, à ce jour, ne sont pas adressées efficacement et à un coût compétitif par les autres appareils de thérapie par HIFU : THERACLION est ainsi la seule société à proposer un traitement totalement non-invasif des nodules thyroïdiens bénins et des adénofibromes du sein.



Source : *THERACLION – Principales applications cliniques et coût des technologies concurrentes sur le marché des HIFU*

Les principaux équipements rencontrés sur le marché des HIFU sont :

- Ablatherm® (EDAP-TMS) : appareil couramment utilisé pour le traitement du cancer localisé de la prostate qui représente l'indication la plus avancée pour cette machine. Résultant de quinze années de recherche conjointe entre l'INSERM, l'Hôpital Edouard Herriot de Lyon et la société EDAP-TMS, AblaTherm® repose sur l'application d'ultrasons délivrés par une sonde endorectale. Sonablate® (SONACARE MEDICAL) : dispositif médical développé par SONACARE MEDICAL également utilisé pour le traitement de cancer de la prostate. A l'instar d'AblaTherm®, Sonablate® repose sur l'application d'ultrasons délivrés par une sonde endorectale.

- ExAblate® (INSIGHTEC) : équipement médical fabriqué par la société INSIGHTEC recourant aux HIFU via une imagerie de guidage IRM pour les traitements des fibromes utérins, des métastases osseuses et de la prostate.

- HAIFU System® (HAIFU) : appareil utilisé principalement pour le traitement des fibromes utérins. Le traitement d'autres pathologies serait à l'étude, particulièrement le traitement des tissus cancéreux du foie et du pancréas. Le volumineux système est fixe, et comprend une sonde extracorporelle large. Le système de refroidissement utilisé par HAIFU System® est une poche d'eau, placée sur la table sur laquelle est positionnée la patiente.

- Sonalleve® (PHILIPS): dispositif HIFU fabriqué par PHILIPS pour le traitement des fibromes utérins via une imagerie de guidage par IRM. Philips étudie également la possibilité de traiter certaines pathologies oncologiques.

	Echopulse®	ExAblate®	Sonalleve®	Ablatherm®	Sonablate®	HAIFU System®
Technique de guidage	Ultrasons 10MHz	IRM 1,5 T min.	IRM 1,5 T min.	Ultrasons 7,5 MHz	Ultrasons 4MHz	Ultrasons 3,5 à 5 MHz
Accès	Extracorporel	Extracorporel	Extracorporel allongé	Endorectal	Endorectal	Extracorporel
Refroidissement	Membrane intégrée	Externe	Externe	Membrane	Externe	Poches d'eau
Mobilité	Mobile	Fixe dans une salle IRM	Fixe dans une salle IRM	Fixe	Mobile	Fixe

Source : *THERACLION – Caractéristiques techniques des technologies concurrentes sur le marché des HIFU*

Concernant spécifiquement le traitement de l'adénofibrome du sein, INSIGHTEC et PHILIPS ont conduit des essais cliniques pour un traitement de cette indication avec leurs dispositifs HIFU. Cependant, THERACLION estime qu'en raison de leur choix technologique - imagerie et guidage par IRM – le coût élevé de la procédure les écarte du traitement de cette pathologie. De même, l'ergonomie du système HAIFU ne permet pas le traitement aisé de l'adénofibrome du sein du fait de la non flexibilité de la table qui ne permet qu'un positionnement de la patiente en prone (sur le ventre). A ce jour donc, THERACLION ne voit pas de concurrence directe à sa solution.

De même, le coût élevé des procédures pour les deux solutions par guidage IRM et l'ergonomie de la machine HAIFU disqualifient, selon THERACLION, ces systèmes pour le traitement des nodules thyroïdiens qui requiert un dispositif permettant un accès de traitement aisé et précis.

En raison des avancées technologiques brevetées par THERACLION, le dispositif Echopulse® est à ce jour le dispositif de traitement par HIFU le plus précis du marché pour le traitement des nodules thyroïdiens et des adénofibromes du sein, ce qui constitue une véritable barrière à l'entrée pour les concurrents du secteur qui ciblent aujourd'hui des zones de traitement plus larges ne nécessitant pas le même degré de précision.

Des développements spécifiques, coûteux et consommateurs de temps seraient alors nécessaires si ces concurrents étaient amenés à se diversifier sur les mêmes applications que THERACLION.

6.3.2. Concurrence des traitements classiques

6.3.2.1. Chirurgie traditionnelle et chirurgie mini-invasive

Le dispositif Echopulse® constitue une alternative non-invasive à la chirurgie classique ainsi qu'à la chirurgie mini-invasive (cryothérapie, hyperthermie par laser ou radio fréquence et biopsie par aspiration), pour les applications relatives au nodule thyroïdien et à l'adénofibrome du sein.

	HIFU	RF*/ Laser/ Cryoablation	Macrobiopsie	Chirurgie
Acteurs clés	Theraclion THE SOUND THERAPY	• Novian Health • AngioDynamics • Icecure • Galil Medical • Sanarus	• Bard • Hologic • Mamotome	–
Pathologies	• Fibroadénomes du sein • Nodules thyroïdiens	• Tumeurs de l'Intestin • Nodules thyroïdiens • Tumeurs du sein • Tumeurs du rein • Tumeurs du foie • Tumeurs de la prostate	• Tumeurs du sein	
Non-invasif (P)	✓✓✓✓	✓	✓	✗
Facilité d'utilisation / absence de dépendance à l'opérateur (H) (P)	✓✓✓	✓	✓	✗
Absence de risques post-opératoires	✓✓✓	✓✓	✓✓	✓
Temps de récupération (P)	✓✓✓	✓✓	✓✓	✗
Durée totale du traitement	✓	✓✓	✓✓	✓

Source : *THERACLION – Positionnement par rapport aux traitements classiques (*) Radiofréquence*

Les principaux acteurs dans le domaine de la chirurgie mini-invasive sont les sociétés suivantes : NOVIAN HEALTH, ANGIODYNAMICS, ICECURE MEDICAL, GALIL MEDICAL, SANARUS, BARD BIOPSY SYSTEMS, HOLOGIC et MAMMOTOME.

Société	Mode de traitement	Description
NOVIAN HEALTH	Laser	Novian Health (auparavant Kelsey Inc.) est une société américaine basée à Chicago, spécialisée dans le traitement mini-invasif des tumeurs. L'entreprise a développé un procédé breveté d'ablation thermique par laser (Interstitial Laser Therapy) des tumeurs : Novilase®. Novilase a reçu un agrément FDA 510(k)* pour le traitement des tumeurs bénignes du sein. La société a par ailleurs initié un essai clinique de phase II aux Etats-Unis, au Royaume et en France dans le traitement du cancer du sein, pour lequel elle a levée 11m USD début 2013.
ANGIODYNAMICS	Radiofréquence, micro-ondes et électroporation irréversible	Fondée en 1988, AngioDynamics est une société américaine cotée sur le NASDAQ. AngioDynamics offre une gamme variée de dispositifs médicaux minimalement invasifs dans plusieurs domaines dont la radiologie interventionnelle, l'oncologie, la chirurgie vasculaire, la dialyse, et l'angioplastie. Le Groupe commercialise des systèmes d'ablation tumorale basés sur plusieurs principes : radiofréquence, micro-ondes et électroporation irréversible. Ces systèmes bénéficient d'un agrément FDA 510(k) permettant l'ablation des tumeurs bénignes du sein et font l'objet de développements dans le traitement de plusieurs cancers.

Société	Mode de traitement	Description
ICECURE MEDICAL	Cryoablation	IceCure Médical est une société israélienne implantée aux Etats-Unis. IceCure développe et commercialise des solutions mini invasives pour la santé féminine. Son système IceSense3 permet le traitement des adénofibromes du sein par cryoablation, en utilisant un guidage par imagerie ultrasonore. IceSense3 bénéficie d'un marquage CE et d'un 510(k) de la FDA dans le traitement des tumeurs bénignes du sein.
GALIL MEDICAL	Cryoablation	Galil Medical est une société privée israélienne spécialisée dans la cryoablation. Les systèmes de Galil Medical sont notamment utilisés dans le traitement des cancers du rein et de la prostate, mais également dans le traitement de l'adénofibrome du sein.
SANARUS	Cryoablation	Sanarus est une société américaine créée en 1999. Sanarus développe des solutions mini invasives permettant le traitement des tumeurs bénignes du sein. Sa technologie Visica a obtenu un 510(k) de la FDA en 2001 dans le traitement des adénofibromes par cryoablation.
BARD BIOPSY SYSTEMS	Macrobiopsie	Bard Biopsy est une société américaine, filiale du Groupe Bard coté sur le New York Stock Exchange. La société développe des systèmes médicaux de macrobiopsie permettant l'ablation des adénofibromes. La société a renforcé sa présence sur ce marché en 2010 grâce à l'acquisition de la société SenorX, dont le système a obtenu la certification FDA 510(k) dans le traitement des tumeurs bénignes du sein.
HOLOGIC	Macrobiopsie	Hologic est une société américaine cotée sur le Nasdaq, spécialisée dans la santé de la femme, domaine dont elle est le leader mondial. La société commercialise plusieurs solutions de biopsie assistée par aspiration utilisées pour l'ablation d'adénofibromes (marquées CE et bénéficiant d'un agrément 510(k) de la FDA).
MAMMOTOME	Macrobiopsie	Fondée en 1995, Mammotome est une division du groupe américain non coté Devicor Medical Products. La société a été un des pionniers dans le développement et la commercialisation de systèmes de macrobiopsie par aspiration (vacuum). Les systèmes de la Société bénéficient d'un 510(k) de la FDA et d'un marquage CE : ils sont distribués dans de nombreux pays, dont l'Europe, les Etats-Unis et le Canada.

6.3.2.2. Avantages comparatifs du dispositif Echopulse®

Les avantages comparatifs du dispositif Echopulse® concernent aussi bien le patient, les praticiens et les centres de traitement que la collectivité.

- Avantages pour les patients

Pour le patient, les avantages de l'Echopulse® se traduisent par des durées d'intervention chirurgicale et d'hospitalisation réduites, par l'amélioration de la qualité de vie post opératoire (absence de cicatrice, durée d'hospitalisation faible, douleurs moindres, diminution du risque de maladie nosocomiale, compatibilité avec l'allaitement, fonctions thyroïdienne et d'allaitement préservées, etc.). Un seul traitement suffit et la récupération est immédiate.

Source : *THERACLION – Ablation d'un adénofibrome du sein par voie chirurgicale*

- Avantages pour les hôpitaux et les praticiens

Pour les praticiens et les centres de traitement, les avantages du dispositif se caractérisent par l'augmentation du nombre de patients traités (l'émergence d'un traitement alternatif à la chirurgie étant à l'origine de l'affluence des patients), la possibilité d'adresser différentes pathologies via un dispositif unique et la sécurité, l'efficacité et la facilité d'utilisation qu'offre le dispositif Echopulse®. Contrairement à la chirurgie, l'Echopulse® ne nécessite pas l'utilisation coûteuse d'un bloc opératoire. De même, contrairement à la chirurgie et à certaines procédures mini-invasives, l'Echopulse® peut être utilisé sous anesthésie locale ou sédation consciente, sans nécessité l'intervention, également coûteuse et consommatrice en temps, d'un anesthésiste. Les traitements effectués avec l'Echopulse® sont tous effectués sous anesthésie locale.

Par ailleurs, l'utilisation en routine de la machine installée à Bottrop a montré que le praticien n'intervient que quelques minutes au début du traitement pour en effectuer la planification, ainsi qu'à la fin pour sélectionner les derniers tirs HIFU. Le bon déroulement du traitement est contrôlé par un technicien ou une infirmière. Ceci est bien sûr important au plan économique.

L'Echopulse® est considéré par les praticiens comme un outil complémentaire de leur arsenal thérapeutique. De ce fait, ils conservent le contrôle de leur patientèle. Le développement de cette nouvelle technique ne devrait pas générer des transferts de patients d'une spécialité vers une autre, à la remarque près qu'une nouvelle spécialité émerge depuis une vingtaine d'années, celle des radiologues interventionnels : ceux-ci pourraient compléter leur offre par l'échothérapie.

- Avantages pour les systèmes de santé

Pour la collectivité, les avantages comparatifs sont d'ordre économique et se traduisent notamment par la réduction des coûts induits par les traitements médicamenteux longs ou les actes chirurgicaux (la durée d'hospitalisation ou les complications post-opératoires, notamment).

L'analyse comparative de l'échothérapie, des techniques mini-invasives et de la chirurgie pour le traitement des nodules thyroïdiens permet de mettre en évidence les réels avantages de l'utilisation de l'appareil Echopulse®, notamment en ce qui concerne :

- longueur de l'incision : inexistante pour l'ablation totalement non-invasive par l'appareil Echopulse®, elle représente des fourchettes de respectivement 3 à 7 centimètres et 1,3 à 2,5 centimètres pour la chirurgie classique et la chirurgie mini-invasive ;
- douleur postopératoire : à l'issue d'un traitement par l'Echopulse®, la douleur n'est ressentie que de façon très marginale et en tout état de cause plus modérément que pour une chirurgie mini-invasive et, bien évidemment, que pour une chirurgie classique dont la douleur peut-être significative ;
- risque d'infection post-opératoire : aucun avec l'Echopulse®, contrairement à toute technique invasive ou mini-invasive ;

- anesthésie : simple sédation consciente dans le cas de l'Echopulse®, anesthésie générale dans le cas d'une chirurgie ;
- format de l'intervention : l'Echopulse® est un appareil mobile et compact, qui ne nécessite pas l'utilisation d'un bloc opératoire ;
- durée de l'intervention : il faut compter en moyenne environ 1 heure pour le traitement par Echopulse®, ce qui est comparable à la durée totale minimale d'une chirurgie traditionnelle (préparation du patient, acte chirurgical, couture de la plaie, etc.) ;
- temps de récupération : THERACLION estime que le temps de récupération après un traitement Echopulse® est marginal et ne nécessite pas d'arrêt de travail, alors qu'il représente 2 à 3 jours pour une chirurgie mini-invasive et 5 à 10 jours pour une chirurgie classique.

	Chirurgie traditionnelle	**Chirurgie Mini-invasive**	**Echopulse®**
Longueur de l'incision	3 à 7 cm	1,3 à 2,5 cm	Aucune
Douleur après traitement	Peut être significative	Modérée	Aucune
Durée totale de la procédure	1h à 2h	30 à 45 minutes	45 minutes à 1h30
Type d'anesthésie	Anesthésie générale	Sédation consciente ou anesthésie générale	Anesthésie locale ou sédation consciente
Durée d'hospitalisation	1-3 jours	1 jour	Absent
Temps de récupération	5 – 10 jours	2 - 3 jours	Instantané

Source : *THERACLION – Comparaison des principales techniques de chirurgie du cou*

La principale faiblesse de l'Echopulse® tient actuellement au temps de traitement, qui reste sensiblement supérieur à celui des techniques concurrentes. THERACLION travaille constamment sur des améliorations à la procédure opératoire afin de réduire cette durée. Par un meilleur positionnement du patient, THERACLION a déjà réussi à faire descendre la durée totale de la procédure sous la barre des 45 minutes, sur des opérations récentes. D'autres travaux devraient permettre de réduire encore davantage le temps de la procédure : par exemple la mise en œuvre des tirs en continu ou le traitement de la seule périphérie de la tumeur (cf. 6.4.3.4 « Prochaines études cliniques sur l'adénofibrome du sein »).

6.4. ETUDES CLINIQUES

6.4.1. Etudes sur le traitement de la thyroïde

THERACLION, étant issue de la société EDAP-TMS et ayant contracté un accord de licence avec elle, a pu bénéficier des résultats des études *ex vivo* de cette dernière. Celles-ci démontraient notamment que l'énergie délivrée par les HIFU l'était de façon précise au niveau des cibles visées et l'absence de lésions périphériques autour de la zone cible traitée.

6.4.1.1. Etudes animales

La première étude menée par THERACLION a donc été une étude sur animaux visant à prouver la faisabilité, la sécurité et la tolérance du traitement des HIFU sur les cibles endocriniennes.

Le modèle de la brebis a été utilisé, sa glande thyroïde étant facilement accessible aux ultrasons, située au milieu du cou, assez superficielle et de taille comparable à la thyroïde humaine.

Différents paramètres étaient définis pour induire les lésions : la puissance du faisceau d'ultrasons, la durée des tirs, le délai entre les tirs, la position et la taille de la cible. L'appareil utilisé et ces paramètres découlaient de l'expérience du traitement de la prostate humaine.

Cet essai a confirmé la possibilité de créer une nécrose localisée du tissu thyroïdien par traitement HIFU. Cette première étude chez l'animal a été publiée dans la revue « Thyroid»[1] en 2004.

Suite à cette première étude, un dispositif spécifique pour le traitement de la thyroïde a été développé par THERACLION. La tolérance et la reproductibilité de ce nouveau dispositif de traitement HIFU ont été évaluées lors d'une nouvelle étude chez la brebis selon une méthodologie similaire à celle de la première étude animale qui a été publiée dans la revue « Thyroid »[2] en 2009.

A la suite de ces deux études animales, THERACLION a mené plusieurs études cliniques.

6.4.1.2. Etude de faisabilité chez l'homme

Une étude de faisabilité chez l'homme sur 25 patients présentant un nodule thyroïdien bénin euthyroïdien* devant être opérés a été soumise et approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital Saint-Louis à Paris et autorisée par l'AFSSAPS a été réalisée de 2003 à 2006. L'objectif était de déterminer le niveau d'énergie nécessaire pour produire une nécrose du nodule. Après exérèse chirurgicale 15 jours après HIFU, la partie de la glande traitée était analysée en histologie.

Une brûlure du premier degré de la peau est survenue chez 6 patients, avec résolution spontanée sans traitement en quelques jours. Pour un patient la brûlure de la peau a nécessité un traitement par Sulfadiazine argentique avec cicatrisation complète en trois semaines et persistance d'une cicatrice punctiforme*. Aucun autre effet secondaire n'a été observé.

Chez 10 des 22 patients évalués, l'histologie a montré une nécrose dont l'étendue variait de 2% à 69%. Chez 8 patients la lecture des échographies post-HIFU a montré des changements significatifs (diminution de l'échogénicité et diminution de la vascularisation). Cette étude a été publiée dans « Thyroid » [3].

6.4.1.3. Etude pilote randomisée, nodules bénins

Une étude pilote randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance des HIFU pour le traitement des nodules thyroïdiens bénins euthyroïdiens a été soumise et approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital de La Pitié Salpêtrière à Paris et autorisée par l'AFSSAPS. Elle a été réalisée entre 2006 et 2008.

L'objectif principal était de comparer dans les deux groupes les modifications de volume des nodules thyroïdiens, mesurées par échographie après HIFU.

32 patients ont été inclus : 21 dans le groupe traité par HIFU et 11 patients dans le groupe contrôle. Les premiers patients du groupe HIFU ont été traités sous anesthésie locale. Les patients suivants ont été traités sous neurolepanalgésie*. Les 3 derniers patients de la série ont été traités selon un algorithme qui prévoyait de diminuer le niveau d'énergie d'un cran dès l'apparition de marques hyperéchogènes* à l'échographie.

L'analyse statistique des résultats a montré une diminution significative du volume des nodules dans le groupe traité par rapport au groupe non traité.

[1] Thyroid. 2004 Dec; 14(12):1072-6
[2] Thyroid. 2009 Oct; 19(10):1085-91
[3] Thyroid. 2011 Sep;21(9):965-73

6.4.1.4. Etude pilote, nodules thyroïdiens toxiques

Cette étude monocentrique non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance des HIFU dans le traitement des nodules thyroïdiens toxiques à TSH basse chez des patients ayant une contre-indication au traitement par iode radioactif ou une contre-indication à la chirurgie a été soumise et approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital de La Pitié Salpêtrière à Paris et autorisée par l'AFSSAPS.

En raison d'un taux de recrutement de patients très faible, cette étude a été prématurément interrompue. Seulement deux patients ont été inclus et traités par HIFU. Pour l'un, le traitement HIFU n'a pas permis un retour à la normale de la TSH ni de modification du volume du nodule à l'échographie.

En revanche le deuxième patient âgé de 26 ans a été guéri de son nodule toxique. L'euthyroidie a été obtenue 3 mois après le traitement HIFU et le patient est resté euthyroïdien à 6, 12 et 18 mois de suivi. A 12 mois de suivi, l'échographie montrait une importante diminution du volume nodulaire hypoéchogène et non vascularisé. A 18 mois, le nodule n'était plus visible. La scintigraphie à l'I^{123} de la thyroïde était normalisée. Ce cas a été publié dans AJNR[1].

Ces études ont pu démontrer la faisabilité, la sécurité et la tolérance des HIFU dans la région du cou à la fois chez l'animal et chez l'homme. Il a été possible d'évaluer les distances de sécurité à respecter entre la zone à traiter et les zones périphériques sensibles qui ne doivent pas faire l'objet de tir d'HIFU lors du traitement (carotide, trachée, œsophage).

6.4.1.5. Un registre clinique des patients porteurs de nodules thyroïdiens, traités par HIFU

Les traitements sur l'adénofibrome du sein ayant permis à THERACLION d'améliorer sa technique, il a été décidé de réaliser dans l'un des centres d'excellence de la Société, le CHU de Sofia, Bulgarie, un registre clinique sur 20 patients.

Les traitements mettent en œuvre une nouvelle procédure de variation de puissance permettant d'améliorer la procédure de traitement.

L'inclusion des patients s'est terminée en 2013. Ceux-ci sont désormais suivis sur une période de 24 mois afin de vérifier les bénéfices à long terme de l'échothérapie.

Réduction du volume des nodules thyroïdiens dans le temps (en %) :

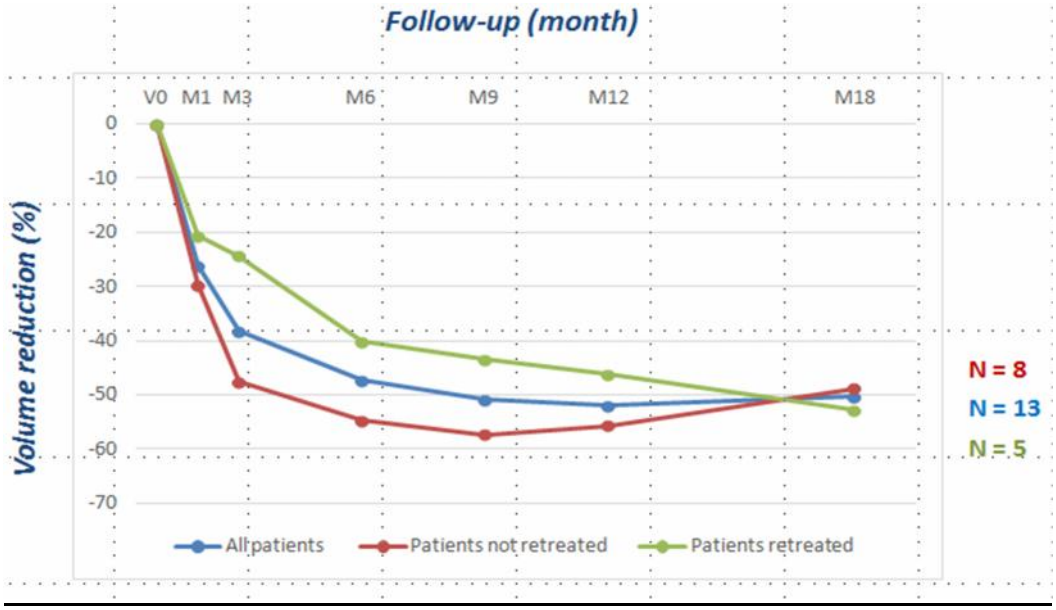
Reduction en volume n = nombre de patients	Début n=20	7 jours n=20	1 mois n=20	3 mois n=20	6 mois n=19	9 mois n=19	12 mois n=20	18 mois n=13
Moyenne (cc)	4.96	4.94	3.58	3.06	2.75	2.55	2.44	2.35
Moyenne (%)		-2%	-26%	-38%	-47%	-51%	-52%	-50%

Source : *THERACLION – Récapitulatif d'une étude clinique réalisée par la Société*

[1] AJNR Am J Neuroradiol. 2010 Nov;31(10):1967-8

Les résultats de cette étude font ressortir une amélioration graduelle des résultats obtenus au cours de la période d'observation dans un certain nombre de cas. Les 20 patients sujets à l'étude voient le volume moyen de leurs nodules thyroïdiens se réduire de 26% un mois après le traitement. Trois mois après le traitement, le volume moyen des nodules thyroïdiens des 20 patients traités a diminué de 38%, et les résultats six mois après le traitement font état d'une diminution accrue du volume moyen des nodules thyroïdiens chez 19 des 20 patients traités de l'ordre de 47% et de 52% chez les 20 patients au bout de 12 mois. Ces patients sont suivis sur une période de 24 mois afin de mesurer la réduction du volume moyen des nodules thyroïdiens sur une période de deux ans post traitement.

Réduction moyenne du volume (% de réduction du volume en fonction du nombre de mois sur la base des études cliniques menées par la Société) :



Source : *THERACLION – Récapitulatif d'une étude clinique réalisée par la Société*

Les résultats préliminaires très encourageants de la nouvelle technique ont été présentés par le Professeur Kovatcheva lors du Congrès de la Société Européenne de la Thyroïde à Saint Jacques de Compostelle (Espagne) et au Congrès de la Focused Ultrasound System, Washington (Etats-Unis) en 2014. Les résultats du suivi à six mois ont fait l'objet d'une publication dans la revue Radiology en 2015[1].

[1] Kovatcheva R, Vlahov JD, Stoinov JI, Zaletel K. Benign Solid Thyroid Nodules: US-guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation-Initial Clinical Outcomes. Radiology. March 2015

Les études cliniques sur le traitement des nodules thyroïdiens réalisées par la Société sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Type d'étude clinique	Hôpital	Nombre de patients traités	Nombre de séances d'HIFU
THYROÏDE			
Etude de faisabilité du traitement du nodule thyroïdien bénin par HIFU	Hôpital Saint-Louis (Paris)	25	25
Traitement par HIFU du nodule thyroïdien bénin	Hôpital de la Pitié Salpêtrière (Paris)	21	33
Traitement par HIFU du nodule thyroïdien toxique	Hôpital de la Pitié Salpêtrière (Paris)	2	2
Traitement par HIFU du nodule thyroïdien bénin	CHU de Sofia, Bulgarie	20	28
Traitement par HIFU des nodules thyroïdiens bénins (froids et chauds)	Goethe University Hospital, Francfort, Allemagne	12	12
Traitement par HIFU du nodule thyroïdien bénin	Reggio Emilia, Arcispedale S. Maria Nuova, Italie	3 *(en cours)*	

Source : *THERACLION – Récapitulatif des études cliniques réalisées par la Société*

6.4.2. Etudes sur le traitement des glandes parathyroïdes

Les résultats prometteurs obtenus à la Pitié-Salpêtrière et à Saint Louis, APHP, avaient amené THERACLION à s'intéresser au traitement de l'hyperparathyroïdie primaire. Dans cette indication, le dosage sérique* de la parathormone et de la calcémie* sont des indicateurs objectifs de succès du traitement HIFU, qui peuvent être obtenus dès le lendemain du traitement par simple bilan sanguin.

Une étude prospective multicentrique a été conduite chez des patients ayant une hyperparathyroïdie primaire (augmentation de la PTH sérique et hypercalcémie*) et une glande parathyroïde augmentée de volume visible à l'échographie et accessible au traitement HIFU.

La mesure et le suivi des taux d'hormone parathyroïdienne (iPTH) et du calcium total pour deux des patients traités pour une hyperparathyroïdie primaire par HIFU, ont montré une rapide baisse de ces taux dans le sang après traitement par HIFU ainsi qu'un retour prolongé à un niveau normal, confirmant ainsi la guérison des patients deux ans après traitement par HIFU[1].

Comme tout traitement médical, il peut exister des risques liés à l'utilisation des HIFU et des effets secondaires. Les effets secondaires observés lors des études cliniques ont été les suivants :

- légère douleur lorsque l'on appuie sur la zone traitée pendant 48 heures ;
- œdème des tissus cutanés résolu sous un mois sans traitement particulier ;
- modification transitoire de la voix (dysphonie) qui redevient normale par la suite ;
- baisse modérée et transitoire dans le temps de la mobilité de la corde vocale du côté de la glande traitée.

Cinq patients souffrant d'hyperparathyroïdie secondaire à leur dialyse ont également été traités par HIFU, sans effet indésirable grave mais avec une efficacité variable[2].

[1] AJR Am J Roentgenol. 2010 Oct;195(4):830-5
[2] Nephrol Dial Transplant. 2012 Jan;27(1):76-80

Lors de ces essais réalisés dans les centres hospitaliers de Pise, Sofia, Marseille, Oxford, Barcelone, il est apparu que l'accès des glandes parathyroïdes était difficile : seulement 12% des patients diagnostiqués pouvaient bénéficier d'un traitement HIFU. Il a donc été décidé de surseoir au traitement de cette pathologie avec l'Echopulse®.

6.4.2.1. Etudes *ex vivo* et *in vivo* visant à s'assurer du contrôle de la taille des lésions générées par échothérapie

Des études ex vivo visant à s'assurer du contrôle de la taille de lésion et de la reproductibilité de leur création en pratique de routine quelles que soient les conditions de traitement (profondeur de la tumeur, conditions de couplage patient-machine) ont été menées en collaboration avec le laboratoire CIMU à l'Université de Washington (Seattle, USA), avec l'équipe du Professeur Joo Ha Hwang. Le laboratoire CIMU jouit d'une réputation internationale très importante sur le sujet des HIFU depuis de nombreuses années, ainsi que d'une très bonne connaissance des exigences d'organismes réglementaires tels que la FDA en termes de documentation scientifique.

- **Etablissement du modèle de contrôle**

Une première phase des études *ex vivo*, menée en 2010 et 2011 a permis une étude exhaustive de l'influence des différents paramètres intervenant dans le réglage d'un pulse HIFU (comme par exemple la puissance émise ou la durée du tir). Ceci a pu être mené dans des conditions expérimentales proches de la réalité clinique et en recréant les variations associées (différentes épaisseurs de peau, différentes profondeurs de traitement).

En tout lors de cette première phase, plus de 500 lésions individuelles ont été créées et étudiées, permettant d'établir un modèle sophistiqué de contrôle de la puissance in-situ. Ce modèle est basé sur la relation entre le temps d'apparition de phénomène d'ébullition, visible à l'échographie, et la puissance acoustique réellement délivrée in situ, présenté Figure 1. Ce modèle et la méthode de contrôle associée ont fait l'objet d'un dépôt de brevet.

- **Validation *ex vivo* du modèle de contrôle**

La deuxième phase des études *ex vivo* a permis de démontrer comment le modèle proposé permet de contrôler de façon fiable la taille des lésions créées par HIFU. Un total de 600 tirs HIFU ont été effectués au cours de cette phase avec différentes procédures candidates. La Figure 2 présente les résultats associés à la procédure retenue, en termes de variation de diamètre et de hauteurs des lésions individuelles créées, montrant la très bonne répétabilité des lésions malgré l'importante variation des conditions environnementale (épaisseur de la peau, profondeur de traitement).

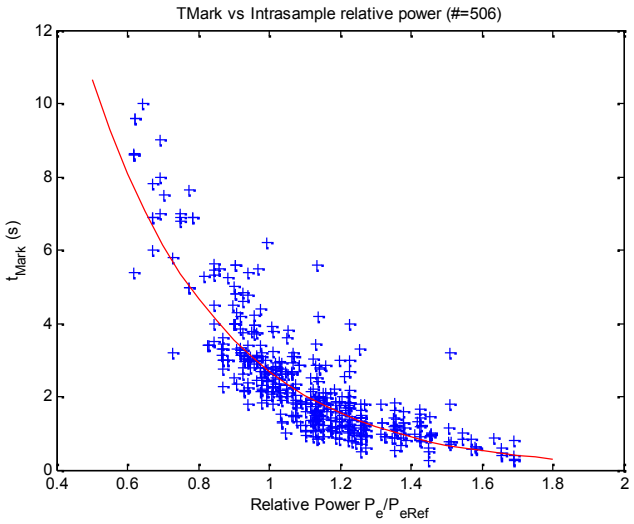


Figure 1 – Temps d'apparition des marques hyperéchogènes (t_{Mark}) en fonction de la puissance disponible au point focal, pour l'ensemble des tirs individuels ex vivo (session 2011).La courbe rouge correspond au modèle associé.

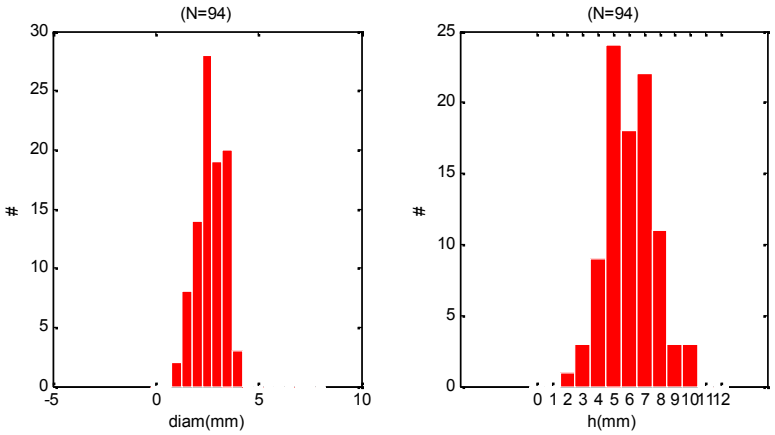


Figure 2 – Histogramme de variation des tailles de lésion pour la procédure de traitement retenue (diamètre et hauteur)

- **Etudes *in vivo***

Afin de valider les résultats *ex vivo* obtenus, THERACLION a mené des études *in vivo**, avec pour but principal une maîtrise toujours meilleure de la taille et de la forme des lésions créées. Ces études ont été menées en collaboration avec le centre de recherche de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort, avec l'approbation du comité d'éthique. Les traitements ont été effectués sur le foie de lapin par voie extracorporelle.

Au total, une cohorte de plus de 70 cas de traitements a pu être acquise à ce jour, constituant une importante expérience et fournissant l'assurance d'une très bonne maitrise du traitement HIFU :

- obtention de taille de lésion contrôlée avec une bonne connaissance des marges de traitement attendues, comme présenté Figure 3 ;
- validation de la bonne qualité du traitement par étude histologique, permettant de démontrer l'absence de cellule viable dans la zone traitée visible par macrophotographie ;
- absence d'effets indésirables, notamment de brulure de peau, y compris dans le cas complexe de la peau du lapin du fait de sa pilosité.

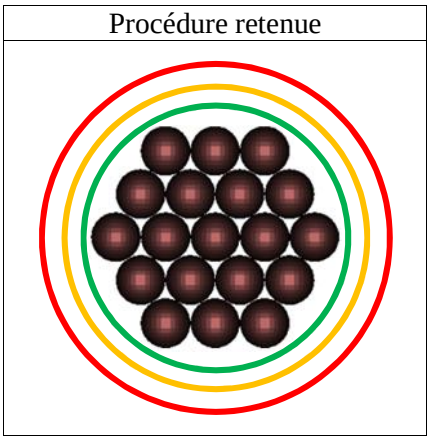


Figure 3 - Marges de traitement obtenues dans le cas d'une lésion de 19 tirs (orange : diamètre médian de la lésion (11mm), rouge: taille maximale (12,7mm), vert taille minimale, 9,7mm). Basé sur un total de 19 cas obtenus in vivo

THERACLION possède une base pré clinique très solide constituée de données obtenue à la fois *ex-vivo* et *in-vivo*. Cette base a permis de construire les procédures cliniques utilisées aujourd'hui en routine avec l'assurance de :

- la maitrise de la taille des lésions créées, aussi bien en termes de qualité de destruction (absence de cellules viables dans les régions lésées) qu'en termes de maitrise des marges (erreur attendue latéralement de +/- 0,8mm) ;
- la maitrise des effets secondaires potentiels, notamment brûlure de peau ou lésions en dehors de la zone souhaitée.

Ces éléments constituent pour THERACLION une base très solide permettant de fournir les assurances nécessaires aux cliniciens utilisant la machine sur les indications actuelles. Egalement, ce savoir-faire constitue les fondations permettant le développement dans les prochaines années.

6.4.3. Etudes cliniques sur l'adénofibrome du sein

Deux études de faisabilité cliniques sur le traitement de l'adénofibrome du sein ont été conduites en Bulgarie et en France. Elles ont donné lieu par la suite à une présentation des résultats dans 7 congrès entre juin 2012 et octobre 2013 via un poster « Ultrasound-Guided HIFU Treatement of Breast Fibroadenoma » par les Professeurs Kovatcheva, Stoinoc, Boulanger, Guglielmina, Poncelet, Laurent et Abehsera.

6.4.3.1. Etude clinique en Bulgarie

Cette étude a été conduite par le Professeur Roussanka Kovatcheva, principal investigateur, CHU de Sofia, Bulgarie, suite à un accord du Comité d'Ethique de l'Université donné le 8 mars 2011. L'étude a porté sur 21 patientes qui ont été traitées par échothérapie entre mai 2011 et septembre 2012. Cette étude a démontré d'excellents résultats alors qu'aucun effet secondaire n'est à reporter.

6.4.3.2. Etude clinique en France

En complément de l'étude bulgare, une seconde étude multicentrique a été réalisée en France, avec comme investigateur principal le Docteur Loïc Boulanger, CHU de Lille, les Docteurs Jean-Noël Guglielmina et Marc Abehsera de l'Hôpital Américain de Paris, le Docteur Edouard Poncelet du Centre Hospitalier de Valenciennes. Cette étude a été autorisée par l'AFSSAPS le 16 mai 2011 et par le Comité de Protection des Personnes désigné par le Ministère de la Santé (celui de Saint Etienne) le 4 juillet 2011. Comme en Bulgarie, l'étude a montré d'excellents résultats tandis qu'aucun effet secondaire n'est survenu.

6.4.3.3. Résultats de ces études cliniques

En Bulgarie, 27 adénofibromes d'un volume moyen de 1,9 centimètre ont été traités sur 21 patientes âgées de 29 ans en moyenne (l'âge des patientes variant de 16 à 52 ans). Un adénofibrome par patiente a été traité sur 17 patientes, deux adénofibromes par patiente ont été traités sur deux patientes et trois adénofibromes par patiente ont été traités sur deux patientes. Le temps médian de traitement par patiente est de deux heures et dix minutes (le temps minimal de traitement étant d'une heure et dix minutes, et le temps maximal de trois heures et quarante cinq minutes).

En France, 24 adénofibromes d'un volume moyen de 3,24 centimètres ont été traités sur 21 patientes âgées de 37 ans en moyenne (l'âge des patientes variant de 18 à 48 ans). Un adénofibrome par patiente a été traité sur 20 patientes et quatre adénofibromes ont été traités sur une patiente. Le temps médian de traitement par patiente est d'une heure et quarante cinq minutes (le temps minimal de traitement étant d'une heure, et le temps maximal de trois heures et trente minutes).

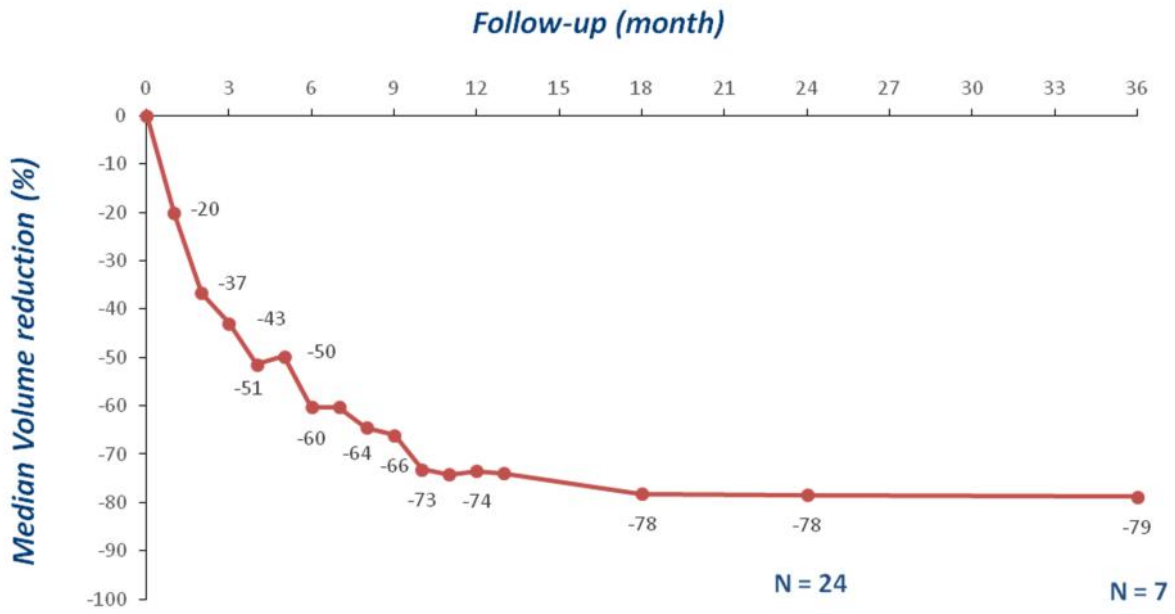
Réduction du volume des adénofibromes dans le temps (en %) :

Volume reduction n = nombre de patient	2 mois n=46	4 mois n=43	6 mois n=48	9 mois n=25	12 mois n=46	18 mois n=25	24 mois n=24	36 mois n=7
Mean	-33%	-47%	-59%	-66%	-73%	-78%	-78%	-69%
Ecart type (%)	19%	22%	18%	14%	15%	10%	14%	25%
Median	-37%	-51%	-60%	-66%	-73%	-78%	-78%	-79%

Source : *THERACLION – Récapitulatif de deux études cliniques réalisées par la Société*

Les résultats de cette étude font ressortir une amélioration graduelle des résultats obtenus au cours de la période d'observation dans un certain nombre de cas. Six mois après le traitement, 48 des 51 adénofibromes traités dans le cadre de l'étude voient leur volume moyen se réduire de 59%. Douze mois après le traitement, le volume moyen de 46 des 51 adénofibromes traités a diminué de 73%, et les résultats vingt-quatre mois après le traitement font état d'une diminution du volume moyen de 24 adénofibromes de l'ordre de 78%. Cette étude met en exergue l'efficacité du traitement et permet de constater l'amélioration des résultats obtenus sur certains adénofibromes jusqu'à trente-six mois après le traitement.

Réduction moyenne du volume (% de réduction du volume en fonction du nombre de mois sur la base des études cliniques menées en France et en Bulgarie) :



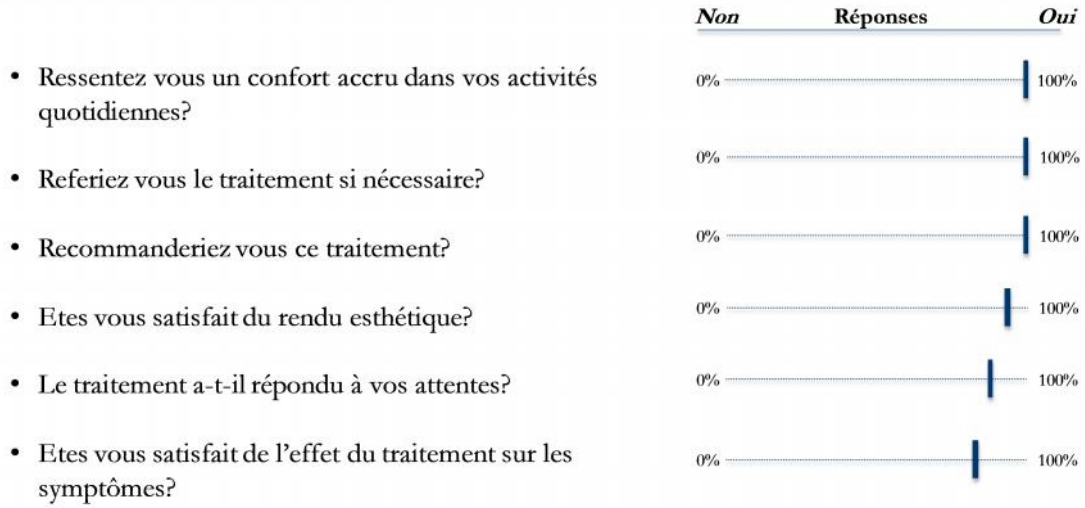
Source : *THERACLION – Récapitulatif de deux études cliniques réalisées par la Société*

Les résultats du suivi des études bulgare et française à un an ont fait l'objet d'une publication dans le Journal of Ultrasound Therapy en 2015.

Ces disparitions des symptômes devant être complétées par l'atteinte de deux objectifs secondaires :

- la satisfaction de la patiente, mesurée par les réponses à un questionnaire soumis à la patiente lors de sa visite de suivi six mois après l'intervention ;
- la mesure objective de la réduction de volume de la tumeur au fil du temps ; dans sa réunion du 11 juin 2013, le Conseil Médical Sein de THERACLION a estimé que les réductions de volume constatées lors des études cliniques en Bulgarie et en France étaient satisfaisantes et représentaient de bons objectifs à se fixer pour les prochains traitements.

Etude de satisfaction :



Source : *THERACLION – Questionnaire remis à un échantillon de patientes six mois après l'intervention*

6.4.3.4. Prochaines études cliniques sur l'adénofibrome du sein

Trois nouvelles études cliniques ont été démarrées en 2014 et se poursuivent à la date d'enregistrement du présent document de référence :

- Guy's & St Thomas, King's College, Londres, Grande Bretagne, investigateur principal, Professeur Michael Douek. L'accord a été conclu avec l'hôpital en juillet 2013, l'avis favorable du Comité d'Ethique de l'établissement reçu en septembre 2013. Les premières inclusions de patientes se sont faites en janvier 2014. L'étude porte sur 50 dont 39 effectués à ce jour. L'objectif premier de cette étude est de tenter de réduire les temps de traitement. THERACLION et le Professeur Douek cherchent à savoir si un traitement de la périphérie de la tumeur serait suffisant pour la dévasculariser et en provoquer la nécrose. Des résultats intermédiaires ont été présentés au congrès de la Focused Ultrasound System, Washington, en octobre 2014 et ont été acceptés pour présentation Association of Breast Surgery, Bournemouth (Angleterre) en juin 2015.

- Université de Tübingen, Allemagne, investigateur principal, Professeur Markus Hahn. Le traitement de l'adénofibrome du sein consiste à nécroser, en général, une fraction de la tumeur. Celle-ci une fois dévascularisée, régresse presque totalement selon les résultats cliniques observés. Le traitement d'un cancer du sein nécessite le traitement de l'intégralité de la tumeur ainsi que celui des marges l'entourant. THERACLION et l'Université de Tübingen en Allemagne ont conclu un accord d'étude clinique par lequel le Professeur Markus Hahn, investigateur principal, tentera de développer une technique de traitement sur l'entièreté de la tumeur en y ajoutant les marges de sécurité comme si cette lésion était une lésion cancéreuse. Cette étude qui a fait l'objet d'un accord du Comité d'Ethique de l'Hôpital Universitaire porte sur 27 patientes qui ont toutes été traitées à date de l'enregistrement de ce Document de référence. Le suivi à un an des ces patientes est en cours, et les résultats seront disponibles début 2016. Un succès sur le traitement de ces adénofibromes serait une première étape franchie dans l'approche du traitement d'une tumeur cancéreuse du sein par échothérapie. A ce jour, toutes les patientes (8/27) ayant eu une biopsie après 12 mois ont démontré une abssence totale de tissu vivant (« abscence of vital tissue »).

- THERACLION a conclu un accord avec l'Université de Virginie, USA, pour la réalisation d'une étude de faisabilité sur le traitement de l'adénofibrome du sein, en vue de l'obtention par la FDA d'une IDE, puis ultimement d'une autorisation de commercialisation de l'Echopulse® aux Etats-Unis pour le traitement de cette pathologie par échothérapie. L'accord de la FDA a été obtenu le 6 février 2014 et l'essai clinique de faisabilité porte sur 20 patientes, dont 10 traitées à ce jour La technique a été présentée par l'Investigateur Principal, le Dr David Brenin au Congrès de la Focused Ultrasound System, Washington – Etats-Unis, en octobre 2014.

6.4.4. Prochaines études cliniques sur les nodules thyroïdiens

Une étude est en cours avec l'IRCC (Institut de Recherche Clinique) Arcispedale di Reggio-Emilia (It). Investigateur principal le Dr. Frasoldati. Cette étude a pour objectif le traitement non invasif des nodules thyroïdiens par échothérapie sous contrôle échographique pre/post traitement avec agent de contraste afin d'évaluer immédiatement l'efficacité du traitement. A ce jour 3 patients ont été traités sur un total de 20 patients.

6.4.5. Potentiel de développement dans d'autres indications

A ce jour, THERACLION souhaite focaliser ses efforts sur le développement de ses activités sur les tumeurs bénignes du sein et de la thyroïde mais a engagé des réflexions sur d'autres pistes d'indications par ablation thermique.

Néanmoins, certains sites cliniques prestigieux ont fait la demande d'utilisation de l'Echopulse® pour conduire des études qui pourraient offrir à terme des solutions de traitement non-invasif pour les cancers du sein et de la thyroïde. THERACLION a accepté d'être associée aux études suivantes qui seront à l'initiative des partenaires cliniques.

6.4.5.1. Cancer du sein

Voir plus haut le protocole établi avec l'Université de Tübingen en Allemagne, première étape pour le traitement d'une tumeur avec une marge de tissus sain.

L'Institut Curie de Paris a également contacté THERACLION pour réfléchir ensemble à un protocole d'étude clinique sur cette pathologie. Certains petits cancers in situ seraient traités par échothérapie, puis, quelques semaines plus tard les patientes seraient opérées. Une étude histologique de la pièce permettrait alors d'évaluer l'efficacité de l'échothérapie. Des échanges de documents entre l'Institut Curie et THERACLION ont eu lieu, un projet de protocole a été rédigé par THERACLION. Celui-ci est actuellement examiné par l'Institut Curie, pour amendement et complément.

L'université de Virgine (UVA) a aussi engagé une reflexion sur un traitement combiné d'HIFU et d'agent thérapeutique pour les cancers de stade 4 sur la tumeur principale qui n'est pas en règle générale excisée. Une étude prelimaire sur des animaux est envisagée avant d'évaluer l'impact de ce traitement combiné et de mesurer une réponse immunitaire positive qui améliorerait le confort de vie de ces patientes en stade 4.

6.4.5.2. Cancer de la Thyroïde

En plus de l'étude de faisabilité sur l'adénofibrome décrite ci-avant, l'Université de Virginie, USA, a également proposé à THERACLION de conduire et financer une étude clinique sur la faisabilité d'utilisation de l'échothérapie pour le traitement du cancer de la thyroïde. Le Docteur David Sonka sera le principal investigateur de l'IDE sur cette étude et une réunion téléphonique pré-IDE avec la FDA a eu lieu en mars 2015. Par la suite, une demande formelle pour une étude de faisabilité portant sur 10 patients sur cette indication sera adressée à la FDA courant 2015.

6.4.5.3. Traitement palliatif de la douleur provoquée par les métastases osseuses.

Le traitement palliatif de la douleur provoquée par les métastases osseuses par HIFU a fait l'objet d'études cliniques par des sociétés utilisant la résonnance magnétique comme système de repérage des métastases et comme système de guidage du traitement. Les résultats de ces traitements par HIFU sont jugés satisfaisants et très prometteurs. Cependant l'utilisation d'une machine de résonnance magnétique implique des coûts de traitement beaucoup plus élevés que si le repérage et le guidage pouvaient être effectués par une imagerie par ultrasons comme celle utilisée par l'Echopulse. D'où l'idée de tenter de combiner l'efficacité des HIFU dans le traitement de ces douleurs à un coût inférieur par l'utilisation d'une machine d'échothérapie à guidage par ultrasons, comme l'Echopulse.

Une étude sur le traitement de la douleur des métastases osseuses a donc été initiée avec l'Institut Gustave Roussy (IGR) de Villejuif (investigateur principal, Professeur Thierry de Baere). Cette étude se donnait pour objectif de vérifier la sécurité et la faisabilité de l'utilisation de l'échothérapie guidée par ultrasons pour réduire la douleur ressentie par des patients sur lesquelles les méthodes traditionnelles (par exemple la radiothérapie) n'avaient pas d'effet. Cette étude approuvée par le Comité de Protection des Personnes de Bicêtre le 18 juillet 2012, puis par l'ANSM le 24 juillet 2012 a été stoppée après le traitement de 3 patients.

En effet, en raison de la taille des lésions à traiter les durées de traitement étaient beaucoup trop longues : jusqu'à 5 heures. Il a donc été décidé avec l'IGR d'attendre que THERACLION développe une nouvelle sonde permettant de réduire les temps de traitement avant de continuer les essais.

6.4.5.4. Publications parues et à venir relatives aux études cliniques menées par THERACLION

Indication	Journal	Titre	Auteur	Date
Nodule Thyroïdien	Journal of Therapeutic Ultrasound	"Early assessment of high-intensity focused ultrasound treatment of benign thyroid nodules by scintigraphic "	Korkusuz Huedayi (Francfort)	30/09/2014
Nodule Thyroïdien	International Journal of Hyperthermia	"Local thyroid tissue ablation by High-Intensity Focused Ultrasound: Effects on thyroid function and first human feasibility study with hot and cold thyroid nodules "	Korkusuz Huedayi (Francfort)	14/10/2014
Nodule Thyroïdien	Journal of Therapeutic Ultrasound	US-guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Benign Solid Thyroid Nodules: Initial Clinical Outcomes	Korkusuz Huedayi (Francfort)	Mars 2015
Nodule Thyroïdien	Radiology	US-guided High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Benign Solid Thyroid Nodules: Initial Clinical Outcomes	Roussanka Kovatcheva (Sofia)	Mars 2015
Nodule Thyroïdien	Röfo	Localized Thyroid Tissue Ablation by High Intensity Focused Ultrasound: Volume Reduction, Effects on Thyroid Function and Immune Response	Korkusuz Huedayi (Francfort)	22/07/2015
Fibroadénome du sein	Expert reviews	High-intensity focused ultrasound in breast pathology: non-invasive treatment of benign and malignant lesions	Beatrice Cavallo Marincola (Rome)	24/11/2014
Fibroadénome du sein	Journal of Therapeutic Ultrasound	Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma – a multicenter experience	Roussanka Kovatcheva (Sofia)	Janvier 2015

Calendrier prévisionnel des prochaines publications cliniques de THERACLION :

- Résultats à long-terme de l'étude bulgare sur la fibroadénome envisagée fin 2015
- Résultats de l'étude Tubingen envisagée 2016
- Résultats de l'étude de Francfort sur les nodules thyroïdiens suivis à long terme début 2016

6.5. STRATEGIE ET DEVELOPPEMENT

6.5.1. Externalisation de la fabrication

Compte-tenu des moyens humains et financiers limités à ce jour, la Société a décidé de concentrer ses ressources sur les activités qu'elle considère comme les plus créatrices de valeur :

- la recherche et le développement du dispositif de traitement innovant par HIFU Echopulse® ;
- la mise en œuvre d'études cliniques ; et
- la commercialisation du dispositif Echopulse® et des services associés.

Ces trois activités clés pour le développement de la Société nécessitent des investissements corporels relativement limités et peuvent facilement être dimensionnées selon l'évolution de la Société.

La Société a ainsi fait le choix de sous-traiter la fabrication du dispositif Echopulse® tout en conservant la maîtrise du design et le contrôle de la qualité de fabrication. La sélection des sous-traitants tant pour l'équipement que pour les consommables s'est portée sur des fournisseurs spécialisés et ayant les compétences et un savoir-faire reconnu en la matière. Afin d'établir des relations durables avec ses principaux fournisseurs permettant de sécuriser les approvisionnements des différents composants ainsi que la production de l'Echopulse® et des consommables, THERACLION a conclu des contrats-cadre avec la majorité de ses fournisseurs (se référer au paragraphe 22.2 « Contrats conclus avec les fournisseurs »).

Du fait d'un processus de fabrication des produits de la Société complexe et exigeant, notamment en raison de la réglementation applicable et des cahiers des charges imposés par THERACLION, le choix des sous-traitants a été conduit selon trois lignes directrices :

- capacité de production en cohérence avec le plan de développement de la Société ;
- qualité des produits et des prestations fournis ; et
- pérennité et garantie de la qualité des approvisionnements.

La qualité des produits ainsi que la pérennité des relations avec les fournisseurs sont d'autant plus importantes car ce ne sont pas uniquement le dispositif Echopulse® et le kit de consommables EPack® qui ont obtenu le marquage CE mais également l'ensemble du processus de fabrication et d'assemblage du dispositif. En effet, dans le cadre des certifications obtenues, THERACLION doit inclure l'ensemble de ses sous-traitants et fournisseurs intervenant dans le processus de fabrication et d'assemblage de ses produits. Si un de ces sous-traitants ou fournisseurs critiques devait être changé ou s'il modifiait son processus de fabrication ou d'assemblage, THERACLION devrait formuler une nouvelle demande de certification auprès de l'organisme notifié choisi pour délivrer le marquage CE.

Dans le cadre de la délivrance du marquage CE, THERACLION a également été certifiée ISO 13485:2003. Cette norme précise les exigences des systèmes de management de la qualité pour l'industrie des dispositifs médicaux, visant à garantir la sécurité et la qualité des produits ou services commercialisés depuis la conception jusqu'au recyclage.

Suite à l'audit de renouvellement conduit les 29 et 30 janvier 2015 par l'organisme notifié SGS, le marquage CE de la machine a été confirmé.

De même, la certification ISO 13485 de la société a été renouvelée : aucune non-conformité, même mineure n'a été identifiée dans le système qualité de l'entreprise.

La majorité des fournisseurs ou sous-traitants de THERACLION est également certifiée ISO 13485:2003 ou ISO 90001:2008, norme plus générale dont la norme ISO 13485:2003 est issue. VALTRONIC, TERASON sont certifiées ISO 13485:2003, IMASONIC dispose de la certification ISO 9001:2008, STATICE SANTE des certifications ISO 9001:2008 et ISO 13485:2003 et CANON BRETAGNE et VERMON bénéficient, quant à elles, des certifications ISO 9001:2008, ISO 13485 :2003 et ISO 14001.

THERACLION a sept principaux fournisseurs ou sous-traitants. Leurs rôles respectifs dans le processus de fabrication de l'Echopulse® et de l'EPack® sont présentés ci-dessous :

Fournisseurs	**Rôles dans la fabrication de l'Echopulse® et des EPack®**	**Bref description des fournisseurs**
CANON BRETAGNE	Approvisionnement de l'ensemble des pièces non critiques, assemblage et vérification des dispositifs Echopulse®	CANON BRETAGNE est une entité industrielle du groupe CANON reconnue pour la qualité de ses produits et de ses prestations. Les partenariats industriels constituent une part grandissante de son activité, pour des solutions d'intégration appliquées à des produits médicaux et industriels à haute valeur ajoutée depuis les sous-ensembles microélectroniques et mécaniques jusqu'aux systèmes complets.
VALTRONIC	Approvisionnement de l'ensemble des pièces non critiques, assemblage et vérification des dispositifs Echopulse®	VALTRONIC est un groupe suisse connu pour ses solutions d'intégration appliquées à des produits médicaux et industriels à haute valeur ajoutée depuis les sous-ensembles microélectroniques et mécaniques jusqu'aux systèmes complets.
IMASONIC	Fourniture du transducteur de thérapie HIFU	IMASONIC est une société française, spécialisée dans le design et la fabrication de transducteurs ultrasonores de spécialité. IMASONIC conçoit et produit des capteurs et des sondes à ultrasons pour des applications aussi dans la santé, la sûreté que le contrôle qualité.
VERMON	Fourniture de la sonde d'imagerie	VERMON est une société française et figure parmi les leaders mondiaux de la technologie des composés piézoélectriques. VERMON est spécialisée dans le design et la fabrication de transducteurs ultrasonores destinés au diagnostic médical. L'effectif de la société est de 100 personnes.
JJ&A	Fourniture du générateur de puissance HIFU	JJ&A est une société américaine spécialisée dans le design et la fabrication de générateurs HIFU pour des applications scientifiques ou médicales.

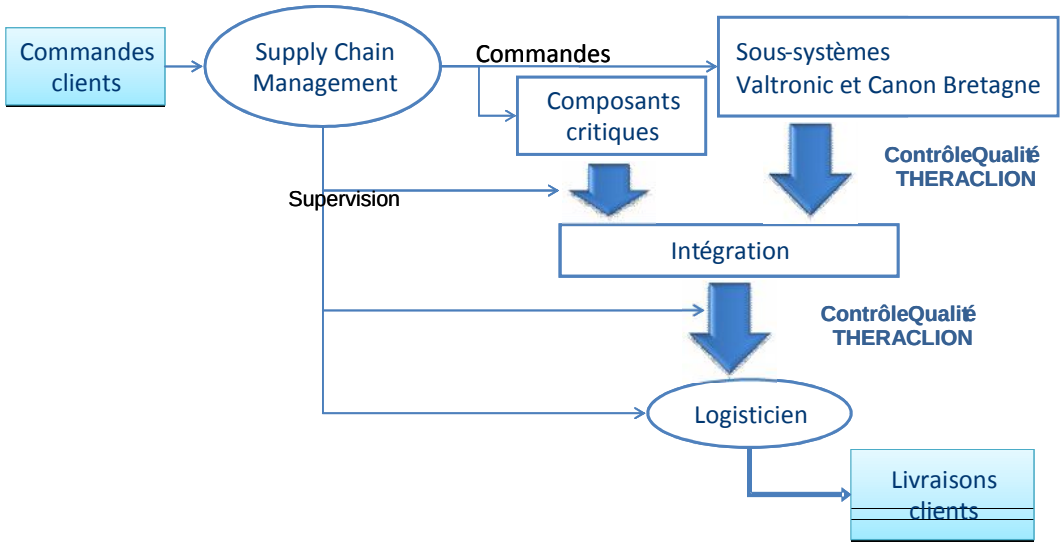
Fournisseurs	Rôles dans la fabrication de l'Echopulse® et des EPack®	Bref description des fournisseurs
TERASON	Fourniture du module d'échographie	TERASON, filiale du groupe américain Teratech Corporation, est l'un des spécialistes mondiaux des technologies de diagnostic par ultrasons (échographes). TERASON utilise des technologies directement dérivées des utilisations militaires (radar, sonar et technologies de télécommunications). TERASON est notamment sous-traitant de groupes tels que Siemens, Brainlab et Endocare. Les systèmes TERASON sont en outre employés en chirurgie cardio-vasculaire, en radiologie interventionnelle, en endocrinologie et en néphrologie.
STATICE SANTE	Approvisionnement et intégration des kits de consommables Fabrication de la membrane du kit	STATICE SANTE est une société française de services en conception, développement et fabrication d'implants, d'instruments et d'équipements de laboratoire et plus particulièrement, dans la transformation des biomatériaux.

Aujourd'hui, le processus de fabrication d'un dispositif Echopulse® dure environ six mois : quatre mois pour la fabrication des différentes pièces composant l'Echopulse® et/ou leur approvisionnement, deux mois pour l'assemblage et les tests de conformité chez l'assembleur.

A la réception de chacun des dispositifs, THERACLION effectue les tests et vérifications nécessaires et appose ensuite le marquage CE avant la livraison à l'acquéreur.

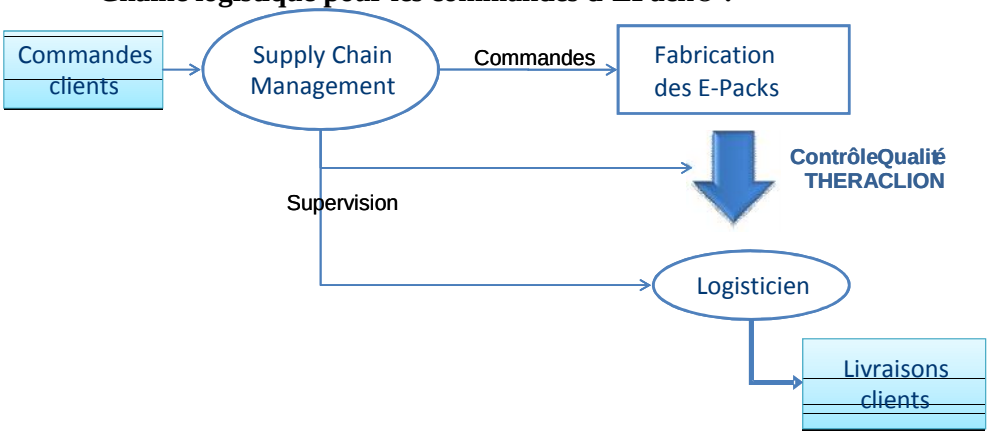
La chaîne logistique de fabrication de l'Echopulse® est pilotée par THERACLION qui passe commande auprès de chacun des fournisseurs des différents éléments et/ou sous-ensembles en précisant les spécificités des éléments nécessaires.

- **Chaîne logistique pour les commandes de l'Echopulse® :**



Source : *THERACLION – Chaîne logistique Echopulse®*

- **Chaîne logistique pour les commandes d'EPack® :**



Source : *THERACLION – Chaîne logistique EPack®*

6.5.2. Modèle économique, politique prix et remboursement

Le modèle de THERACLION est fondé sur la vente :

- d'équipement Echopulse® ;
- de consommables à usage unique EPack® ; et
- de contrats de maintenance et de service après-vente.

Pour les premiers pays de commercialisation (se référer au paragraphe 6.5.3 « Stratégie de commercialisation et de distribution»), les tarifs de base envisagés sont de 350 000 euros hors taxes pour le dispositif Echopulse® et de 300 euros hors taxes par consommable EPack®. Le coût annuel du contrat de maintenance, estimé en moyenne à 7% du coût de l'équipement, variera en fonction du niveau de prestations choisi par le client.

Ce modèle de vente permettra d'assurer un flux de revenus récurrents à THERACLION, particulièrement lorsqu'une base installée significative sera créée. Ultimement la politique tarifaire sera définie par zone géographique et tiendra compte notamment des politiques locales de couverture-maladie et du niveau de prise en charge des interventions réalisées en utilisant le dispositif Echopulse®.

L'objectif consistera à positionner le remboursement des actes d'échothérapie afin qu'il soit concurrentiel par rapport au standard de référence, la chirurgie, voire certaines techniques de chirurgie mini-invasive. Le bénéfice patient étant évident, un bénéfice économique permettrait une diffusion rapide de la technique. A titre de référence, à la date d'enregistrement du document de référence, une chirurgie dans le secteur public en France était remboursée environ 1 400 euros pour l'adénofibrome et 2 300 euros pour le nodule thyroïdien[1].

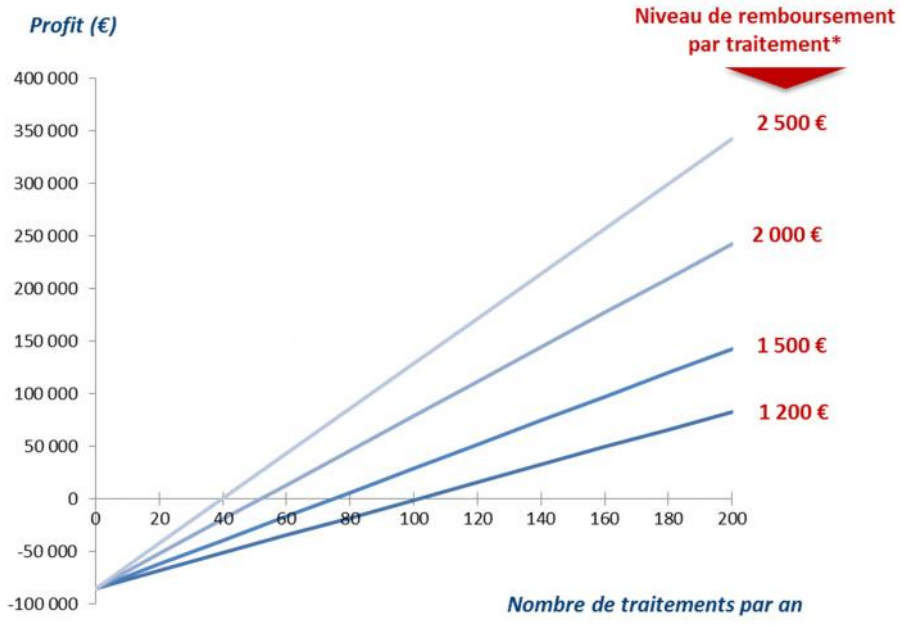
En Europe de l'Ouest, la mise en place de remboursements spécifiques à l'échothérapie des nodules thyroïdiens et des adénofibromes du sein est nécessaire au succès commercial de l'Echopulse®. Les délais d'obtention d'une telle nouvelle nomenclature varient de pays à pays : de un à plus de trois ans.

Italie : Il est à noter qu'en Italie, l'assurance santé FASI propose déjà un remboursement des traitements HIFU (2 000 euros pour le adénofibrome du sein) ;

[1] Caisse Nationale d'Assurance Maladie

Allemagne : THERACLION a effectué, via l'organisme spécialiste dans le domaine des remboursements GVN, une demande auprès de l'assurance publique allemande BKK pour obtenir le remboursement des actes. Cette demande a été acceptée en octobre 2014 et, depuis, 4 autres assurances permettent à leurs membres de se faire rembourser un traitment HIFU pour un adénofibrome;
Royaume-Uni : Après l'obtention d'un rapport favorable sur l'efficacité et la sécurité des traitements d'échothérapie (rapport commandé au King's Collège de Londres est attendu début 2016), les procédures pratiquées avec l'Echopulse® devraient être remboursées entre 1 500 Euros et 2 800 euros ;
En France : Theraclion a engagé des discussions officielles avec la HAS (Haute Autorité de Santé) sur le premier semestre 2015 dans le but de soumettre une candidature pour l'obtention du forfait innovation. Ce remboursement temporaire de 1 200€ environ permettrait la conduite d'une étude médico-économique ayant pur but la comparaison de l'échotherapie avec la chirurgie du sein. Pendant le déroulement de cette étude, une dizaine de sites en France pourraient alors permettre aux femmes l'accès à l'échotherapie qui serait remboursée par la CPAM (Caisse Primaire d'Assurance Maladie) ;
Pays acceptant le marquage CE : Les pays d'Europe de l'Est, la Russie, la Turquie, le Moyen-Orient, certains pays d'Asie et d'Amérique Latine acceptent le marquage CE et disposent de nomenclatures de remboursements beaucoup plus souples. Les habitudes de paiement direct de « reste-à-charge » importants par les patients ou bien par les assurances santé privées font de ces pays des opportunités commerciales intéressantes pour THERACLION, qui y développe ses réseaux de distribution.

Le retour sur investissement du dispositif Echopulse® sera fonction du nombre de procédures effectuées par an, ainsi que du niveau de remboursement pratiqué sur les pathologies visées par THERACLION. A titre illustratif, sur la base d'un niveau de remboursement de 1 500 euros par acte thérapeutique, THERACLION estime qu'un centre d'échothérapie pourrait atteindre son seuil de rentabilité à partir de 70 procédures par an pour une machine utilisée durant 7 ans ; ce même seuil est de 100 procédures pour un niveau à 1 200 euros par acte.



Source : *THERACLION – Amortissement du dispositif Echopulse® (*) TVA (20%) et contrat de maintenance inclus*

6.5.3. Stratégie de commercialisation et de distribution

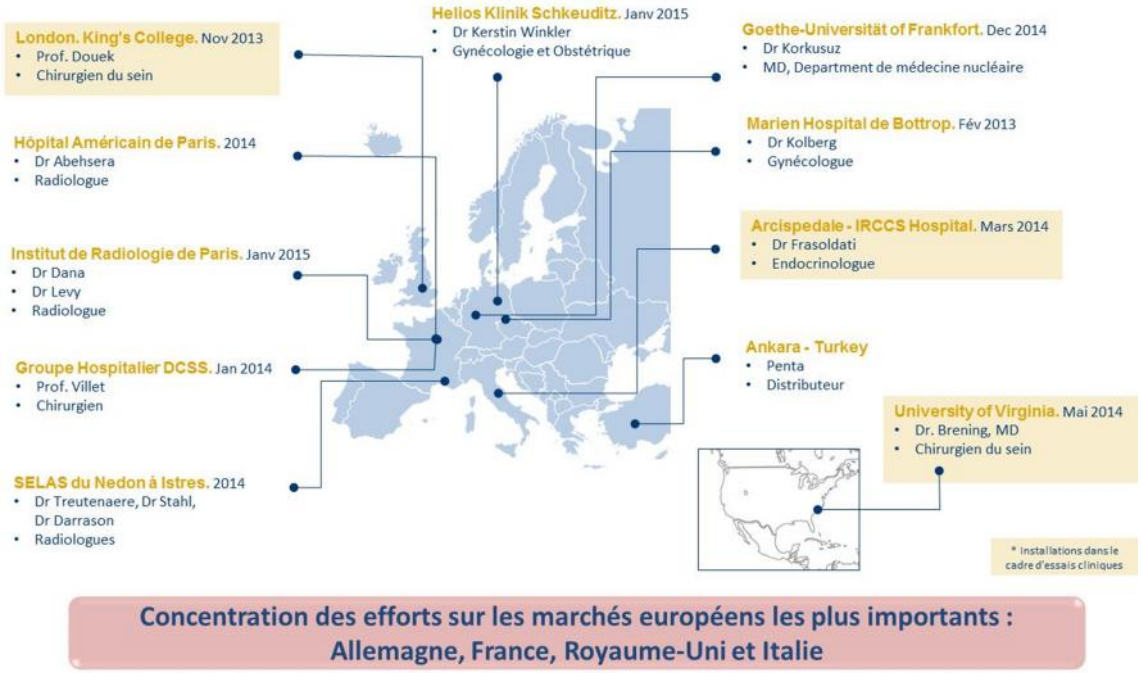
6.5.3.1. Phase de pré-lancement commercial

A l'image de nombreuses autres sociétés du secteur introduisant sur le marché une technique médicale innovante, après l'obtention du marquage CE de son dispositif Echopulse®, THERACLION a initié une phase de pré-commercialisation de celui-ci, qui s'articule autour de 4 priorités stratégiques :

i. adoption de la technique : faire valider celle-ci par des leaders d'opinion de renommée internationale. L'objectif étant que ces leaders d'opinion deviennent les ambassadeurs de l'échothérapie THERACLION, publiant leurs travaux, participant à des congrès et séminaires pour faire de la solution THERACLION une alternative de référence aux méthodes traditionnelles ;
ii. sensibilisation des patients à l'existence d'une alternative aux traitements existants et constitution d'un réservoir de patients potentiels : presse et internet, qui ont été des vecteurs importants pour le recrutement de patients lors des études cliniques seront largement utilisés pour informer la patientèle et la diriger vers les centres d'échothérapie équipés de l'Echopulse®. La Société a également lancé un site Internet pour familiariser le grand public avec cette technologie : www.echotherapie.com ;
iii. mise en place d'une stratégie visant à obtenir le remboursement de la procédure propre à chaque pays (voir chapitre 6.5.2 « Modèle économique, politique de prix et remboursement »), en utilisant la base de données médico-économique constituée par tous les centres utilisateurs de l'Echopulse® où THERACLION mettra en place un registre à cette fin ;
iv. consolidation et développement de son réseau de distribution : THERACLION a d'ores et déjà recruté une force de vente dédiée et négocie des partenariats avec des distributeurs ou agents commerciaux.

Durant cette phase de pré-lancement, THERACLION se concentre sur trois principaux types de clients :

- **les leaders d'opinion,** le plus souvent chefs de service dans des hôpitaux universitaires ou les cliniques privés spécialisées, où le coût de l'équipement et de son fonctionnement peuvent être affectés sur leur budget recherche ;



Source : *THERACLION – Cartographie des sites de références au 2ndr trimestre 2015*

THERACLION reçoit régulièrement les prospects intéressés pour observer le déroulement d'un traitement, THERACLION a conclu des accords avec de prestigieux sites européens qui démontrent, localement et internationalement l'intérêt de l'échothérapie et les avantages de la solution THERACLION :

- Allemagne : Le Centre Hospitalier Universitaire de Tübingen, Professeur Hahn ;
- Royaume-Uni : Guy's & St Thomas, King's College de Londres, Professeur Douek ;
- France : Hôpital des Diaconesses avec le Professeur Villet et le Dr Grivaud ; et l'Hôpital Américain de Paris, l'un des sites cliniques investigateurs français ayant participé à l'homologation de l'Echopulse, Docteur Abehsera ;
- Italie : l'hôpital Arcispedale Santa Maria Nuova, Docteur Frasoldati.

- **les « early adopters »,** entrepreneurs du secteur privé cherchant à différencier leur offre face à leurs concurrents ;

Le segment de clientèle des « Early Adopters » est un segment particulièrement intéressant pour THERACLION. Il s'agit le plus souvent de grandes cliniques privées dont le niveau du plateau technique peut rivaliser avec celui des CHU : ce sont des entrepreneurs qui ont compris que la technologie de pointe est un différenciant critique. La qualité de leurs équipements et infrastructures hospitalières leur permet d'attirer les meilleurs médecins de leur secteur : un autre avantage compétitif que ces centres savent mettre en avant dans leur communication.

Pour eux THERACLION a développé un outil de communication internet, le « PatientPull » qui permet d'informer les patients potentiels que dans cette clinique est installé un centre d'échothérapie, une alternative aux techniques chirurgicales classiques ou mini-invasives.

THERACLION a utilisé le PatientPull lors des études cliniques conduites en France et en Bulgarie, pour recruter les patientes devant recourir à l'ablation de leur adénofibrome et a pu constater l'efficacité d'Internet quand il est bien utilisé avec les bons moteurs de recherche et la bonne sélection de mots-clés. A fin novembre 2013, THERACLION a reçu spontanément (sans tenir compte donc des demandes arrivant directement dans les sites hospitaliers) 650 demandes de patients demandant où ils pourraient bénéficier des avantages de l'échothérapie. Le rythme s'accélère depuis une récente amélioration de la plateforme web de THERACLION : 120 demandes en octobre 2013, et 140 en novembre.

Le MarienHospital de Bottrop qui utilise le PatientPull estime recevoir une demande par jour. Au total, la fréquentation des sites (.com – dont les pages en italiens et en bulgares –; .fr ; .de et .ru) est de plus de 30 000 visites par mois.

- **<u>les centres médicaux de pays émergents,</u>** où le marquage CE est accepté et dans lesquels la prise en charge par l'assurance santé publique n'est pas un enjeu : paiement par les patients ou prise en charge par des assurances santé privées étant des pratiques courantes.

Il s'agit des pays de l'Union Européenne de l'Est, la Turquie, la Russie, l'Arabie Saoudite, les pays du Golfe, l'Afrique du Sud, la plupart des pays d'Amérique du Sud, enfin des pays d'Asie comme l'Inde, la Corée du Sud, Singapour et Hong Kong.

6.5.3.2. Lancement commercial à grande échelle

A l'issue de cette phase de pré-lancement d'une durée variable, probablement 1 à 2 ans en Allemagne, Italie et Grande-Bretagne, au moins 3 ans en France, débutera le lancement commercial à grande échelle. Le lancement commercial s'appuiera sur la politique de remboursement établie dans chaque pays pendant la période de pré-lancement, pour élargir la base des clients de THERACLION.

Dans les centres hospitaliers publics l'acquisition des équipements Echopulse® devra s'inscrire dans des processus décisionnels budgétaires annuels. Les processus d'achat de consommables EPack®, eux ne poseront pas de problème, une fois l'acquisition de l'équipement réalisée.

Le secteur privé s'affranchit de ces contraintes, la prise de décision y est très rapide. La rentabilité économique de l'échothérapie THERACLION devrait permettre une croissance importante sur ce secteur.

La seconde phase d'expansion commerciale devrait débuter à partir de 2018 et correspond aux pays où l'obtention d'une certification réglementaire spécifique et/ou certains développements sont nécessaires. Les pays concernés par cette seconde phase seront notamment les Etats-Unis et la Chine.

Concernant plus spécifiquement les Etats-Unis, l'Université de Virginie et THERACLION ont déposé en octobre 2013 un dossier IDE (Investigational Device Exemption) auprès de la FDA afin d'obtenir l'autorisation de démarrer des essais cliniques sur le territoire américain pour le traitement par échothérapie des adénofibromes du sein. En février 2014, la FDA a donné son autorisation pour le démarrage de cette étude : à date du présent document de référence, la moitié des patientes ont été traitées et leur suivi (12 mois) est en cours. Une fois cette procédure IDE réalisée, une deuxième étude, multicentrique, devra être conduite en vue d'obtenir l'autorisation de commercialisation de l'Echopulse® sur le territoire américain (DeNovo 513(k) ou PMA, Pre-Market Approval). L'Université de Columbia et le Bellevue Hospital de New-York ont manifesté leur intérêt pour participer à l'étude. THERACLION espère obtenir un DeNovo 513(k) ou un PMA pour l'adénofibrome du sein courant 2018.

THERACLION a également lancé une étude auprès de consultants spécialisés et des organismes notifiés pour se préparer à entrer sur le marché chinois. Le calendrier a vu la soumission du dossier technique auprès de la CFDA en 2014. Suite à l'examen du dossier, des essais techniques sont en cours en vue d'une première certification « technique » attendue pour le 3ème trimestre 2015 ; ces tests sont produits dans un laboratoire choisi par la CFDA (environ 120 jours). Les essais cliniques pourront alors commencer (environ 180 jours) et l'inclusion des premiers patients est espérée pour le 4ème trimestre 2015. En comptant 12 mois de suivi pour les patients traités et environ 12 mois supplémentaires pour l'enregistrement, une certification CFDA peut donc être espérée pour 2018.

En parallèle, THERACLION planifie d'installer un ou deux sites de référence à Hong Kong, où le marquage CE permet de déposer une demande de certification locale. Ces sites serviront de plateforme pour la visite de clients du Sud-Est asiatique et de Chine et de site de recrutement pour l'étude prospective servant au dossier CFDA.

6.5.3.3. Stratégie de distribution

Le modèle choisi par THERACLION est une combinaison de réseaux de ventes directes et de ventes indirectes à travers des distributeurs, des agents et opportunistiquement des « traders » ou apporteurs d'affaires.

Réseau de vente directe

Le principe consiste à mettre en place un réseau de ventes directes dans les plus grands pays européens dont la taille de marché potentiel justifie un tel investissement : Allemagne, France, Grande-Bretagne et Italie.

Dans les pays où THERACLION vend en direct, à la tête des opérations a été nommé (ou sera nommé) un Directeur Pays, ouvreur du marché : c'est un professionnel de l'industrie qui a l'expérience de la vente d'équipements médicaux sophistiqués et dont le professionnalisme est reconnu et respecté par ses premiers clients potentiels, les leaders d'opinion et les « early adopters ». Il reporte au Directeur Général de la société.

C'est un leader qui aura à mettre en place son équipe de vendeurs équipement, d'ingénieurs d'applications, puis de techniciens de maintenance.

En 2014 et début 2015, THERACLION a nommé des Directeurs Pays en Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Hong-Kong, soit au travers de bureaux de représentation (en Europe), soit d'une filiale (en Asie).

En reprenant, et adaptant aux spécificités de THERACLION, les standards des entreprises les plus performantes de l'industrie, la société prévoit d'embaucher un ingénieur d'application-vendeur pour un potentiel de 8 projets par an : une telle ressource sera deployée notamment en Allemagne dès l'été 2015.

Dans l'attente de l'atteinte de ces seuils critiques, le support marketing-vente, les applications cliniques, l'installation des machines et leur maintenance sont assurés principalement par l'équipe centrale de THERACLION**.**

Pour l'heure, l'approche du marché dans les autres pays Européens tel que l'Espagne, la Suisse et les pays Scandinaves est opportuniste et les options d'agent y sont préférées.

Réseau de vente indirecte

Les pays, où le marquage CE est accepté et où les nomenclatures de remboursement souples privilégient les remboursements par des assurances santé privées ou le paiement direct du « reste-à-charge », sont couverts par des distributeurs.

Ces pays offrent à THERACLION des opportunités significatives de développement à court terme, raison pour laquelle la société a développé un plan agressif de recrutement de distributeurs. THERACLION a sélectionné des distributeurs renommés, spécialisés dans la vente d'équipements médicaux de haute technologie et qui jouissent d'une excellente réputation auprès de leurs clients.
Ces distributeurs apportent la connaissance de l'environnement médical local et de la proximité (« customer intimacy ») avec les clients.

THERACLION apporte le support de son équipe centrale marketing, de ses ingénieurs d'application et de maintenance afin d'apporter aux clients potentiels tous les crédits technique et clinique nécessaires. Progressivement, THERACLION se déchargera de ce support, une fois que les équipes internes des distributeurs, formées par THERACLION, deviendront suffisamment performantes, techniquement et cliniquement pour être autonomes.

Des accords de distribution indirecte ont été mis en place avec des sociétés locales spécialisées et renommées en Russie, Turquie, Bulgarie, Finlande, Tunisie, Egypte et la Corée du Sud.

Equipe centrale de support

Les opérations directes et indirectes sont supportées par une équipe centrale de spécialistes :

- marketing (un manager et deux responsables produits) ;
- application (deux spécialistes – le second rejoindra l'équipe allemande à l'été 2015) ;
- services (un responsable intégration et plusieurs personnes responsables du support technique).

7. ORGANIGRAMME

7.1. ORGANISATION DU GROUPE

La Société ne fait pas partie d'un groupe.

7.2. FILIALES ET PARTICIPATIONS

Depuis mars 2015, la Société détient à 100% sa filiale à Hong-Kong : Theraclion Asia-Pacific Ltd dont le capital social s'élève à 1 000 HK$.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1. IMMOBILISATIONS CORPORELLES IMPORTANTES EXISTANTES OU PLANIFIEES

La Société exerce ses activités dans les locaux dont elle est locataire au terme d'un bail conclu aux prix et conditions conformes à ceux du marché avec des sociétés qui n'ont aucun lien, direct ou indirect avec les dirigeants de la Société. THERACLION n'est propriétaire d'aucun bien immobilier.

Société titulaire du bail	Adresse	Nature des locaux	Surface	Date d'entrée en vigueur	Echéance	Loyers 2012 (charges incluses)	Loyers 2013 (charges incluses)	Loyers 2014 (charges incluses)
THERACLION	102, rue Etienne Dolet 92240 Malakoff	Bureaux commerciaux	194 m² puis 464 m² depuis juin 2013 + 3 places de parking porté à 8 en juin 2013	1er juin 2011	11 juin 2022	52 113 €	57 323 €	96 734 €

La Société a conclu le 11 juin 2013 un nouveau bail (3/6/9) à la même adresse (intégration du 1er étage) pour un total annuel de 97 500 euros (hors charges) plus 20 600 euros de charges. Sur l'exercice 2014 la Société a bénéficié de remises commerciales sur ce montant annuel.

8.2. QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES

Au jour de l'enregistrement du document de référence, la Société n'est pas confrontée pour son exploitation à des contraintes environnementales.

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT DE LA SOCIETE

9.1. PRESENTATION GENERALE

THERACLION, société créée en 2004, est issue d'EDAP-TMS, pionnier dans l'utilisation des ultrasons à visée thérapeutique. THERACLION propose une solution innovante d'échothérapie associant thérapie par ultrasons focalisés de haute intensité et monitoring par échographie pour l'ablation non-invasive et sans cicatrice de tumeurs bénignes. La technologie développée par THERACLION présente aujourd'hui une alternative à la chirurgie et aux techniques mini-invasives dans le traitement de deux indications : les nodules thyroïdiens et l'adénofibrome du sein. La Société conçoit, fabrique et commercialise un appareil ergonomique et mobile, l'Echopulse®, avec un système « tout en un » assurant un traitement de qualité, précis et sûr.

Les lecteurs sont invités à lire la présente analyse de la situation financière et des résultats de THERACLION pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 avec les états financiers de la Société, les notes annexées aux états financiers mentionnés au chapitre 20 « *Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société* » du présent document de référence et toute autre information financière figurant dans le présent document de référence.

Les comptes de THERACLION ont été établis en conformité avec les dispositions du Code de commerce (articles L. 123-12 à L. 123-28) et les règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels (règlement ANC n° 14-03 du 05 juin 2014), relatif au PCG, modifié par les règlements du Comité de la Réglementation Comptable et de l'Autorité des Normes Comptables.

9.1.1. Etats financiers pro forma

Néant.

9.2. SITUATION FINANCIERE AU 31 DECEMBRE 2014 COMPAREE AU 31 DECEMBRE 2013

COMPTE DE RESULTAT En K€	**31/12/2014 (12 mois)**	**31/12/2013 (12 mois)**
Chiffre d'affaires	800	15
Subventions d'exploitation	14	60
Autres produits	6	2
Charges d'exploitation	(5 767)	(4 623)
Résultat d'exploitation	**(4 948)**	**(4 547)**
Résultat financier	(183)	(125)
Résultat courant avant impôts	**(5 131)**	**(4 671)**
Résultat exceptionnel	**(18)**	**183**
Impôts sur les bénéfices	526	378
Résultat net	**(4 623)**	**(4 111)**

- Chiffre d'affaires et produits d'exploitation

En k€	2014 (12 mois)	2013 (12 mois)
Chiffre d'affaires	800	15
Subventions d'exploitation	14	60
Autres produits	6	2
Total produits d'exploitation	**820**	**77**

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014, le chiffre d'affaires s'élève à 800 K€ (contre 14,5 K€ lors de l'exercice précédent) et est composé à 97% de la vente de trois équipements sur la période aux établissements suivants : l'Hôpital Américain de Paris, la clinique Helios Klinik Schkeuditz en Allemagne et le distributeur turc Penta.

Le chiffre d'affaires reconnu en 2013 correspond à la vente des premiers kits de consommables. En effet, la vente de la première machine à Bottrop (Allemagne) a été comptabilisée comme une cession d'actif en résultat exceptionnel.

Les subventions d'exploitation touchées par la Société s'élèvent à 14 K€ contre 60 K€ pour l'exercice précédent. En 2013, la Société avait notamment reçu une subvention de 46 K€ dans le cadre de son projet ISI « TUCE » (qui vise ainsi à développer un dispositif médical permettant le traitement des nodules thyroïdiens et de l'adénofibrome du sein de manière non invasive par HIFU en associant une imagerie innovante et un monitoring de l'élasticité des tissus).

- Charges d'exploitation

En K€	2014 (12 mois)	2013 (12 mois)
Achats de marchandises	1 127	644
Variation de stocks	(735)	(601)
Autres achats et charges externes	2 395	2 152
Sous-total	***2 787***	***2 195***
Impôts, taxes et versements assimilés	159	34
Salaires et traitements	1 717	1 402
Charges sociales	763	652
Amortissements et provisions	292	301
Autres charges	49	39
Sous-total	***2 980***	***2 428***
CHARGES D'EXPLOITATION	**5 767**	**4 623**

Les charges d'exploitation de cet exercice se sont élevées au total à 5 767 K€ (contre 4 623 K€ pour l'exercice précédent, soit une augmentation de 25%), comprenant notamment :

- les traitements et salaires pour un montant de 1 717 K€ contre 1 402 K€ pour l'exercice précédent (+22%) ;
- les charges sociales pour un montant de 763 K€ contre 652 K€ pour l'exercice précédent ;
- les autres achats et charges externes pour un montant de 2 395 K€ contre 2 152 K€ pour l'exercice précédent (+11%).

L'effectif salarié moyen s'élève à 22 salariés, contre 16 en 2013.

La perte d'exploitation s'élève à -4 948 K€ sur l'exercice 2014 contre -4 547 K€ pour l'exercice précédent.

- Résultat financier

Les produits financiers sont constitués uniquement de produits de la trésorerie placée par la Société et de gains de change. Il s'agit exclusivement de produits sans risques.

Le résultat financier est une perte de 183 K€ contre une perte de 125 K€ pour l'exercice précédent. L'augmentation des charges financières étant notamment liée aux intérêts sur l'avance remboursable TUCE pour 105 K€ (+ 34 K€ par rapport à 2013 compte tenu de l'augmentation du nominal), sur le compte courant associé pour 56 K€ (+39 K€ par rapport à 2013 compte tenu essentiellement de l'augmentation du nominal) et sur les obligations convertibles pour 26 K€ (-9 K€ par rapport à 2013 suite à leur conversion en avril 2014).

- Résultat exceptionnel

Au 31 décembre 2013, le résultat exceptionnel de la société était un produit de 183 K€, correspondant à une cession d'actif : la vente d'un premier EchoPulse® en Allemagne qui était auparavant comptabilisé comme un matériel de démonstration et donc, immobilisé.

Au 31 décembre 2014, la Société a enregistré une perte exceptionnelle de 18 K€ et n'appelle pas de commentaire particulier.

Le résultat avant impôts s'établit ainsi à -5 148 K€ contre -4 488 K€ pour l'exercice précédent.

- Impôts sur les bénéfices

La Société étant encore en pertes, les seuls montants comptabilisés au titre de l'impôt sur les sociétés sont des produits relatifs au Crédit d'Impôt Recherche à percevoir par la Société : ils se sont élevés 377 K€ en 2013 et 495 K€ au titre de 2014. Au 31 décembre 2014, la Société a également enregistré un Crédit d'Impôt Prospection Commerciale pour un montant de 40 K€.

Au 31 décembre 2014, les déficits fiscaux reportables étaient de 24,2 millions d'euros. Ces reports déficitaires ne sont pas limités dans le temps.

- Résultats des exercices 2013 et 2014

Au final, les exercices 2013 et 2014 se sont soldés par des pertes respectives de 4,1 millions d'euros et 4,6 millions d'euros.

9.3. ANALYSE DU BILAN AU 31 DECEMBRE 2014 ET AU 31 DECEMBRE 2013

Les totaux des bilans aux 31 décembre 2013 et au 31 décembre 2014 étaient respectivement de 2,9 millions d'euros et de 8,3 millions d'euros.

- Actif immobilisé

En K€	**31/12/2014**	**31/12/2013**
Immobilisations incorporelles	865	944
Immobilisations corporelles	355	267
Immobilisations financières	206	25
Actif immobilisé net	**1 426**	**1 235**

Au 31 décembre 2014, l'actif immobilisé net d'amortissements se compose majoritairement des « concessions, brevets et droits assimilés » (737 K€), des frais de recherche et développement (128 K€) ainsi que des « installations techniques, matériel et outillage » (252 K€).

Les immobilisations financières ont fortement augmenté du 31 décembre 2013 (25 K€) au 31 décembre 2014 (206 K€) en raison de la mise en place d'un contrat de liquidité de 200 K€ avec la société de Bourse Portzamparc à la suite de l'introduction en Bourse de la Société.

- Actif circulant

En K€	**31/12/2014**	**31/12/2013**
Stocks	1 298	601
Créances	1 216	650
dont créances clients	*345*	*4*
Disponibilités	4 272	408
Autres	72	51
Actif circulant	**6 858**	**1 709**

Au 31 décembre 2014, l'actif circulant est essentiellement composé des postes :

- disponibilités : suite à la levée de fonds réalisée lors de l'introduction en Bourse en avril 2014, le montant de la trésorerie a significativement augmenté et s'élève, au 31 décembre 2014 à 4,3 millions d'euros (contre 0,4 million d'euros au 31 décembre 2013);
- stocks de marchandises : 1 298 K€ (contre 601 K€ au 31 décembre 2013) représentés essentiellement par les Echopulses® et les têtes de traitement destinés à la vente. L'augmentation entre les 2 exercices (+0,7 M€) est à mettre en lien avec la réception de plusieurs systèmes en fin d'exercice ;
- créances sur l'Etat : correspondent principalement au Crédit Impôt Recherche acquis par la Société. En l'absence de résultat imposable et du fait du statut de PME Européenne, cette créance est remboursable l'année suivant celle de sa constatation.

  - CIR 2013 : 377 K€ ont été comptabilisés au titre des dépenses engagées au cours de l'exercice 2013. 337 K€ ont été encaissés en novembre 2014 et le reliquat de 40 K€ a été perçu en janvier 2015.
  - CIR 2014 : 495 K€ ont été comptabilisés au titre des dépenses engagées au cours de l'exercice 2014. Ce montant a été encaissé en juin 2015 dans son intégralité.

- Capitaux propres

Se référer au paragraphe 10.1 « *Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société* » du présent document de référence pour plus de détail sur les capitaux propres.

Au 31 décembre 2014, les capitaux propres de la Société s'élevaient à 2 785 K€.

- Dettes

En K€	31/12/2014	31/12/2013
Emprunts et dettes financières diverses	3 955	5 577
Dont comptes courants d'associés	-	*1 117*
Fournisseurs et comptes rattachés	825	367
Personnel et comptes rattachés	368	281
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	316	233
Autres impôts, taxes et versements assimilés	35	20
Produits constatés d'avance	-	269
Dettes financières et d'exploitation	**5 499**	**6 747**

THERACLION n'a souscrit aucun endettement bancaire. Les dettes financières contractées par la Société sont uniquement constituées des avances remboursables accordées par OSEO.

Au 31 décembre 2014, il reste à percevoir par THERACLION 2,2 millions d'euros d'aides remboursables au titre du projet TUCE, sur un montant total prévu de 4,7 millions d'euros.

Au 31 décembre 2013, THERACLION bénéficiait également d'un compte courant d'actionnaire de 1,1 million d'euros versé par Truffle Capital et d'un emprunt obligataire pour 1,4 million d'euros qui ont été convertis en actions lors de l'introduction en bourse sur le marché Alternext.

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

A titre d'informations, les agrégats financiers illustrant le financement de la Société sont rappelés ci-dessous :

En K€	31/12/2014 (12 mois)	31/12/2013 (12 mois)
Capacité d'autofinancement	(4 325)	(3 810)
Variation de BFR	(857)	(56)
+ :- Autres	5	(172)
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	**(5 178)**	**(4 038)**
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	(493)	(231)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	9 535	3 379
Variation de trésorerie	**3 864**	**(890)**

En K€	31/12/2014	31/12/2013
Avances remboursables (Oseo / BPI)	3 955	3 025
OCA-2013 (dont intérêts)	-	1 435
Compte-courant d'actionnaires	-	1 117
(Trésorerie)	(4 272)	(408)
Endettement Financier Net	**(317)**	**5 169**

10.1. INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT DE LA SOCIETE

Depuis sa création, la Société a été principalement financée par les fonds d'investissement gérés par Truffle Capital, via (i) des augmentations de capital souscrites à hauteur de 15,3 millions d'euros, (ii) l'emprunt obligataire convertible souscrit à hauteur d'1,3 million d'euros et (iii) des avances en compte courant d'actionnaires d'un montant de 3 millions d'euros, et intégralement remboursées à la date d'enregistrement du présent document de référence (pour moitié en numéraire et moitié en action).

- Financement par le capital

A la date de publication du présent document de référence, la Société a reçu un total de près de 28,0 millions d'euros à travers des augmentations de capital réalisées entre 2004 et 2015 dont 10,9 millions d'euros lors de l'introduction en bourse sur le marché Alternext réalisées en avril 2014 :

Dates	Opération	Augmentation de capital (en K€)
5 août 2004	Constitution de la Société	40
8 septembre 2004	Emission d'actions ordinaires	27
17 novembre 2004	Emission d'actions ordinaires	30
27 avril 2005	Emission d'actions de préférence avec BSA Ratchet	2 495
12 avril 2006	Emission d'actions de préférence avec BSA Ratchet	999
13 décembre 2006	Exercice de BCE	29
6 novembre 2008	Emission d'actions de préférence avec BSA Ratchet	1 000
21 avril 2009	Emission d'actions de préférence avec BSA Ratchet	1 000
10 septembre 2009	Exercice de BCE	56
2 décembre 2009	Exercice de BCE	2
30 décembre 2010	Exercice de BSA	2 000
24 janvier 2011	Exercice de BSA	1
24 janvier 2011	Exercice d'OCA	519
17 février 2012	Emission d'actions préférentielles avec BSA Ajustement de valeur	1 600
20 décembre 2012	Emission d'actions préférentielles avec BSA Ajustement de valeur	1 650
24 avril 2014	Emission d'actions ordinaires par voie d'offre au public (IPO)	10 877
24 avril 2014	Exercice d'OCA	1 461
6 juin 2014	Exercice de BCE	67
17 juin 2015	Emission d'actions ordinaires par voie de placement privé	3 968
17 mars au 31 août 2015 (1)	Exercice de BSA_{KEPLER}	182
Total des augmentations de capital réalisées		**28 003**

(1) Le détail des exercices BSA_{KEPLER} est décrit au chapitre 21.1.7 du présent document de référence.

- Emprunts obligataires convertibles

L'Assemblée Générale du 9 juillet 2010 a décidé l'émission d'un emprunt obligataire convertible en actions de la Société d'un montant nominal de 0,5 million d'euros (OCA-2010) souscrit par Truffle Capital, au travers de quatre de ses fonds. Ces obligations convertibles ont produit un intérêt annuel égal à 8 % de la date de souscription jusqu'à leur conversion, le 24 janvier 2011.

L'Assemblée Générale du 23 juillet 2013 a décidé l'émission d'un emprunt obligataire convertible en actions de la Société d'un montant nominal de 1,4 million d'euros (OCA-2013) souscrit par Truffle Capital, au travers de l'un de ses fonds et par G1J Ile de France. Ces obligations convertibles ont produit un intérêt annuel égal à 6 % de la date de souscription jusqu'à leur conversion, le 24 avril 2014.

- Avances remboursables

OSEO (en euros) :

Date des contrats	Intitulé	Montant total	Montants cumulés perçus au 31/12/2014	Remboursements cumulés effectués au 31/12/2014 (1)	Solde à rembourser au 31/12/2014	Reste à percevoir au 31/12/2014 (2)
Récapitulatif des aides remboursables						
30 juin 2005	Bpi France	60 000	60 000	60 000	-	-
19 juillet 2005	Bpi France	223 000	223 000	223 000		-
1er décembre 2005	Bpi France	500 000	500 000	200 000	300 000	-
21 février 2008	Bpi France	1 300 000	1 300 000	300 000	1 000 000	-
25 mai 2009	Contrat TUCE (3)	4 684 416	2 459 812	-	2 459 812	2 224 604
Total aides remboursables		6 767 416	4 542 812	783 000	3 759 812	2 224 604
Récapitulatif des subventions TUCE				N/A		
de 2009 à 2014	Contrat TUCE	2 223 100	1 890 100			333 000
Total des subventions TUCE		2 223 100	1 890 100	-	-	333 000
Total		**8 990 516**	**6 432 912**	**783 000**	**3 759 812**	**2 557 604**

(1): En période subséquente, la Société a remboursé 200 K€ supplémentaires sur le contrat du 21 février 2008.

(2): sous réserve du franchissement de certaines étapes scientifiques

(3): TUCE : sur les 2,5 M€ perçus, 0,7 M€ ont été perçus en 2012, 0,9 M€ en 2013 et 0,9 M€ en 2014

THERACLION comptabilise ces avances remboursables en dettes financières et non en quasi-fonds propres (se référer aux chapitres 9.3 et 20.4 du présent document de référence).

- Compte courant d'actionnaires

La Société a également bénéficié d'emprunts non bancaires sous la forme d'avances en compte courant d'actionnaires consenties par plusieurs fonds d'investissement gérés par Truffle Capital, d'un montant total de 3 millions d'euros au 31 mars 2014. Ces avances étaient rémunérées à un taux d'intérêt annuel fixé à 6 %.

Ces avances ont été intégralement remboursées à la date du présent document de référence. Ce remboursement s'est effectué pour partie converties en actions lors de l'introduction en Bourse de la Société pour un montant de 1,5 million d'euros (correspondant à 103 448 actions) et pour partie en numéraire en juillet 2014 pour un montant de 1,5 million d'euros.

- Subventions

Dans le cadre du développement de son dispositif dédié au traitement des nodules thyroïdiens et de l'adénofibrome du sein par la technologie HIFU, THERACLION a conclu avec OSEO Innovation en date du 25 mai 2009 un contrat d'aide au projet d'Innovation Stratégique Industrielle « TUCE » et un contrat bénéficiaire au projet « TUCE » d'un montant global maximum de 8,5 millions d'euros.

THERACLION, agissant en tant que chef de file du projet TUCE, est associée à SUPERSONIC IMAGINE, entreprise innovante d'imagerie médicale ayant développé un échographe de nouvelle génération l'Aixplorer® (marquée CE depuis 2008 et ayant reçu l'approbation FDA depuis 2009), basé sur une technologie d'imagerie unique améliorant la détection et la caractérisation des lésions en mesurant en temps réel la dureté des tissus avec des images d'une qualité exceptionnelle.

Le projet TUCE vise ainsi à développer un dispositif médical permettant de réaliser le traitement des nodules thyroïdiens et de l'adénofibrome du sein de manière non invasive par HIFU en associant une imagerie innovante et un monitoring de l'élasticité des tissus.

En fonction de la réalisation de certaines phases et étapes clés, le contrat d'aide OSEO ISI au projet TUCE se compose de subventions pour un montant global maximum de 3,4 millions d'euros dont 2,2 millions d'euros pour THERACLION.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société a perçu des subventions dans le cadre du projet TUCE, pour un montant de 1,9 million d'euros ainsi répartis :

- 0,9 million d'euros en 2009
- 0,9 million d'euros en 2011
- 46 milliers d'euros en 2013

Il n'a pas été perçu de subvention pour le projet TUCE en 2014 et 2015, conformément à l'échéancier décrit au chapitre 22.1.3. THERACLION comptabilise ces subventions à son compte de résultat, en subvention d'exploitation (cf. Chapitre 9.2)

- Crédit impôt recherche (CIR)

(en euros)	**2012 (12 mois)**	**2013 (12 mois)**	**2014 (12 mois)**
Créance de CIR comptabilisée à l'actif à l'ouverture	405 834	602 175	377 534
Montant de CIR perçu sur l'exercice	405 834	602 175	337 534
Créance de CIR comptabilisée à l'actif à la clôture	**602 175**	**377 534**	**534 945**
CIR comptabilisé en produit sur l'exercice	**602 175**	**377 534**	**494 945**

Suite à une erreur de l'administration fiscale, la Société a encaissé 337 K€ en 2013 au lieu des 377 K€ déclarés. Le reliquat a été versé à la Société en janvier 2015. Aussi, au 31 décembre 2014 la créance de CIR se compose d'une partie du CIR 2013 (40 K€) et du CIR 2014 (495 K€).

- Autre source de financement

Le 18 mars 2015, la Société a conclu avec KEPLER CHEVREUX une ligne de financement en fonds propre dans le cadre d'un programme d'equity line par voie d'émission avec suppression du droit préférentiel de souscription de bons de souscription d'actions (ci-après les « **BSA_{KEPLER}** ») pour un montant global maximum de fonds levés par exercice des BSA_{KEPLER} de 3 millions d'euros.

Au cours de la période allant du 18 mars 2015 au 31 août 2015, il a été émis et délivré 23 500 actions nouvelles résultant de l'exercice par KEPLER CHEUVREUX de 23 500 BSA_{KEPLER} donnant droit à 23 500 actions pour un montant total de fonds levés de 182 K€ (dont 181 K€ de prime d'émission).

Les modalités du programme d'equity line ainsi que les principales caractéristiques des BSA émis en conséquence sont présentées au chapitre 21.1.4 du présent document de référence. Le détail des exercices des BSA_{KEPLER} est décrit au chapitre 21.1.7 du présent document de référence.

- Engagements hors-bilan

Les engagements hors-bilan de la Société sont décrits dans la note 18 en annexe aux comptes sociaux de la Société figurant au paragraphe 20.1 « Informations financières historiques» du présent document de référence.

L'engagement le plus important de la Société est celui relatif à la signature, en juillet 2005, d'une licence internationale, exclusive et cessible de tous les brevets appartenant à EDAP-TMS dans le domaine d'application « cervico-facial ».

Les premières ventes ayant été réalisées sur l'exercice 2013, la Société THERACLION a opté pour une contrepartie financière sur ces licences consistant en un prix fixe de 506 K€ et en une partie variable correspondant à une redevance annuelle de 2% HT des recettes nettes. La partie fixe est payable en 4 annuités à partir de février 2015.

10.2. FLUX DE TRESORERIE

En K€	31/12/2014 (12 mois)	31/12/2013 (12 mois)
Capacité d'autofinancement	(4 325)	(3 810)
Variation de BFR	(857)	(56)
+ :- Autres	5	(172)
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles	**(5 178)**	**(4 038)**
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	(493)	(231)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	9 535	3 379
Variation de trésorerie	**3 864**	**(890)**

10.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos aux 31 décembre 2013 et 2014 s'est élevée respectivement à 4 038 K€ et 5 178 K€. Cette consommation est, au 31 décembre 2014, principalement du fait de l'effort de recherche et développement de la Société, notamment concernant des essais cliniques. Cette augmentation du besoin en fonds de roulement au cours des exercices provient de l'accroissement des dépenses commerciales concernant le produit Echopulse®.

10.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les exercices clos aux 31 décembre 2013 et 2014 s'est élevée respectivement à 231 K€ et 493 K€ correspondant à l'acquisition d'actifs immobilisés principalement liée à l'effort de recherche (matériel de test acoustique, propriété intellectuelle).

10.2.3. Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Au 31 décembre 2014, les flux de trésorerie liés aux activités de financement se sont élevés à 9,5 M€ correspondant principalement à l'augmentation de capital nette réalisée lors de l'introduction en bourse de la Société en avril 2014 et a obtenu une aide remboursable de la part de Bpifrance dans le cadre de son projet ISI « TUCE ».

10.3. INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

Se référer aux notes 10 et 11 de l'annexe aux comptes sociaux figurant au paragraphe 20.1. « Informations Financières historiques » » du présent document de référence.

10.4. RESTRICTIONS A L'UTILISATION DES CAPITAUX AYANT INFLUE SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIERE DIRECTE OU INDIRECTE SUR LES OPERATIONS DE L'EMETTEUR

Néant

10.5. SOURCES DE FINANCEMENT NECESSAIRES A L'AVENIR

Les sources de financement attendues par la Société sont décrites au chapitre 10.1 du présent document de référence et le risque de liquidité est détaillé au chapitre 4.6.2.

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Sur la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2014, les dépenses de R&D sont restées relativement stables (2,1 millions d'euros en 2014 contre 2,2 millions d'euros en 2013). Les principaux postes de dépenses sont constitués des charges de personnel, chercheurs et techniciens salariés de THERACLION, des contrats de sous-traitance avec des organismes de recherche agréés, des frais liés aux essais cliniques. Ce poste inclut également les dépenses liées à la protection de la propriété intellectuelle de la Société (dépôt des brevets).

(en millions d'euros)	2014 (12 mois)	2013 (12 mois)
Frais de R&D	2,1	2,2

Se référer également au paragraphe 6.4 « Etudes cliniques » du présent document de référence.

- **Conseillers scientifiques**

La Société s'est entourée de conseillers scientifiques et médicaux à l'international afin d'examiner les questions scientifiques, techniques et technologiques particulières qui lui seraient soumises et de formuler des recommandations dans le domaine de la R&D et des moyens permettant d'aboutir à la réalisation d'objectifs définis. Ainsi, chirurgiens, radiologues, gynécologues, endocrinologues, néphrologues et physiciens, accompagnent l'équipe de THERACLION en partageant leur savoir et leur expérience.

Les conseillers scientifiques avec lesquels THERACLION collabore sont :

SEIN :
- Pr. Richard VILLET, Chirurgien-Gynécologue, Hôpital des Diaconesses, Paris
- Dr. Marc ABEHSERA, Radiologue, Hôpital Américain de Paris, Neuilly-sur-Seine
- Pr. Roussanka KOVATCHEVA, Endocrinologue, Hôpital Universitaire de Sofia, Bulgarie♦
- Dr. Hans- Christian KOLBERG, Chirurgien-Gynécologue, MarienHospital Bottrop, Bottrop, Allemagne
- Dr. Michael DOUEK, Chirurgien du sein, Hôpital Guy St-Thomas, Londres, Angleterre♦
- Dr. Markus HAHN, Chirurgien du sein, Hôpital Universitaire de Tübingen, Tübingen, Allemagne♦
- Dr. David BRENIN, Chirurgien du sein, Université de Virginie, Charlottesville, Etats-Unis♦
- Dr. Laurent LEVY, Radiologue, Institut de Radiologie, Paris

THYROÏDE :
- Pr. Roussanka KOVATCHEVA, Endocrinologue, Hôpital Universitaire de Sofia, Bulgarie♦
- Dr. Andréa FRASOLDATI , Endocrinologue, Hospital de Reggio-Emillia, Italie
- Pr. Laurence LEENHARDT, Endocrinologue, Hôpital Universitaire La Salpêtrière, Paris

AUTRES CONSEILLERS SCIENTIFIQUES :
- Pr. Bernard PAU, Directeur du département des Sciences de la vie du CNRS
- Dr. Samuel LEVY, Fondateur et Directeur Général d'Allurion Technology
- François LACOSTE, Fondateur de THERACLION

♦ Note : Investigateur clinique.

11.2. PROPRIETE INTELLECTUELLE

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur de l'équipement médical. THERACLION dépose ainsi régulièrement des demandes de brevets afin de protéger ses innovations. THERACLION a également procédé au dépôt de certaines marques et de certains noms de domaine pour assurer leur protection. Enfin, THERACLION a conclu des accords de licence tels que décrits au paragraphe 11.2.2 « Accords de licence » du présent document de référence.

11.2.1. Brevets

Le portefeuille de brevets exploité par THERACLION se compose de 25 familles de brevets (i) dont 5 sont détenues par différentes entités du Groupe EDAP, seules ou en copropriété avec l'INSERM et concédés à THERACLION en licence (se référer au paragraphe 11.2.2 « Accords de licence »), (ii) et 20 sont détenues en nom propre, certains ayant été développés avec l'INSERM, le CNRS et l'INSA, étant précisé que la durée des accords de licence est alignée sur la durée des brevets.

Certaines de ces familles sont plus importantes que d'autres car elles couvrent les versions actuelles de l'EchoPulse®, de la tête de traitement ou du kit actuellement commercialisés par THERACLION. C'est ainsi le cas des familles 106, 112, 403, 404, 405, 406, 408, 410, 413, 414, 415, 417, et 418. Les autres familles pourront protéger des versions futures de l'appareil. Quant aux familles 100 et 104, elles ne sont pas utilisées dans les produits ou la technologie de THERACLION, aussi leur tombée dans le domaine public dans les années à venir n'est pas un enjeu pour la Société.

Famille et Description	Propriétaire	Date de priorité	Pays	Numéro de publication	Statut
100 - Réglage de fréquence dans un appareil de traitement par ultrasons focalisés de haute intensité	TMS-INSERM	13/05/1998	US	US6488639B1	*Délivré : 03/12/2002 Expiration prévue: 05/01/2021*
			FR	FR2778573B1	*Délivré : 22/09/2000 Expiration prévue 13/05/2018*
104 - Appareil de localisation par utilisation et de traitement par ultrasons	TMS-INSERM	26/05/1999	US	US6676601B1	*Délivré : 13/01/2004 Expiration prévue: 26/05/2020*
			FR	FR2794018B1	*Délivré : 24/05/2002 Expiration prévue 26/05/2019*
106 - Milieu de couplage pour ultrasons de puissance	TMS	25/03/1999	US	US6432069B1	*Délivré : 13/08/2002 Expiration prévue: 21/03/2020*
			FR, DE, GB, IT, BE	EP1038551B1	*Délivré : 17/08/2005 Expiration prévue: 17/03/2020*

Famille et Description	Propriétaire	Date de priorité	Pays	Numéro de publication	Statut
			JP	JP4281938B2	*Délivré : 27/03/2009 Expiration prévue: 27/03/2020*
109 - Système de manipulation de fluide pour appareil de thérapie	TMS	12/04/2000	US	US7160259B2	*Délivré : 09/01/2007 Expiration prévue: 10/04/2021*
			DE, GB, FR	EP1276540B1	*Délivré : 16/02/2006 Expiration prévue: 12/04/2020*
			JP	JP4519390B2	*Délivré : 28/05/2010 Expiration prévue: 10/04/2021*
112 - Sonde de traitement par ultrasons focalisés	TMS	13/07/2001	US	US7753944B2	*Délivré : 13/07/2010 Expiration prévue: 05/07/2022*
			FR, DE, GB, BE, IT	EP1409079B1	*Délivré : 29/03/2006 Expiration prévue: 05/07/2022*
			JP	JP4295088B2	*Délivré : 17/04/2009 Expiration prévue: 05/07/2022*
401 - Dispositif et méthode de traitement par ultrasons	THERACLION-INSERM	23/07/2004	US	US7713203B2	*Délivré : 11/05/2010 Expiration prévue: 19/07/2025*
			DE, FR, UK, IT, CH	EP1789137B1	*Délivré : 4/9/2013 Expiration prévue: 19/07/2025*
			CN	CN101005876B	*Délivré : 14/08/2013 Expiration prévue : 19/07/2025*
402 - Tête de traitement par ultrasons avec sonde d'imagerie	THERACLION	03/06/2005	DE, FR, UK, IT, CH	EP1906834B1	*Délivré : 18/07/2012 Expiration prévue : 02/06/2026*

Famille et Description	Propriétaire	Date de priorité	Pays	Numéro de publication	Statut
détachable			US	US8517943B2	*Délivré : 27/08/2013 Expiration prévue : 2/06/2026*
			JP	JP4940233B2	*Délivré : 30/05/2012 Expiration prévue : 2/06/2026*
			CN	CN101227860B	*Délivré : 19/10/2011 Expiration prévue : 2/06/2026*
403 - Tête de traitement à ultrasons avec sonde d'imagerie sur le plan médian	THERACLION	03/06/2005	CH, DE, DK, FR, UK, IT	EP1909675B1	*délivré : 16/10/2013 Expiration prévue : 2/06/2026*
			US	US8568322B2	*délivré : 29/10/2013 Expiration prévue : 2/06/2026*
			JP	JP4989635B2	*Délivré : 01/08/2012 Expiration prévue : 02/06/2026*
			CN	CN101227869B	*Délivré : 12/08/2010 Expiration prévue : 02/06/2026*
404 - Tête de traitement à ultrasons avec transducteur monté sur isolants électrique	THERACLION	03/06/2005	FR	FR2886552B1	*Délivré : 10/09/2010 Expiration prévue : 03/06/2025*
405 - Tête de traitement à ultrasons et processus de détermination de la distance réelle de la cible à traiter	THERACLION	03/06/2005	CH, DE, DK, FR, UK, IT	EP1909909B1	*Délivré : 08/04/2009 Expiration prévue : 02/06/2026*
			US	US2009299180A1	*publié le : 03/12/2009*
			CN	CN101232920B	*Délivré : 11/01/2012 Expiration prévue: 02/06/2026*

Famille et Description	Propriétaire	Date de priorité	Pays	Numéro de publication	Statut
			JP	JP5180068B2	*Délivré : 10/04/2013 Expiration prévue: 02/06/2026*
406 - Tête de traitement à ultrasons et processus de détermination de la température de surface	THERACLION	18/12/2006	CH, DE, FR, UK, IT	EP2125112B1	*Délivré : 19/09/2012 Expiration prévue: 11/06/2029*
			US	US8221338B2	*Délivré : 17/07/2012 Expiration prévue: 18/12/2027*
			CN	CN101563133B	*Délivré : 30/05/2012 Expiration prévue: 18/12/2027*
			JP	JP5190068B2	*Délivré : 01/02/2013 Expiration prévue: 18/12/2027*
407 - Dispositif et méthode de repérage non invasif d'une structure tel qu'un nerf.	THERACLION	08/11/2007	FR, CH, DE, UK, IT	EP2211713B8	*Délivré : 31/07/2013 Expiration prévue: 06/11/2028*
			EP	EP2554113A1	*publié le : 06/02/2013*
			US	US2010280371A1	*publié le : 04/11/2010*
			JP	JP5429822	*Délivré : 13/12/2013 Expiration prévue : 6/11/2028*
			CN	CN101854854B	*Délivré : 23/01/2013 Expiration prévue: 06/11/2028*
			CN	CN103070667A	*publié le : 01/05/2013*
408 - Systèmes et méthodes de traitement des thyroïdes et parathyroïdes	THERACLION	14/10/2008	US	US2010094178A1	*publié le : 15/04/2010*
			US	US8353832B2	*Délivré : 15/01/2013 Expiration prévue: 03/02/2029*

Famille et Description	Propriétaire	Date de priorité	Pays	Numéro de publication	Statut
			FR, CH, DE, UK, IT	EP2364184B1	*Délivré : 16/04/2014 Expiration prévue : 13/10/2029*
			JP	JP5535225	*Délivré : 09/05/2014 Expiration prévue : 13/10/2029*
			CN	CN102405077A	*publié le : 04/04/2012*
409 - Méthode de traçage du contour vraisemblable d'un élément anatomique sur une image de coupe	THERACLION, CNRS, INSA	04/07/2008	FR, CH, DE, UK, IT	EP2311004B2	*Délivré : 03/09/2014 Expiration prévue : 3/07/2029*
			US	US8608660B1	*Délivré : 17/12/2013 Expiration prévue : 3/07/2029*
410 - Dispositif de traitement thérapeutique avec contrôle des lésions	THERACLION	08/11/2007	EP	EP2340087A1	*publié le : 06/07/2011*
			US	US8974391B1	*Délivré : 10/03/2015 Expiration prévue : 18/08/2029*
			JP	JP5531015	*Délivré : 25/04/2014 Expiration prévue : 18/08/2029*
			CN	ZL2009 8 0132841.5	*Délivré : 11/03/2015 Expiration prévue : 18/08/2029*
412 - Tête de traitement par ultrasons focalisés de haute intensité rotative	THERACLION	10/12/2009	EP	EP2512599A1	*publié le : 24/10/2012*
			US	US20120238873A1	*publié le : 20/09/2012*
			CN	CN102781516A	*publié le : 14/11/2012*
			KR	KR20120123034A	*publié le : 07/11/2012*
413 - Ballonnet de couplage adapté à une tête HIFU	THERACLION	27/11/2009	EP	EP2504063A1	*publié le : 03/10/2012*
			US	US20130131704A1	*publié le : 23/05/2013*

Famille et Description	Propriétaire	Date de priorité	Pays	Numéro de publication	Statut
			JP	JP2013512016A	*publié le : 11/04/2013*
			CN	CN102753236A	*publié le : 24/10/2012*
			KR	KR20120101661A	*publié le : 14/09/2012*
			IN	*4459/DELNP/2012*	*non publié*
			BR	*BR112012012769-1*	*publié le : 11/12/2012*
414 - Agent de couplage pour traitement par ultrasons	THERACLION	25/05/2010	EP	EP2575624A1	*publié le : 10/04/2013*
			US	US20130211250A1	*publié le : 15/08/2013*
			JP	JP2013529245A	*publié le : 18/07/2013*
			CN	CN103002810A	*publié le : 27/03/2013*
			KR	*KR1020130131216*	*publié le : 03/12/2013*
			IN	*9695/DELNP/2012*	*publié le : 25/07/2014*
			BR	*BR112012029992-1*	*publié le : 02/07/2013*
415 - Sonde à ultrasons comprenant un élément écran protecteur	THERACLION	15/06/2010	EP	EP2582431A1	*publié le : 24/04/2013*
			US	US20130150715A1	*publié le : 13/06/2013*
			CN	CN102939131A	*publié le : 20/02/2013*
			KR	*KR1020130133121*	*publié le : 06/12/2013*
417 - Méthode et appareil pour la détermination du module élastique d'un tissu biologique	THERACLION	01/12/2011	EP	EP2599444A1	*publié le : 05/06/2013*
			US	US20130144162A1	*publié le : 06/06/2013*
418 - Appareil de traitement thérapeutique et méthode de contrôle	THERACLION	14/03/2012	EP	EP2638932A1	*publié le : 21/01/2015*
			US	US20150088039	*publié le : 26/03/2015*
			CN	CN104168954A	*publié le : 26/11/2014*
			KR	KR1020150011799	*publié le : 02/02/2015*
419 - Appareil de thérapie écho guidé et méthode de traitement des tissus	THERACLION	28/12/2012	EP	EP2749318A1	*publié le : 02/07/2014*
			WO	WO2014/102215	*publié le : 03/07/2014*

Famille et Description	Propriétaire	Date de priorité	Pays	Numéro de publication	Statut
420 - Dispositif de traitement d'un tissu et procédé de fonctionnement	THERACLION	23/12/2013	EP		*non publié*
			WO		*non publié*
421 - Dispositif de traitement d'un tissu et un procédé de préparation d'une image	THERACLION	23/12/2013	EP		*non publié*
			WO		*non publié*
422 - Appareil de traitement thérapeutique	THERACLION	02/07/2014	EP		*non publié*

Le tableau ci-dessous détaille le nombre de brevets accordés ainsi que les demandes, par pays ou zone géographique :

Pays / Zones Géographiques	Brevets accordés	Demandes de brevets en instance
Europe	72 [1]	13 [2]
Etats-Unis d'Amérique	12	9
Chine	7	7
Japon	10	2
Corée	0	5
Inde	0	2
Brésil	0	2
Monde	na	3
Total	**76**	**41**

11.2.2. Accords de licence

- *Contrat de licence et de transfert de technologie avec EDAP, EDAP TMS et TECHNOMED MEDICAL SYSTEMS :*

Aux termes d'un contrat de licence et de transfert de technologie en date du 19 juillet 2004, EDAP, EDAP TMS et TECHNOMED MEDICAL SYSTEMS (ci-après le « **Concédant** ») ont concédé une licence exclusive mondiale à THERACLION sur les brevets de base des familles 112, 106 et 109 (ci-après les « **Brevets de Base** ») décrits au paragraphe 11.2.1 « Brevets », dans le domaine des applications médicales extracorporelles limitées à la sphère cervico-faciale (cou et face jusqu'à la base du cerveau) dans le cadre de la fabrication, de l'utilisation et la commercialisation d'un dispositif médical, ainsi qu'un transfert de technologie sur un appareil prototype permettant le traitement des nodules thyroïdiens.

[1] Concernent 14 familles
[2] Concernent 12 familles

En contrepartie des droits de licence exclusive concédés à THERACLION, ce dernier versera au Concédant les sommes suivantes :

1. Une partie fixe sera de 506 000 euros hors taxes. Ce montant sera dû en 4 fois, le premier versement étant intervenu à la date anniversaire de la remise du rapport, soit 126 500 euros payés 2015.
2. Une partie variable correspondant à une redevance annuelle égale à 2,00% hors taxes des Recettes Nettes de THERACLION (telles que définies ci-dessous). En tout état de cause, à compter de l'exercice 2008, THERACLION versera au Concédant une redevance minimale garantie d'un montant annuelle de 5 000 euros hors taxes.

Les Recettes Nettes sont définies comme la somme des éléments suivants :

- le prix de vente hors taxes par THERACLION à des tiers du dispositif médical utilisant les Brevets de Base déduction faite des éléments ci-après :

  - remises effectivement accordées conformes aux usages de la profession ;
  - frais de port, d'emballage et de mise en service ;
  - taxes sur les ventes, droits de douane ;
  - frais d'assurance liés au transport ;
  - crédits consentis pour les dispositifs médicaux utilisant les Brevets de Base retournés ou refusés dans les délais par les clients ;
  - commissions éventuelles à verser aux intermédiaires, tels que les agents ou distributeurs ;
  - une somme forfaitaire de 8,5% de la vente nette correspondant aux frais de maintenance et de remplacement de pièces sur les dispositifs vendus pendant l'année de garantie contractuelle ;

- le prix de location hors taxes à des tiers du dispositif médical utilisant les Brevets de Base déduction faite d'un forfait de 50% correspondant aux éléments ci-après :

  - la partie du prix de location correspondant à des services de mise en route, d'entretien et de maintenance à l'exclusion toutefois du remplacement hors garantie de pièces d'usure ;
  - taxe sur les locations, droits de douanes ;
  - frais de port d'emballage et de mise en service.

Par ailleurs, THERACLION est autorisée à concéder à tout tiers, des sous-licences des Brevets de Base dans le domaine des applications médicales extracorporelles limitées à la sphère cervico-faciale, sous réserve d'obtenir l'accord préalable du Concédant. Au titre de la sous-licence, THERACLION devra verser au Concédant une redevance au moins égale à celle payée par THERACLION (dont les modalités sont décrites ci-dessus) et 20% de toute partie fixe payée par le sous-licencié à THERACLION jusqu'à épuisement de l'obligation de paiement de la partie fixe des versements de THERACLION au Concédant au titre des droits de licence exclusive des Brevets de Base.

Le contrat contient des stipulations relatives à une résiliation de plein droit qui interviendrait dans les cas suivants : (i) violation ou inexécution totale ou partielle par l'une des parties d'une ou plusieurs obligations substantielles, à laquelle il n'aurait pas été remédié dans un délai de trois mois, (ii) absence d'exploitation pendant deux années successives, (iii) résiliation d'un commun accord entre les parties, et (iv) résiliation à tout moment par le licencié moyennant un préavis de trois mois.

En date du 10 janvier 2011, THERACLION et le Concédant ont signé un avenant à ce contrat de licence et de transfert de technologie pour une extension exclusive de la licence pour les tumeurs ou lésions bénignes du sein (adénofibromes du sein) et pour une extension non-exclusive de cette licence aux applications visant les tumeurs malignes du sein. Ce contrat prend fin à la date d'expiration du dernier brevet de base concédé, soit le 4 juillet 2022.

L'exclusivité de la licence visant les tumeurs ou lésions bénignes du sein sera levée si les conditions ci-après ne sont pas réalisées :

- une levée de fonds ou introduction en bourse de THERACLION, permettant le développement de cette application, réalisée dans une période de douze mois à compter du de la signature de l'avenant ;
- l'obtention du marquage CE pour cette application, au plus tard vingt quatre mois à compter de la signature de l'avenant.

En contrepartie des droits de licence qui lui sont concédés au titre de l'avenant et outre les versements prévus dans le contrat de licence et de transfert de technologie conclu en date du 19 juillet 2004, THERACLION versera au Concédant les sommes suivantes :

- 20 000 euros à la signature de l'avenant, payé en 2011;
- 20 000 euros à la date de réalisation de la levée de fonds susmentionnée, payé en 2011 ;
- 20 000 euros à la date de l'obtention du marquage CE du dispositif de THERACLION dans le traitement des tumeurs bénignes du sein, payé en 2013.

- *Contrat de transfert de technologie avec l'INSERM :*

Aux termes d'un contrat de transfert de technologie en date du 26 avril 2005, l'INSERM qui est copropriétaire avec le Groupe EDAP des brevets des familles 85, 104, et 100 (les « **Autres Brevets** ») décrits au paragraphe 11.2.1 « Brevets » a concédé avec EDAP, EDAP TMS et TECHNOMED MEDICAL SYSTEMS, une licence exclusive mondiale à THERACLION sur les Autres Brevets requis pour fabriquer, faire fabriquer, utiliser, importer et commercialiser un dispositif dans le domaine des applications médicales extracorporelles limitées à la sphère cervico-faciale (cou et face jusqu'à la base du cerveau).

Par ailleurs, THERACLION est autorisé à concéder à tout tiers, des sous-licences des Autres Brevets dans le domaine des applications médicales extracorporelles limitées à la sphère cervico-faciale, sous réserve d'obtenir l'accord préalable de l'INSERM et du Groupe EDAP.

En contrepartie des droits de licence exclusive concédés à THERACLION, ce dernier versera à l'INSERM :

- en cas d'exploitation directe, une redevance annuelle égale à 2,00% hors taxes des **Recettes Nettes** de THERACLION (telles que définies ci-dessous) ;
- en cas d'exploitation indirecte par la concession de sous-licences :
  - 20% des sommes de toute nature perçues par THERACLION de ses filiales et de ses sous-licenciés jusqu'au dépôt d'une Pre-Market Approval aux Etats-Unis ;
  - 15% de ces mêmes sommes après le dépôt d'une Pre-Market Approval aux Etats-Unis.

THERACLION s'engage à verser à l'INSERM la somme forfaitaire de 15 000 euros lors de l'obtention de la première Pre-Market Approval aux Etats-Unis.

Les Recettes Nettes sont définies comme la somme des éléments suivants :

- le prix de vente hors taxes par THERACLION à des tiers du dispositif médical utilisant les Autres Brevets déduction faite des éléments ci-après :
  - remises effectivement accordées conformes aux usages de la profession ;
  - frais de port, d'emballage et de mise en service ;
  - taxes sur les ventes, droits de douane ;
  - frais d'assurance liés au transport ;
  - crédits consentis pour les dispositifs médicaux utilisant les Autres Brevets retournés ou refusés dans les délais par les clients ;
  - commissions éventuelles à verser aux intermédiaires, tels que les agents ou distributeurs, hors USA et Europe.
- 45% des revenus de location et/ou d'utilisation facturés par THERACLION à des tiers du dispositif médical utilisant les Autres Brevets, implantés dans un environnement hospitalier ou dans un établissement de soin ou de dispositifs mobiles.

Le contrat contient des stipulations relatives à une résiliation de plein droit qui interviendrait dans les cas suivants : (i) violation ou inexécution totale ou partielle par l'une des parties d'une ou plusieurs obligations, à laquelle il n'aurait pas été remédié dans un délai de 60 jours, (ii) résiliation d'un commun accord entre les parties, (iii) résiliation à tout moment par le licencié moyennant un préavis de trois mois, (iv) résiliation par les concédants en cas d'interruption des développements pendant plus de douze mois, d'interruption de l'exploitation d'un dispositif amélioré pendant plus de deux ans à compter de sa date de commercialisation, en cas d'absence totale de ventes d'un dispositif amélioré dans le délai de deux ans après l'obtention des autorisations requises par les autorités compétentes, et (v) si le licencié fait l'objet d'une procédure de redressement ou de liquidation judiciaire.

THERACLION n'utilise cependant dans sa technologie que le brevet INSERM n°58 (qui permet la conception du transducteur HIFU). Ce brevet ayant expiré le 8 juillet 2012 aucune Recette Nette n'a été constatée pendant la durée de validité du brevet. Il est possible que dans l'avenir l'appareil évolue par rapport à sa configuration actuelle et qu'un des Autres Brevets (85, 100 ou 104) soit mis en œuvre, engendrant alors des redevances à payer mais à ce jour cette hypothèse est peu probable.

11.2.3. Marques

La Société a déposé le nom de marques suivantes dans les pays ou zones géographiques suivantes :

Marque	Numéro	Statut	Date de dépôt	Date de renouvellement	Territoires	Classes
THERACLION	063405591	Enregistrée	19/01/2006	19/01/2016	France	10, 44
The sound therapy	063405593	Enregistrée	19/01/2006	19/01/2016	France	10, 44
Theraclion THE SOUND THERAPY	093685671	Enregistrée	22/10/2009	22/10/2019	France	10, 44
Theraclion THE SOUND THERAPY	1082572	Enregistrée	18/04/2011	18/04/2021	International	10, 44
Theraclion	1232092	Enregistrée	06/10/2014	06/10/2024	International	9, 10, 42
Theraclion	13324785	Enregistrée	03/10/2014	03/10/2024	Union Européenne	9, 10, 42

Marque	Numéro	Statut	Date de dépôt	Date de renouvellement	Territoires	Classes
Theraclion	14/4082688	Enregistrée	09/04/2014	09/04/2024	France	9, 10, 42
Theraclion						9, 10, 42
Echopulse	12/3958442	Enregistrée	05/11/2012	05/11/2022	France	9, 10, 37, 42, 44
Echopulse	1157452	Enregistrée	18/02/2013	18/02/2023	International	9, 10, 42, 44
Echotherapie	12/3958437	Enregistrée	05/11/2012	05/11/2022	France	9, 10
PatientPull	134048949	Enregistrée	21/11/2013	21/11/2023	France	35, 45
Senopad	13/3988277	Enregistrée	07/03/2013	07/03/2023	France	10
Senopad	11876381	Enregistrée	06/06/2013	06/06/2023	Union Européenne	10

11.2.4. Nom de domaines

La Société a déposé les noms de domaine suivants :

Nom de domaine	Date de réservation	Échéance renouvellement
www.theraclion.com	31/05/2005	31/05/2016
www.theraclion.fr	01/06/2005	01/06/2016
www.theraclion.de	27/11/2012	27/11/2015
www.theraclion.ru	09/09/2013	09/09/2015
www.adenofibrome.fr	31/10/2012	31/10/2015
www.echotherapie.com	31/10/2012	31/10/2015
www.echotherapie.fr	31/10/2012	31/10/2015
www.fibroadenome.fr	31/10/2012	31/10/2015

12. INFORMATION SUR LES TENDANCES

12.1. PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE

Depuis la clôture de l'exercice 2014, THERACLION a poursuivi ses efforts commerciaux en particulier sur l'Asie et l'Europe.

Une filiale, THERACLION ASIA-PACIFIC, a été créée à Hong-Kong en mars 2015 et un Directeur du business development Asie a été recruté : Dennis Guo. Cette nomination vient renforcer les équipes de vente de THERACLION qui se sont étoffées en début d'année avec les recrutement de 3 Directeurs Pays en Allemagne, Royaume-Uni et Italie, qui sont les principaux marchés de THERACLION, qui disposent du marquage CE pour ses applications sur le sein et la thyroïde. Ces recrutements marquent la volonté de THERACLION de prioriser la vente en direct pour accélérer l'adoption de l'échothérapie par le monde médical. Ces forces de ventes sont complétées par des partenariats avec des agents en Suisse et en Finlande.

En termes de remboursement, la Société continue à obtenir des accords de remboursements auprès des compagnies d'assurance allemandes. Depuis mars, cinq polices offrent désormais à leurs clients la prise en charge du remboursement pour ce traitement non chirurgical des adénofibromes du sein, couvrant au total plus d'un million d'allemands. THERACLION poursuit ses efforts pour obtenir davantage d'accords mais également pour bénéficier des remboursements également sur le traitement des nodules bénins thyroïdiens.

En termes de développement clinique, la Société a poursuivi l'effort engagé depuis plusieurs années et a vu le début d'année 2015 récompenser les résultats de la Société par plusieurs publications sur les traitements par HIFU de l'adénofibrome du sein et des nodules thyroïdiens:

- suivi à long terme des patients des deux études réalisées en 2012 dans l'adénofibrome du sein et les nodules thyroïdiens : pour les deux pathologies, le suivi sur plusieurs trimestres des patients confirme la poursuite de la réduction de volume des tumeurs observée les premiers mois et l'absence de rebond.

Les essais cliniques démarrés en 2014 se poursuivent en 2015 et les premiers résultats devraient être connus au cours de l'exercice :

- un dossier d'autorisation de l'étude clinique réglementaire engagée avec l'Université de Virginie (USA) dans le cadre d'un IDE* a été accepté en février 2014. L'essai concerne 20 patientes et, à date du présent document de référence, 10 patientes ont été traitées ;

- une étude menée par l'Université de Tübingen en Allemagne visant à traiter les adénofibromes comme s'il s'agissait de cancer du sein en traitant la totalité de la tumeur et les marges, afin de s'assurer que poursuivre dans cette voie serait faisable (en s'assurant de la mort cellulaire de la tumeur) avec la technologie de THERACLION ;

- une étude du traitement des adénofibromes par le traitement des seuls contours avec le King's College de Londres, afin d'explorer la possibilité de réduire le temps de traitement (cf. chapitre 6).

12.2. PERSPECTIVES D'AVENIR ET OBJECTIFS

THERACLION a sollicité auprès de la FDA une audience pour discuter du protocle clinique DeNovo 513(k). Cette réunion aura lieu le 1er Septembre 2015.

THERACLION a également demandé un rendez-vous précoce auprès de la HAS pour être en mesure d'affiner son dossier de soumission au forfait innovation pour le traitement non invasif des adénofibromes.

THERACLION devrait être en mesure d'accéder aux marchés Américain et Chinois d'ici 2 à 3 ans tout en ayant une soixantaine de systèmes installés en Europe et en Asie du Sud Est principalement. La Société ambitionne aussi de pouvoir proposer à ses client à cette même période une nouvelle indication qui devrait être certifiée CE.

Sous dix ans, d'ici 2024, grâce au développement de la Société y compris sur le marché des Etats-Unis et de la Chine où les certifications règlementaires devraient intervenir après 2017, la Société se fixe l'objectif d'avoir une base installée de plus de 1 200 machines avec les deux indications actuelles. Si une nouvelle indication venait à être développée, les perspectives de la Société pourraient être revues à la hausse.

La Société a planifié de réaliser les taux de marge brute usuels de la profession sur les segments de l'équipement, des consommables et des services.

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société n'entend pas faire de prévisions ou d'estimations de bénéfice.

14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

Jusqu'au 20 mai 2010, la Société était constituée sous forme de société par actions simplifiée. L'Assemblée Générale du 20 mai 2010 a approuvé la transformation de la Société qui est désormais organisée sous forme d'une société anonyme à conseil d'administration.

14.1. COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GENERALE

14.1.1. Composition du Conseil d'administration

A la date d'enregistrement du présent document de référence, le Conseil d'administration est composé de six membres :

Prénom-Nom ou dénomination sociale	Fonction principale exercée dans la Société	Fonction principale exercée en dehors de la Société
Jean-Yves Burel	Président du Conseil d'administration	Président de Burel Burgundy Services SAS
Truffle Capital représenté par Dr. Philippe Pouletty	Administrateur	Directeur Général de Truffle Capital SAS
Vincent Gardès	Administrateur indépendant	Directeur Général de Vexim
François Lacoste	Administrateur	n/a
Dr. Laurent Levy	Administrateur indépendant	Radiologue à l'Institut de Radiologie de Paris (IRP)
Bernd von Polheim	Administrateur indépendant	Directeur Général, GnResound (GnHearing), Allemagne

Les adresses professionnelles des administrateurs sont les suivantes :

- Jean-Yves Burel : 102, rue Etienne Dolet – 92240 Malakoff
- Truffle Capital : 5, rue de la Baume – 75008 Paris
- Vincent Gardès : Vexim - 79 rue Saint-Jean – 31130 Balma
- François Lacoste : 130, boulevard du Montparnasse – 75014 Paris
- Dr. Laurent Levy : Institut de Radiologie de Paris – 31 avenue Hoche – 75008 Paris
- Bernd von Polheim : Georg-Kalb-Strasse 14, 82049 Pullach, Munich – Allemagne.

14.1.2. Biographies des membres du Conseil d'administration

- **Jean-Yves Burel** est Président du Conseil d'administration de THERACLION depuis le 20 mai 2010. Diplômé de l'Ecole Supérieure de Commerce de Rouen en 1975, Jean-Yves Burel a commencé sa carrière dans le secteur de la construction notamment en sein du groupe Bouygues, avant de rejoindre en 1983, la division médicale de Thomson en tant que directeur régional. Suite à l'acquisition de Thomson CGR par General Electric Medical Systems (GEMS) en 1988, Jean-Yves Burel intègre le groupe General Electric où il occupera différentes fonctions de direction durant 23 ans. Ainsi, il est nommé responsable de GEMS Benelux en 1988, puis responsable de la division médicale de GE en Europe de l'Est et au sein de la CEI en 1990, puis responsable de GEMS Allemagne en 1996. En 1997, il est nommé vice-président en charge des ventes au sein des zones Europe, Moyen-Orient et Afrique de GEMS, puis Vice-Président en charge des opérations commerciales internationales au sein des zones Afrique, Asie, Europe, Moyen-Orient et Océanie en 2003 avant d'être nommé Vice-Président Hôpitaux et Solutions Médicales.

- **Dr Philippe Pouletty** est le représentant permanent de **Truffle Capital** au Conseil d'administration de THERACLION. Docteur en Médecine (Université Paris VI), immunologiste, ancien interne des Hôpitaux de Paris, major de l'Institut Pasteur (immunologie), Philippe Pouletty a été chercheur postdoctoral à *Stanford University*. Il est l'inventeur de 29 brevets, dont le deuxième brevet le plus rémunérateur pour *Stanford University* en sciences de la vie. En 2012, il a fait son entrée dans le prestigieux *Stanford University Hall of Fame of Inventors*. Philippe Pouletty est fondateur et directeur général de Truffle Capital, fonds totalisant 550 millions d'euros de capital investissement sous gestion. Il a été président de France Biotech, l'association française des entreprises de biotechnologie et ancien vice-président d'Europabio, la fédération européenne des biotechnologies. Il est également fondateur de trois sociétés de biotechnologie en Europe et aux Etats-Unis qui ont généré une capitalisation boursière de plus de 800 millions de dollars et est membre du Conseil d'administration de quatorze entreprises de biotechnologie et d'appareils médicaux en Europe et en Amérique du Nord (Carmat, Deinove, Innate Pharma, Immune Targeting Systems, Myopowers, Neovacs, Pharnext, Plasmaprime, Splicos, Symetis, Theradiag, Vexim, Wittycell). Philippe Pouletty a été à l'origine de plusieurs initiatives gouvernementales en France, parmi lesquelles la loi de 1999 sur la simplification du droit des sociétés (SAS), le « Plan Biotech 2002 » pour relancer et développer la biotechnologie et le statut de la Jeune Entreprise Innovante qui accorde d'importantes exemptions fiscales aux entreprises technologiques.

- **Vincent Gardès** est administrateur indépendant de THERACLION depuis le 28 avril 2015. Vincent Gardès est titulaire d'un Bachelor of Arts in Business Administration de l'INSEEC Business School, un Post Graduate Certificate de Leadership Capability de l'Université de Glasgow. En 1995, il entame sa carrière chez Stryker Spine en tant que Chef de Produits Europe. De 1996 à 1999, il est promu au poste de Sales & Marketing Manager Knees & Spine dans la filiale espagnole Stryker Spain. De retour en France en 1999, il y assure successivement les fonctions Team Leader Hips pour Stryker Europe puis de Global Group Product Manager pour Stryker Spine jusqu'en 2002. Fin 2002, Vincent Gardès rejoint le groupe Medtronic où il occupe le poste de Directeur de Division Spine Europe. En 2004 il est promu Business Unit Manager Spine & Biologics, France puis en 2007 Business Director Europe du Sud.Depuis septembre 2008, Vincent Gardès était Directeur Général de CR Bard pour l'Espagne et le Portugal basé à Barcelone. A partir de juillet 2011, il travaille comme consultant pour Truffle Capital auprès de Vexim. Vincent Gardès est nommé Directeur Général de Vexim en décembre 2011.

- **François Lacoste** est administrateur de THERACLION depuis le 28 avril 2015. François Lacoste a fondé THERACLION en 2004 après 25 ans d'expérience en tant qu'ingénieur en R&D pour des projets de thérapies non-invasives utilisant des agents physiques. François Lacoste a notamment dirigé le département R&D d'EDAP-TMS pendant 15 ans où il a été à l'initiative des projets HIFU, notamment celui se raportant à la thyroïde. Avant de rejoindre TECHNOMED en 1988, François Lacoste a travaillé au sein du département d'ingénierie de Perkin-Elmer et du département R&D d'Alcatel sur des projets dans les domaines de l'électronique, de l'optique et des lasers. Entre 2004 et 2015, il est le directeur scientifique de THERACLION. François Lacoste est titulaire d'un master en physique de l'université de Rio de Janeiro et est diplômé de l'Ecole Supérieure d'Optique de Paris.

- **Dr. Laurent Levy** est administrateur indépendant de THERACLION depuis le 28 avril 2015. Il a commencé sa carrière de radiologue en 1983 en qualité d'attaché à l'Hôpital Raymond Poincaré (Garches) au sein du service de radiologie du Professeur Guy Frija jusqu'en 1985. Il a ensuite été attaché à l'Hôpital Saint Louis au sein du service de radiologie dirigé par le Professeur Maurice Laval-Jeantet de 1985 à 1992. Depuis 1990, il exerce en tant que professionnel libéral à l'Institut de Radiologie de Paris. Monsieur Laurent Levy est un membre actif de la communauté scientifique française et participe à de nombreuses associations scientifiques ainsi qu'à de multiples réseaux de soins. Il a participé à plusieurs expertises notamment dans le domaine du cancer du sein, de l'imagerie médicale et de la mammographie. Il a participé à la rédaction 8 ouvrages sur l'imagerie mammaire, il est également l'auteur de plusieurs publications scientifique dans ces domaines. Il a réalisé ses études de médecines au CHU Broussais Hôtel Dieu de 1975 à 1983. Il a ensuite obtenu un certificat d'études spécialisées en radiologie en 1986 et un Diplôme d'université d'imagerie par résonnance magnétique au CHU Kremlin Bicêtre en 1989.

- **Bernd von Polheim** est administrateur indépendant de THERACLION. Il a travaillé depuis 1996 chez GE Ultrasounden tant que Directeur Général pour l'Europe, le Moyen-Orient et l'Afrique, chez GE Medical en tant que Vice-President Europe Centrale puis chez GE Healthcare en tant que Directeur Régional/Président. Il est actuellement Directeur Général de GnResound, en charge de la distribution des produits auditifs de cette société danoise en Allemagne.

14.1.3. Liste des mandats et fonctions exercés par les membres du Conseil d'administration dans toutes sociétés au cours des 5 dernières années

Nom-Prénom ou dénomination sociale du membre	Autres mandats et fonctions actuellement exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercés dans d'autres sociétés au cours cinq dernières années et non exercés à la date du présent document
Jean-Yves Burel	Président de Burel Burgundy Services SAS Administrateur de la société Acerde Administrateur de Tibbiyah Holding Administrateur bénévole de l'American Hospital of Paris	Président du conseil d'administration de G.E. Plastics ABS Administrateur de GEMS SNC

Nom-Prénom ou dénomination sociale du membre	Autres mandats et fonctions actuellement exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercés dans d'autres sociétés au cours cinq dernières années et non exercés à la date du présent document
Truffle Capital représenté par Dr. Philippe Pouletty	Administrateur de Carmat SA (Truffle Capital) Administrateur de Neovacs SA (Truffle Capital) Administrateur de Pharnext SAS (Truffle Capital) Administrateur de Plasmaprime SAS (Truffle Capital) Administrateur de Theradiag SA (Truffle Capital) Administrateur de Carbios SA (Truffle Capital) Administrateur de Vexim SA (Truffle Capital) Administrateur de Wittycell SAS (Truffle Capital) Président et Administrateur de Splicos SAS (Philippe Pouletty) Président du Conseil d'administration de Deinove SA (Philippe Pouletty) Président du Conseil d'administration d'Abivax SA (Philippe Pouletty) Membre du Conseil de Surveillance d'Innate Pharma SA (Philippe Pouletty) Directeur Général et Administrateur de Truffle Capital SAS Gérant de Nakostech SARL (Philippe Pouletty) Administrateur de France Biotech (Association Loi 1901) Administrateur d'Immune Targeting Systems LTD (Royaume-Uni) (Truffle Capital) Administrateur de Symetis (Suisse) (Truffle Capital) Administrateur de Myopowers SA (Suisse) (Truffle Capital)	Président Directeur Général d'octobre 2009 à novembre 2010 de THERADIAG SA Président du conseil d'administration de novembre 2010 à mai 2012 de THERADIAG SA Administrateur jusqu'en 2008 de CONJUCHEM BIOTECHNOLOGIES Inc. (Canada) Président de 2001 à 2009 de FRANCE BIOTECH Membre du conseil de surveillance de CYTOMICS SA jusqu'en décembre 2010 (en liquidation judiciaire)
Vincent Gardès	Membre de l'International Board de KDIGO (Fondation à but non lucratif)	n/a
François Lacoste	n/a	n/a
Dr. Laurent Levy	Radiologue à l'Institut de Radiologie de Paris (IRP)	Administrateur d'Entrepose Contracting (jusqu'en janvier 2013)
Bernd von Polheim	Directeur Général, GnResound (GnHearing), Allemagne	Directeur Régional/Président, GE Healthcare, Allemagne

14.1.4. Déclarations concernant les membres du Conseil d'administration

Au cours des cinq dernières années, aucun des membres du Conseil d'administration de la Société :

- n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre lui par les autorités statutaires ou réglementaires ;

- n’a été impliqué dans une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social ;
- n’a été empêché d’agir en qualité de membre d’un organe d’administration, de direction ou de surveillance ou de participer à la gestion d’un émetteur ;
- 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).

14.1.5. Déclaration sur la nature de tout lien familial entre les administrateurs

Il n’existe pas de lien familial entre les administrateurs.

14.1.6. Déclaration sur la détention d’actions de la Société

En date du 15 juillet 2015 et à la connaissance de la Société, les mandataires sociaux ci-après détiennent des actions de la Société :

Mandataire	Actions		Droits de vote (2)	
	Nombre	%	Nombre	%
Truffle Capital (1)	2 902 902	67,93%	5 259 905	74,59%
François Lacoste	203 200	4,75%	406 400	5,77%
David Caumartin	24 160	0,56%	24 160	0,34%
Vincent Gardes	1 933	0,05%	1 933	0,03%
Jean-Yves Burel	2 900	0,07%	2 900	0,04%

(1) Actions détenues par l’intermédiaire des fonds d’investissement représentée par Truffle Capital.

(2) Considérant le droit de vote double conféré aux autres actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d’une inscription nominative depuis deux (2) ans au moins au nom d’un même actionnaire conformémént à l’article 13 des statuts de la Société qui est détaillé au chapitre 18.2 du présent document de référence.

14.2. DIRECTION GENERALE

14.2.1. Composition de la Direction Générale

Monsieur David Caumartin occupe la fonction de Directeur Général depuis le 30 septembre 2014. Son adresse professionnelle est au siège social de la Société, 102 rue Etienne Dolet 92240 Malakoff.

Prénom-Nom	Fonction principale exercée dans la Société	Fonction principale exercée en dehors de la Société
David Caumartin	Directeur Général	n/a

14.2.2. Renseignements personnels relatifs aux membres de la Direction Générale

David Caumartin – Directeur Général. David Caumartin a développé son expérience pendant 14 ans au sein de GE Healthcare en EMEA et aux Etats-Unis, dans les fonctions vente, marketing et le développement de nouveaux produits, scanners et radiologie conventionnelle. Il a notamment dirigé l'activité mammographie au niveau mondial de 2007 à 2011. En 2012, David a rejoint Alstom Thermal Power en qualité de Vice-President Strategy-Merger & Acquisition. Il est diplômé de Telecom Paris et détient une maîtrise de physique fondamentale de l'Université Paris Diderot et est certifié Six Sigma Master Black Belt.

14.2.3. Liste des mandats et fonctions exercés par le Directeur Général dans toutes sociétés au cours des cinq dernières années

Nom-Prénom	Autres mandats et fonctions actuellement exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercés dans d'autres sociétés au cours cinq dernières années et non exercés à la date du présent document
David Caumartin	Administrateur de ACERDE Administrateur de GERMITEC	n/a

14.2.4. Déclarations concernant le Directeur Général

Au cours des cinq dernières années, Monsieur David Caumartin :

- n'a fait l'objet d'aucune condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre lui par les autorités statutaires ou réglementaires ;
- n'a été impliqué dans aucune faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social ;
- n'a pas été empêché d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou de participer à la gestion d'un émetteur ;
- n'a fait l'objet d'aucune incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés).

14.2.5. Déclaration sur la nature de tout lien familial entre les membres de la Direction Générale

Néant.

14.3. CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GENERALE

14.3.1. Conflits d'intérêts potentiels

A la date d'enregistrement du présent document de référence et à la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société et les intérêts privés et/ou devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction et de la direction générale, telles que visées aux paragraphes 14.1.1, 14.2.1 et 14.2.6 ci-dessus.

15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1. REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

Toutes les informations sur la rémunération des mandataires sociaux requises aux termes de la position-recommandation AMF n°2009-16 sont présentées ci-après.

15.1.1. Rémunérations et avantages en nature des dirigeants mandataires sociaux

Tableau n°1 de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social

Jean-Yves Burel (Président du conseil d'administration)	**Exercice clos le 31/12/2013 (en euros)**	**Exercice clos le 31/12/2014 (en euros)**
Rémunération dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau n°2)	10 500	4 500
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
TOTAL	10 500	4 500
Jean-Yves Burel[(1)] (Directeur général jusqu'au 15/05/2013)	**Exercice clos le 31/12/2013(en euros)**	**Exercice clos le 31/12/2014 (en euros)**
Rémunération dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau n°2)	7 500	n.a.
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
TOTAL	7 500	Néant
Stefano Vagliani[(2)] (Directeur général jusqu'au 03/07/2014)	**Exercice clos le 31/12/2013(en euros)**	**Exercice clos le 31/12/2014 (en euros)**
Rémunération dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau n°2)	149 236	85 909
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
TOTAL	149 236	85 909

David Caumartin[3] (Directeur général depuis le 30/09/2014)	Exercice clos le 31/12/2013(en euros)	Exercice clos le 31/12/2014 (en euros)
Rémunération dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau n°2)	n.a.	73 500[4]
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
TOTAL	Néant	73 500

(1) Monsieur Jean-Yves Burel, a été nommé Directeur Général à compter du 7 juillet 2011 et a démissionné de son mandat de Directeur Général le 15 mai 2013 ;

(2) Monsieur Stefano Vagliani a été nommé Directeur Général le 15 mai 2013 et le Conseil d'Administration a pris acte constaté de sa démission le 30 septembre 2014 ;

(3) Monsieur David Caumartin a été nommé Directeur Général le 30 septembre 2014 ;

(4) Rémunération due pour la période allant du 30 septembre 2014 au 31 décembre 2014. Monsieur David Caumartin perçoit une rémunération fixe annuelle brute de 180 000 euros, à laquelle s'ajoute une rémunération variable pouvant aller jusqu'à 40 % de cette rémunération sous réserve de la réalisation d'objectifs définis par la Société.

Monsieur Jean-Yves Burel, nommé Directeur Général à compter du 7 juillet 2011 a démissionné de son mandat de Directeur Général le 15 mai 2013.

Monsieur Stefano Vagliani a été nommé Directeur Général le 15 mai 2013 et le Conseil d'Administration a pris acte de sa démission le 3 juillet 2014. Il n'y a eu, suite à sa démission et à date du présent document de référence aucune poursuite de nature juridique.

Monsieur David Caumartin a été nommé Directeur Général le 30 septembre 2014. Il perçoit une rémunération fixe annuelle brute de 180 000 euros, à laquelle s'ajoute une rémunération variable pouvant aller jusqu'à 40 % de cette rémunération sous réserve de la réalisation d'objectifs définis par la Société.

Il est précisé qu'un contrat de consultant a été conclu entre THERACLION et la société Burel Burgundy Services dont Jean-Yves Burel est le président. Conformément à ce contrat, la Société a versé à la société Burel Burgundy Services au titre de cette convention, un montant global de 190 965 euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014 et 233 555 euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013. Les conditions et modalités de ce contrat sont décrites au chapitre 19.1 « Transactions avec les parties liées » du présent document de référence.

Tableau n°2 récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social				
Jean-Yves Burel (Président du conseil d'administration)	**Montants au titre de l'exercice clos le 31/12/2013 (en euros)**		**Montants au titre de l'exercice clos le 31/12/2014 (en euros)**	
	Montants dus	**Montants versés**	**Montants dus**	**Montants versés**
- rémunération fixe	0	0	0	0
- rémunération variable	0	0	0	0
- rémunération exceptionnelle	0	0	0	0
- jetons de présence	10 500	10 500	4 500	4 500
- avantages en nature	0	0	0	0
TOTAL	10 500	10 500	4 500	4 500
Jean-Yves Burel [(1)] **(Directeur général jusqu'au 15/05/2013)**	**Montants au titre de l'exercice clos le 31/12/2013 (en euros)**		**Montants au titre de l'exercice clos le 31/12/2014 (en euros)**	
	Montants dus	**Montants versés**	**Montants dus**	**Montants versés**
- rémunération fixe	7 500	7 500	0	0
- rémunération variable	0	0	0	0
- rémunération exceptionnelle	0	0	0	0
- jetons de présence	0	0	0	0
- avantages en nature	0	0	0	0
TOTAL	7 500	7 500	0	0
Stefano Vagliani [(2)] **(Directeur général depuis le 15/05/2013)**	**Montants au titre de l'exercice clos le 31/12/2013 (en euros)**		**Montants au titre de l'exercice clos le 31/12/2014 (en euros)**	
	Montants dus	**Montants versés**	**Montants dus**	**Montants versés**
- rémunération fixe	115 636	115 636	85 909	85 909
- rémunération variable	33 600	0	0	40 320
- rémunération exceptionnelle	0	0	0	42 000
- jetons de présence	0	0	0	0
- avantages en nature	0	0	0	0
TOTAL	149 236	115 636	85 909	168 229

David Caumartin [3] (Directeur général depuis le 30/09/2014)	Montants au titre de l'exercice clos le 31/12/2013 (en euros)		Montants au titre de l'exercice clos le 31/12/2014 (en euros)	
	Montants dus	**Montants versés**	**Montants dus**	**Montants versés**
- rémunération fixe	0	0	52 500	52 500
- rémunération variable	0	0	21 000	0
- rémunération exceptionnelle	0	0	0	0
- jetons de présence	0	0	0	0
- avantages en nature	0	0	0	0
TOTAL	149 236	115 636	73 500	52 500

(1) Monsieur Jean-Yves Burel a été nommé Directeur Général le 7 juillet 2011 a démissionné de son mandat de Directeur Général le 15 mai 2013 ;

(2) Monsieur Stefano Vagliani a été nommé Directeur Général le 15 mai 2013 et le Conseil d'administration a constaté de sa démission le 3 juillet 2014. La rémunération exceptionnelle versée en 2014 correspond aux indemnités transactionnelles ; aucune autre somme n'a été ou ne sera versée à l'avenir à Monsieur Stefano Vagliani du fait de son départ. Il n'y a pas eu, suite à cela, de poursuite de nature judiciaire entre Theraclion et Monsieur Vagliani ;

(3) Monsieur David Caumartin a été nommé Directeur Général le 30 septembre 2014.

15.1.2. Rémunérations des mandataires sociaux non dirigeants

Tableau n° 3 sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçus par les mandataires sociaux non dirigeants

Membres du conseil d'administration	Jetons de présence versés au titre de l'exercice clos le 31/12/2013 (en euros)	Jetons de présence versés au titre de l'exercice clos le 31/12/2014 (en euros)
Tilman Drueke [1] (Administrateur)		
- jetons de présence	5 000	4 000
- autres rémunérations	0	0
TOTAL	**5 000**	**4 000**
Philippe Pouletty (représentant de Truffle Capital, Administrateur)		
- jetons de présence	0	0
- autres rémunérations	0	0
TOTAL	**0**	**0**
Lazlo Hegedüs [1] (Administrateur)		
- jetons de présence	5 000	3 500
- autres rémunérations	0	0

TOTAL	**5 000**	**3 500**
Annette Hasenburg [(1)] (Administrateur)		
- jetons de présence	5 000	3 500
- autres rémunérations	0	0
TOTAL	**5 000**	**3 500**
Bernd von Polheim (Administrateur)		
- jetons de présence	5 000	3 500
- autres rémunérations	0	0
TOTAL	**5 000**	**3 500**
Vincent Gardès (Administrateur)[(2)]		
- jetons de présence	N/A	N/A
- autres rémunérations	N/A	N/A
TOTAL	**N/A**	**N/A**
Laurent Lévy (Administrateur)[(3)]		
- jetons de présence	N/A	N/A
- autres rémunérations	N/A	N/A
TOTAL	**N/A**	**N/A**
François Lacoste (Administrateur)[(4)]		
- jetons de présence	N/A	N/A
- autres rémunérations	N/A	N/A
TOTAL	**N/A**	**N/A**
TOTAL GENERAL	**20 000**	**14 500**

(1) Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 28 avril 2015, a constaté la démission de Annette Hasenburg, Tilman Drueke et Lazlo Hegedüs de leurs mandats d'administrateur à effet le 28 avril 2015 ;

(2) Monsieur Vincent Gardès a été nommé administrateur par l'assemblée générale ordinaire des actionnaires lors de sa réunion du 28 avril 2015 ;

(3) Monsieur Laurent Lévy a été nommé administrateur par l'assemblée générale ordinaire des actionnaires lors de sa réunion du 28 avril 2015 ;

(4) Monsieur François Lacoste a été nommé administrateur par l'assemblée générale ordinaire des actionnaires lors de sa réunion du 28 avril 2015 ;

(5) L'assemblée générale des actionnaires lors de sa réunion du 19 juin 2013 a décidé d'allouer aux administrateurs de la Société, au titre de jetons de présence, un montant annuel global de 45 000 euros, pour l'exercice clos le 31 décembre 2013 et pour les exercices suivants jusqu'à décision contraire

(6) L'assemblée générale des actionnaires lors de sa réunion du 28 avril 2015 a décidé de porter aux administrateurs de la Société, au titre de jetons de présence, un montant annuel global de 60 000 euros, pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 et pour les exercicces suivants jusqu'à décision contraire.

Modalités de répartitions des jetons de présence

Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 15 mai 2013, a décidé de répartir entre ses membres les jetons de présence dus au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013, et les exercices suivants jusqu'à décision contraire, de la manière suivante :

- Jean-Yves Burel : 1 500 euros bruts par présence en séance ;
- Tilman Drueke : 1 000 euros bruts par présence en séance ou 500 euros bruts s'il assiste à la séance par téléphone ;
- Lazlo Hegedüs : 1 000 euros nets par présence en séance ou 500 euros nets s'il assiste à la séance par téléphone ;
- Annette Hasenburg : 1 000 euros nets par présence en séance ou 500 euros nets si elle assiste à la séance par téléphone ;
- Bernd von Polheim : 1 000 euros nets par présence en séance ou 500 euros nets s'il assiste à la séance par téléphone ;
- Truffle Capital représenté par le docteur Philippe Pouletty, n'est pas rémunéré pour ses fonctions.

Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 28 avril 2015, a décidé de répartir entre ses membres les jetons de présence dus au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015, et les exercices suivants jusqu'à décision contraire, de la manière suivante :

- 1 500 euros bruts pour chaque membre par présence en séance ou 500 euros bruts pour chaque membre s'il assiste à la séance par téléphone ;
- Truffle Capital représenté par le docteur Philippe Pouletty, n'est pas rémunéré pour ses fonctions.

Les administrateurs ne bénéficient d'aucun engagement particulier en matière de retraite, d'indemnité susceptible d'être due en raison de la cessation de fonctions ou d'indemnités de non concurrence.

Les informations du tableau n°4 relatif aux options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toute société du groupe chapitres 17.2.3 et 17.2.4 du présent document de référence relatifs aux « *Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BCE)* » et aux « *Caractéristiques des plans de BCE* ».

Tableau n° 5 - Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social				
Jean-Yves Burel (Président du Conseil d'administration)	N° et date du plan	Nombre d'options levées durant l'exercice	Prix d'exercice	Année d'attribution
Néant				
David Caumartin (Directeur Général)	N° et date du plan	Nombre d'options levées durant l'exercice	Prix d'exercice	Année d'attribution
Néant				

Tableau n°6 - Actions attribuées gratuitement à chaque dirigeant mandataire social						
Actions de performance attribuées durant l'exercice par l'émetteur et par toute société du Groupe	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Néant						

Tableau n° 7 - Actions attribuées gratuitement devenues disponibles durant l'exercice pour chaque dirigeant mandataire social				
Actions de performance devenues disponibles pour chaque mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles durant l'exercice	Condition d'acquisition	Année d'attribution
Néant				

Les informations du tableau n°8 relatif à l'historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions des mandataires sociaux figurent au chapitre 17.2 « Participation et options de souscription ou d'achat d'actions détenues par les membres des organes de direction et de surveillance ainsi que les salariés » du présent document de référence.

Les informations du tableau n°9 relatif aux options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers figurent aux chapitres 17.2.3 et 17.2.4 relatifs aux « *Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BCE)* » et aux « *Caractéristiques des plans de BCE* » du présent document de référence.

Tableau n°10 – Historique des attributions gratuites d'actions	
Information sur les actions attribuées gratuitement	
Date d'assemblée	Néant
Date du Conseil d'administration	
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	
Date d'acquisition des actions	
Date de fin de période de conservation	
Nombre d'actions souscrites	
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	
Actions attribuées gratuitement restantes en fin d'exercice	

15.1.3. Conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux

Le tableau ci-après apporte des précisions quant aux conditions de rémunérations et autres avantages consentis aux dirigeants mandataires sociaux :

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail	Régime de retraite supplémentaire	Indemnités ou avantage dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions	Indemnité relative à une clause de non concurrence
Jean-Yves BUREL Président du Conseil d'administration Date début mandat : 20 mai 2010 Date fin mandat : AG statuant en 2019 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	NON	NON	NON	NON
Stefano VAGLIANI[(1)] Directeur Général Date début mandat : 15 mai 2013 Date fin mandat : 30 septembre 2014	NON	OUI	NON	NON

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail	Régime de retraite supplémentaire	Indemnités ou avantage dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions	Indemnité relative à une clause de non concurrence
David CAUMARTIN[(2)] Directeur Général Date début mandat : 30 septembre 2014 Date fin mandat : AG statuant en 2018 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017	NON	OUI	NON	NON

(1) Le Conseil d'administration lors de sa réunion du 30 septembre 2014 a constaté la démission de Monsieur Stefano Vagliani de son mandat de Directeur Général ;

(2) Le Conseil d'administration lors de sa réunion du 30 septembre 2014 a décidé de nommer Monsieur David Caumartin en qualité de Directeur Général en remplacement de Monsieur Stefano Vagliani.

Le Directeur Général bénéficie du régime de retraite complémentaire obligatoire dont relèvent les cadres de la Société.

15.2. SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

Aucune somme n'a été provisionnée ou constatée par la Société aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'avantages au profit des mandataires sociaux de la Société.

15.3. BSA OU BCE ATTRIBUES AUX ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS

Le tableau suivant présente, à la date d'enregistrement du présent document de référence, l'ensemble des bons de souscriptions d'action (BSA) et bons de parts de créateur d'entreprise (BCE) émis par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux et dirigeants qu'ils soient ou non souscrits par les bénéficiaires :

Titulaires		BCE-2012-1	BCE-2013-3B	BCE-2015-1	BSA-2013-1B	BSA-2015-1
Jean-Yves BUREL	Président du Conseil d'administration	15 620				
Tilman DRUEKE	Administrateur				2 000	
Lazlo HEGEDUS	Administrateur				2 000	
Annette HASENBURG	Administrateur				1 500	
Bernd von POLHEIM	Administrateur				1 500	7 553 [(1)]
Vincent GARDES	Administrateur					7 553 [(1)]
Laurent LEVY	Administrateur					
François LACOSTE	Administrateur					
David CAUMARTIN	Directeur Général			113 000		

(1) La période de souscription des BSA-2015-1 était ouverte du 28 avril 2015 au 28 août 2015. Aucun BSA-2015-1 n'ayant été souscrit au 28 août 2015, ils sont donc caducs.

L'exercice de chaque BCE-2012-1, BCE-2013-3B et BSA-2013-3B donne droit à 4 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euro à la suite de la division de la valeur nominale des actions par 4 décidée par l'Assemblée Générale Mixte du 30 octobre 2013. Les caractéristiques de ces BCE et BSA sont détaillés au chapitre 17.2 du présent document de référence.

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

Le fonctionnement statutaire du Conseil d'administration et de la Direction Générale est détaillé au chapitre 21 du présent document de référence.

En outre, un administrateur indépendant peut être désigné à la condition qu'il n'entretienne aucune relation de quelque nature que ce soit avec la Société, son groupe ou sa direction, qui puisse compromettre l'exercice de sa liberté de jugement et qui respecte les critères d'indépendance du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites de MiddleNext de décembre 2009.

16.1. ECHEANCE DU MANDAT DES ADMINISTRATEURS ET DE LA DIRECTION GENERALE

16.1.1. Conseil d'administration

Prénom-Nom ou dénomination sociale	Date de 1ère nomination (sous forme de SAS)	Date de 1ère nomination (membre du Conseil d'administration sous forme de SA)	Date d'échéance du mandat
Jean-Yves Burel	-	20/05/2010	Assemblée Générale devant se tenir en 2019 sur les comptes de l'exercice clos en 2018
Truffle Capital, représentée par Dr. Philippe Pouletty	-	20/05/2010	Assemblée Générale devant se tenir en 2019 sur les comptes de l'exercice clos en 2018
Vincent Gardès	-	28/04/2015	Assemblée Générale devant se tenir en 2019 sur les comptes de l'exercice clos en 2018
Laurent Lévy	-	28/04/2015	Assemblée Générale devant se tenir en 2019 sur les comptes de l'exercice clos en 2018
François Lacoste	-	28/04/2015	Assemblée Générale devant se tenir en 2019 sur les comptes de l'exercice clos en 2018
Bernd von Polheim	-	20/12/2012	Assemblée Générale devant se tenir en 2018 sur les comptes de l'exercice clos en 2017
Pr. Tilman Drueke	06/11/2008	20/05/2010	28/04/2015
Pr. Lazlo Hegedüs	15/07/2009	20/05/2010	28/04/2015
Pr. Annette Hasenburg	-	20/12/2012	28/04/2015

16.1.2. Direction générale

Prénom-Nom ou dénomination sociale	Date de 1ère nomination (sous forme de SAS)	Date de 1ère nomination (sous forme de SA)	Date d'échéance du mandat
David Caumartin	-	30/09/2014	Assemblée Générale devant se tenir en 2018 sur les comptes de l'exercice clos en 2017
Stefano VAGLIANI	-	15/05/2013	30/09/2014

16.2. CONTRATS DE SERVICE LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE A LA SOCIETE

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société est liée par un contrat de prestations de services conclu avec la société Burel Burgundy Services dont son Président, Monsieur Jean-Yves Burel est également Président du Conseil d'administration de THERACLION. Cette société possède une expertise dans le domaine du business développement, du marketing et de la vente de dispositifs médicaux dans le monde.

Ce contrat de services est détaillé au chapitre 19.1 « Transactions avec les parties liées » du présent document de référence.

16.3. COMITES

Le règlement intérieur de la Société, prévoit que le Conseil d'administration peut constituer des comités dont il fixera la composition et les attributions et, le cas échéant, la rémunération de ses membres.

Les membres des comités ne sont pas obligatoirement choisis parmi les administrateurs. Le Conseil d'administration désigne au sein de chaque comité un président. Le Conseil peut également décider, à tout moment, de modifier la composition des comités.

Chaque comité se réunit sur convocation de son président, à son initiative ou à l'initiative du Directeur Général. Pour délibérer valablement, la moitié au moins des membres du comité doit être présente. Les décisions du comité sont adoptées à la majorité des membres assistant à la réunion, un membre ne pouvant se faire représenter.

Chaque comité a un rôle d'étude, d'analyse et de préparation de certaines délibérations du Conseil relevant de sa compétence. Il a également pour rôle d'étudier les sujets et/ou projets que le Conseil ou son président renvoient à son examen. Il n'a pas de pouvoir de décision. Il émet, dans son domaine de compétence, des propositions, des recommandations et avis selon le cas. Il a un pouvoir consultatif et agit sous l'autorité du Conseil d'administration dont il est l'émanation et à qui il rend compte.

Le président de comité, ou un membre du comité désigné à cet effet, devra rendre compte de ses travaux au Conseil d'administration.

Chaque comité peut décider d'inviter à ses réunions, en tant que de besoin, toute personne de la direction de la Société de son choix.

Les membres de chaque comité, ainsi que toute personne extérieure qui assisterait à une réunion sont tenus envers tout tiers au Conseil par une obligation de confidentialité à l'égard de toutes les informations communiquées au comité auquel ils participent.

16.3.1. Comité des nominations et des rémunérations

La Société s'est dotée d'un comité des nominations et des rémunérations dont les membres sont nommés par le Conseil d'administration.

A la date du présent document de référence, le comité des nominations et des rémunérations est composé de Messieurs Jean-Yves Burel et Vincent Gardes ainsi que la société Truffle Capital, représenté par Monsieur Philippe Pouletty, administrateurs. Monsieur David Caumartin, Directeur Général, est invité aux réunions du Comité des rémunérations.

Le Comité des rémunérations et des nominations a notamment pour mission de préparer les décisions du Conseil et de lui faire des recommandations dans les domaines suivants :

- la rémunération des membres du comité de direction : le Comité des rémunérations et des nominations est chargé, sur la base de critères définis avec le Directeur Général prenant en compte la performance de la Société par rapport aux objectifs fixés et la contribution personnelle des membres du comité de direction à la réalisation de ces objectifs, et par référence à la pratique générale de rémunération de groupes français ou étrangers équivalents, ou comparables de :

    - recommander annuellement au Conseil d'administration le niveau de rémunération fixe des membres du comité de direction ;
    - recommander le montant de la part variable de cette rémunération en fonction des performances réalisées ;
    - examiner les autres formes de rémunération et d'avantages en nature, y compris les outils de motivation et les avantages de retraite et de prévoyance ;

- la soumission de 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 d'administration et de ses sous-comités en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil d'administration et dans ses sous-comités ;
- la politique générale d'attribution des outils de motivation (BSPCE,…) proposée par le Directeur Général ;
- les éventuelles augmentations de capital réservées aux salariés ;
- la qualité d'indépendance de chacun des membres du Conseil d'administration, et la préparation de la procédure destinée à sélectionner les futurs membres du Conseil d'administration ainsi que l'évaluation des candidats envisagés ;
- l'évaluation de l'organisation et du fonctionnement du Conseil ;
- la composition des comités du Conseil d'administration ;
- la prévention des conflits d'intérêts au sein du Conseil d'administration ; et
- les projets de modifications significatives dans l'organisation de la direction de la Société.

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

16.3.2. Comité médical

La Société s'est dotée d'un Comité médical composé d'un maximum de 15 membres, nommés librement par le Conseil d'administration.

Les membres du comité médical sont chargés d'examiner des questions scientifiques particulières qui lui seraient soumises par le Conseil d'administration, de formuler des recommandations pour la détermination des grandes orientations de la Société et pour la définition de ses priorités dans le domaine de la R&D et des moyens permettant d'aboutir à la réalisation des objectifs ainsi définis.

A la date du présent document de référence, la composition du Comité médical n'a pas été arrêtée par le Conseil d'administration.

16.3.3. Collèges de censeurs

L'article 21 des statuts prévoit la faculté pour l'assemblée générale ordinaire des actionnaires de nommer, à sa discrétion, trois personnes, physiques ou morales, actionnaires ou non, pour un mandat d'une année expirant lors de l'Assemblée Générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leurs fonctions. Ce mandat est renouvelable sans limite.

Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du Conseil d'administration. Les censeurs exercent auprès de la Société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance.

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du Conseil d'administration au même titre que les administrateurs. Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas du droit de vote au Conseil d'administration.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun censeur n'a été nommé.

16.4. DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

La Société se réfère volontairement aux principes de gouvernement d'entreprise tels que définis par le code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites de Middlenext de décembre 2009 (ci-après le « **Code Middlenext** »).

La Société estime se conformer aux principes de gourvenement d'entreprise définis par le Code Middlenext dans la mesure où les principes édictés sont compatibles avec l'organisation, la taille et les moyens de la Société. Le tableau ci-dessous récapitule les recommandations du Code Middlenext adoptée par la Société.

Recommandations du Code Middlenext	Appiquée	En cours d'application	Ne sera pas appliquée	En cours de réflexion
I. Le pouvoir exécutif				
R1 : cumul contrat de travail et mandat social	X			
R2 : définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X			
R3 : indemnités de départ *				
R4 : régimes de retraites supplémentaires *				
R5 : stock-options et attributions gratuites *	X			

Recommandations du Code Middlenext	Appiquée	En cours d'application	Ne sera pas appliquée	En cours de réflexion
II. Le pouvoir de surveillance				
R6 : mise en place d'un règlement intérieur	X			
R7 : déontologie des membres du Conseil	X			
R8 : composition du membre du conseil, présence de membres indépendants	X			
R9 : choix des administrateurs	X			
R11 : information des membres du conseil	X			
R12 : mise en place de comités	X			
R13 : réunions du conseil et des comités	X			
R14 : rémunération des administrateurs	X			
R15 : mise en place d'une évaluation des travaux du conseil		X (en 2015)		

** La Société n'entend pas prévoir d'indemnité de départ ni de régime de retraite complémentaire pour ses dirigeants, ni attribuer gratuitement des actions. Si des stock-options ne sont pas émises, des BCE ont cependant été attribués et sont décrits aux chapitres 15, 17 et 21 du présent document de référence.*

16.4.1. Règlement intérieur

Le Conseil d'administration s'est doté d'un règlement intérieur, dont l'objet est d'arrêter ses règles de fonctionnement, de préciser ses attributions et de déterminer les droits et devoirs des administrateurs en complément des dispositions légales et statutaires applicables.

Le règlement intérieur prévoit notamment que le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées générales d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent. Dans ce cadre, le Conseil, approuve, préalablement à leur mise en œuvre les opérations significatives de la Société et notamment :

Les opérations d'investissement significatives :

- toute opération significative que la direction générale souhaiterait soumettre à l'approbation du Conseil ;
- les orientations stratégiques, économiques, sociales, financières et scientifiques de la Société ;
- l'octroi par la Société d'une licence sur ses actifs incorporels et la prise par la Société d'une licence sur des actifs incorporels appartenant à un tiers ;
- l'octroi d'un mandat de vente de la Société à un intermédiaire financier ;
- toute décision portant sur une offre secondaire.

16.4.2. Dissociation des mandats de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général

Le Conseil d'adminsitration lors de sa réunion du 15 mai 2013 a opté pour une dissociation des mandats de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général.

Le Directeur Général ne pourra décider les opérations visées ci-dessous sans décision préalable du Conseil d'administration statuant à la majorité qualifiée des deux tiers des administrateurs présents ou représentés ou réputés présents :

- nouvelle offre au public de titres de la société sur un marché financier, en application d'une délégation de pouvoir ou de compétence reçue par l'Assemblée Générale;
- conclusion d'un partenariat stratégique avec tout tiers ;
- cession de la majorité des actifs de la société (sous réserve de l'adoption des nouveaux statuts tels que détaillés au paragraphe 21.2 ci-après).

Pour une description détaillée des dispositions statutaires du fonctionnement du Conseil d'administration et de la Direction générale, il est renvoyé au paragraphe 21.2.2 « Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du Conseil d'administration et de la Direction générale ».

16.4.3. Administrateur indépendant

Conformément à la recommandation n° 8 « Composition du conseil – Présence de membres indépendants au sein du conseil » du Code Middlenext, les critères d'indépendance des administrateurs sont les suivants :

- ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société, ou d'une société de son groupe et ne pas l'avoir été au cours des trois années précédentes ;
- ne pas être client, fournisseur ou banquier significatif de la Société ou de son groupe, ou pour lequel la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité ;
- ne pas être actionnaire de référence de la Société ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ; et
- ne pas avoir été auditeur de la Société au cours de trois dernières années.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société dispose de trois administrateurs indépendants dont elle considère qu'ils répondent, depuis leur nomination, aux critères d'indépendance du Code Middlenext ci-dessus, à savoir : Messieurs Laurent Lévy, Vincent Gardès et Bernd von Polheim.

Les rémunérations allouées aux administrateurs de la Société sont décrites au chapitre 15 du présent document de référence.

16.4.4. Contrôle interne

La Société n'a pas l'obligation d'établir un rapport sur son contrôle interne prévue à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

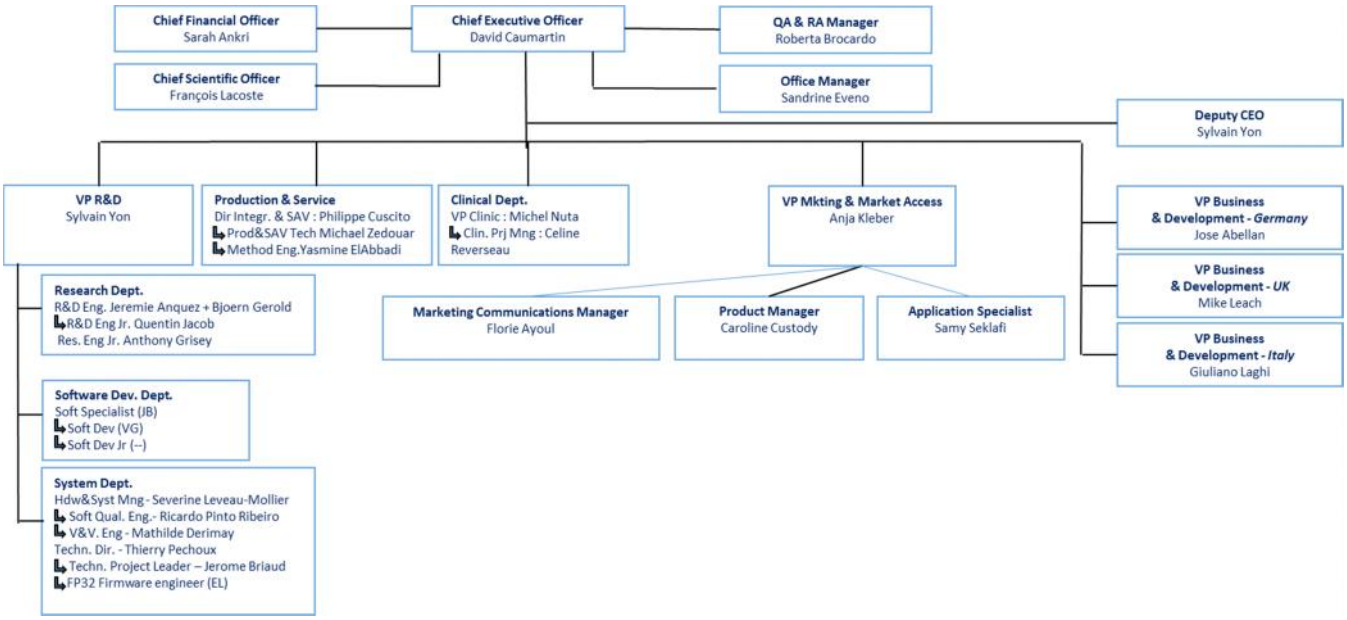
A la date du présent document de référence, la Société dispose néanmoins de procédures de contrôle interne, en particulier dans les domaines scientifique, comptable et financier, en vue de l'accomplissement de ses orientations stratégiques. Dans le cadre de son développement, la Société entend améliorer ses principes en matière de contrôle interne en s'inspirant notamment du Guide de mise en œuvre pour les valeurs moyennes et petites du cadre de référence du contrôle interne publié par l'AMF le 22 juillet 2010.

17. SALARIES

17.1. RESSOURCES HUMAINES

17.1.1. Organigramme fonctionnel

A la date d'enregistrement du présent document de référence, l'organigramme fonctionnel de la Société est le suivant :



17.1.2. Nombre et répartition des salariés

A la date d'enregistrement du présent document de référence, l'effectif de la Société est de 25 personnes.

- **Evolution des effectifs**

Evolution de l'effectif moyen sur la période	Au 31/12/2013	Au 31/12/2014
Cadres	14	19
Non Cadres	2	3
Total	**16**	**22**

Tous les salariés sont employés sous contrat de travail à durée indéterminée à temps plein, excepté un salarié qui est en contrat de travail à durée déterminée (contrat CIFFRE).

17.1.3. Politique de ressources humaines

La gestion des effectifs revêt une importance considérable pour la Société. En effet, cette dernière doit pouvoir disposer de collaborateurs qualifiés présentant de fortes compétences, l'activité de THERACLION reposant effectivement en partie sur la qualité et l'efficacité de ses collaborateurs.

La Société estime avoir un bon relationnel avec son personnel.

La Société applique les Conventions Collectives Nationales des « *Industries Métallurgiques : ouvriers, employés, techniciens et agents de maîtrise* » et des « *Industries Métallurgiques : ingénieurs et cadres* ».

Il n'existe pas d'accords d'entreprise en dehors du règlement intérieur.

Les contrats de travail types ne comportent pas de clauses relatives à la rupture du contrat de travail ou à une obligation de non concurrence et de non sollicitation.

En ce qui concerne la politique de rémunération, les cadres de la Société bénéficient, en plus de leur salaire de base, d'un bonus annuel potentiel reposant sur l'atteinte d'objectifs quantitatifs et qualitatifs préalablement définis par le Conseil d'administration de la Société et d'objectifs individuels préalablement définis avec le responsable hiérarchique. Le montant de ce bonus est limité à un certain pourcentage du salaire annuel brut (allant de 15% à 40% du salaire annuel brut selon les salariés ou dirigeants concernés).

La durée du travail dans l'entreprise est de 35 heures pour les non cadres et sur la base d'un forfait de 218 jours de travail par an pour les cadres.

17.2. PARTICIPATION ET OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS DETENUES PAR LES MEMBRES DES ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE AINSI QUE LES SALARIES

La participation des mandataires sociaux au capital social de la Société à la date d'enregistrement du présent document de référence est décrite au chapitre 14.1.6 du présent document de référence.

A la date d'enregistrement du présent document de référence et à la connaissance de la Société, la participation au capital social des salariés s'élève à 1,38 %.

17.2.1. Bons de souscription d'actions (BSA)

Le tableau ci-dessous récapitule, à la date du présent document de référence, l'ensemble des BSA émis par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux.

	BSA-2013-1B [(1)]	**BSA-2015-1** [(2)]
Tilman Drueke	2 000	
Lazlo Hegedüs	2 000	
Annette Hasenburg	1 500	
Bernd von Polheim	1 500	
Jean-Yves Burel		
Vincent Gardès		7 553
Laurent Levy		7 553
François Lacoste		
TOTAL	**7 000**	**15 106**

(1) L'exercice de chaque BSA-2013-1B, donne droit à 4 actions nouvelles THERACLION, à la suite de la division de la valeur nominale des actions par 4 décidée par l'Assemblée Générale Mixte du 30 octobre 2013.

(2) La période de souscription des BSA-2015-1 était ouverte du 28 avril 2015 au 28 août 2015. Aucun BSA-2015-1 n'ayant été souscrit au 28 août 2015, ils sont donc caducs.

17.2.2. Caractéristiques des plans de BSA

Le tableau ci-dessous récapitule les modalités des différents plans de BSA dont la liste des bénéficiaires figure au paragraphe 17.2.1 ci-dessus :

	BSA 2013-1B	BSA 2015-1
Date de l'Assemblée Générale ou du Conseil d'administration ayant attribué le plan	Conseil d'administration du 14 octobre 2013 sur délégation de compétence de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 30 septembre 2013	Conseil d'administration du 28 avril 2015 sur délégation de compétence de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 28 avril 2015
Nombre de BSA émis	7 000	15.106
Nombre d'actions total pouvant être souscrites	28 000(1)	15.106
Point de départ d'exercice des bons	En fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)	25 avril 2017 et en fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)
Nombre de BSA souscrits	7 000	0 (2)
Prix de souscription du bon	1,56 €	1,12 €
Date d'expiration	14/10/2023	28/04/2025
Modalités d'exercice du Bon	A hauteur de 50 % des BSA-2013-1B, par période mensuelle complète, et pour la première fois à compter du 1er avril 2014, à hauteur d'un nombre X de BSA-2013-1B calculé selon la règle suivante : X = 50 % des BSA-2013-1B multiplié par (nombre de mois écoulés à compter de la date de nomination de chacun des bénéficiaires en qualité d'administrateur / 48) A hauteur de 50 % des BSA-2013-1B, en cas (i) d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché organisé en France ou, d'une manière générale, sur toute bourse de valeurs en France ou à l'étranger, à travers une cession des actions au public et/ ou une augmentation de capital (l'IPO) ou (ii) de cession de l'intégralité des titres et/ou des actifs de la Société à un tiers (la Cession industrielle), réalisée l'une ou l'autre au plus tard le 30 juin 2014, telle que constatée par le Conseil d'administration	A hauteur d'un nombre X de BSA avec X = BSA-2015-1 attribués au bénéficiaire multiplié par le nombre de mois de présence continue à compter du premier jour d'une année suivant le début du mandat social du bénéficiaire /36
Prix d'exercice	3,9 € par action soit 15,60 € par bon	10,02 €
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence	0	0
Nombre de bons annulés ou caducs	0	0
Solde des BSA susceptibles d'être exercés à la date du présent document de référence	7 000	0
Nombre actions susceptibles d'être émises suivant exercices des BSA restant en circulation à la date du présent document de référence	28 000	0

~~(2)~~(1) *Compte tenu de la division de la valeur nominale par 4 décidée par l'assemblée générale Mixte du 30 octobre 2013.*

~~(3)~~(2) *La période de souscription des BSA-2015-1 était ouverte du 28 avril 2015 au 28 août 2015. Aucun BSA-2015-1 n'ayant été souscrit au 28 août 2015, ils sont donc caducs.*

17.2.3. Bons de souscription de parts de Créateurs d'Entreprise (BCE)

Le tableau suivant présente à la date d'enregistrement du présent document de référence, l'ensemble des bons de créateur d'entreprise (BCE) émis par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux et salariés n'ayant pas quitté la Société.

Le nombre de BCE attribués à chacun des mandataires sociaux ou salariés résulte de décisions de l'organe social compétent de la Société.

Titulaires		**BCE-2009-2**	**BCE-2012-1**	**BCE-2013-1B**	**BCE-2013-2B**	**BCE-2015-1**
Jean-Yves Burel	Président du Conseil d'administration		15 620			
David Caumartin	Directeur Général					113 000
Sylvain Yon	Salarié	4 299		3 500		32 000
Roberta Brocardo	Salarié	1 041		1 000		
Thierry Pechoux	Salarié			2 000		
Jérémie Anquez	Salarié			1 000		
Michel Nuta	Salarié				3 500	32 000
Anja Kleber	Salarié					32 000
Michael Leach	Salarié					32 000
Sarah Ankri	Salarié					32 000
Philippe Cuscito	Salarié					18 000
TOTAL		**5 340**	**15 620**	**7 500**	**3 500**	**323 000**

L'exercice de chaque BCE-2012-1, BCE-2009-2, BCE-2013-1B ou BCE-2013-2B, donne droit à 4 actions nouvelles THERACLION à la suite de la division du nominal des actions par 4 décidée par l'Assemblée Générale Mixte du 30 octobre 2013.

17.2.4. Caractéristiques des plans de BCE

Le tableau ci-dessous récapitule les modalités des différents plans de BCE dont la liste des bénéficiaires figure au paragraphe 17.2.3 ci-dessus :

	BCE 2009-2	BCE 2012-1	BCE 2013-1B	BCE 2013-2B	BCE 2015-1
Date de l'Assemblée Générale ou du Conseil d'administration ayant attribué le plan	Conseil d'administration du 15 juillet 2009 sur délégation de l'assemblée générale du 15 juillet 2009	Assemblée générale extraordinaire du 17 février 2012	Conseil d'administration du 14 octobre 2013 sur délégation de compétence de l'assemblée générale du 30 septembre 2013	Conseil d'administration du 14 octobre 2013 sur délégation de compétence de l'assemblée générale du 30 septembre 2013	Conseil d'administration du 28 avril 2015 sur délégation de compétence de l'assemblée générale du 28 avril 2015
Nombre de BCE émis	9 639	15 620	10 000	3 500	323 000
Nombre d'actions total pouvant être souscrites	38 556[(1)]	62 480[(1)]	34 000[(1)]	14 000[(1)]	323 000
Point de départ d'exercice des bons	En fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)	En fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)	En fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)	En fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)	28 avril 2017 et en fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)
Nombre de BCE souscrits	9 639	15 620	10 000	3 500	323 000
Prix de souscription du bon	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Date d'expiration	15/07/2019	17/02/2022	14/10/2023	14/10/2023	28/04/2025
Modalités d'exercice du Bon	50% des BCE-2009-2 détenus par le bénéficiaire pourront être exercés par période mensuelle complète à hauteur d'un nombre X de BCE-2009-2 calculé selon la règle suivante et pour la première fois, à compter du premier anniversaire de la date d'entrée dans la Société du bénéficiaire : X= (50% des BCE détenus par le bénéficiaire) * (Nombre de mois écoulés depuis la date d'entrée dans la Société du bénéficiaire / 48) -50% des BCE-2009-2 détenus par le bénéficiaire seront susceptibles d'être exercés selon des critères de réalisation d'objectifs cliniques, financiers, réglementaires ou industriels préalablement fixés et évalués par le Conseil d'administration	A hauteur de 7.810 BCE-2012-1, par période mensuelle complète, et pour la première fois à compter du 1er janvier 2013, à hauteur d'un nombre X de BCE-2012-1 calculé selon la règle suivante : X = 7.810 multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 1er octobre 2011 / 24) A hauteur de 7.810 BCE-2012-1, (i) en cas d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché organisé en France ou, d'une manière générale, sur toute bourse de valeurs en France ou à l'étranger, à travers une cession des actions au public et/ ou une augmentation de capital, (l'«Introduction en bourse»), représentant une levée de fonds d'au moins 8 millions d'Euros, hors participation des fonds d'investissement représentés par la société Truffle Capital, et à l'issue d'une période de dix-huit (18) mois à compter de la date de la première cotation des actions de la Société sur ledit marché, ou (ii) en cas de cession de l'intégralité des titres et/ou des actifs de la Société à un tiers (la «Cession industrielle»), réalisée l'une ou l'autre au plus tard le 30 juin 2014, telle que constatée par le Conseil d'administration.	A hauteur de 50 % des Bons, (i) en cas d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché organisé en France ou, d'une manière générale, sur toute bourse de valeurs en France ou à l'étranger, à travers une cession des actions au public et/ ou une augmentation de capital, (l'«Introduction en bourse»), représentant une levée de fonds d'au moins 8 millions d'Euros, hors participation des fonds d'investissement représentés par la société Truffle Capital, et à l'issue d'une période de dix-huit (18) mois à compter de la date de la première cotation des actions de la Société sur ledit marché, ou (ii) en cas de cession de l'intégralité des titres et/ou des actifs de la Société à un tiers (la «Cession industrielle»), réalisée l'une ou l'autre au plus tard le 30 juin 2014,, telle que constatée par le Conseil d'administration. A hauteur de 50 % des BCE-2013-1B, à partir du 1er avril 2014 et la réalisation d'objectifs cliniques, financiers, réglementaires, commerciaux ou industriels préalablement fixés et souverainement évalués par le Conseil d'administration.	A hauteur de 50 % des BCE-2013-2B, par période mensuelle complète, et pour la première fois à compter du 1er avril 2014, à hauteur d'un nombre X de BCE-2013-2B calculé selon la règle suivante : X = 50 % des BCE-2013-2B multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 1er janvier 2013 / 48) A hauteur de 50 % des BCE-2013-2B, à partir du 1er avril 2014 et la réalisation d'objectifs cliniques, financiers, réglementaires, commerciaux ou industriels préalablement fixés et souverainement évalués par le Conseil d'administration.	A hauteur de 50% des BCE-2015-1 attribués au Bénéficiaire au titre de la présence continue du Bénéficiaire concerné au sein de la Société dans les conditions suivantes : - A hauteur de 12,50% des BCE-2015-1 attribués au Bénéficiaire en cas de présence continue du Bénéficiaire concerné depuis la Date d'Attribution jusqu'au 31 décembre 2015 ; - A hauteur d'un nombre X de BCE-2015-1 attribués au Bénéficiaire calculé ainsi : X = 37,50% des BCE-2015-1 multiplié par (nombre de mois de présence continue du Bénéficiaire au sein de la Société écoulés entre le 1er janvier 2016 et le 1er janvier 2019 / 36) A hauteur de 50% des BCE-2015-1 attribués au Bénéficiaire à partir du 1er janvier 2018 en cas de réalisation des Objectifs des BCE-2015-1 par le Bénéficiaire concerné, appréciée souverainement par le conseil d'administration
Prix d'exercice	3,9 € par action soit 15,60 € par bon	3,9€ par action soit 15,60 € par bon	3,9 € par action soit 15,60 € par bon	3,9 € par action soit 15,60 € par bon	10,02 €
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence	17 196	0	0	0	0
Nombre de bons annulés ou caducs	0	0	5 750	0	0
Solde des BCE susceptibles d'être exercés à la date du présent document de référence	5 340	7 810	4 250	3 500	323 000
Nombre actions susceptibles d'être émises suivant exercices des BCE restant en circulation à la date du présent document de référence	21 360	31 240	17 000	14 000	323 000

(1) Compte tenu de la division de la valeur nominale par 4 décidée par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 30 octobre 2013.

17.3. INTERESSEMENT ET PARTICIPATIONS DU PERSONNEL

La Société n'a mis en place aucun contrat d'intéressement ou de participation des salariés à la date d'enregistrement du présent document de référence.

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1. REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

18.1.1. Répartition actuelle du capital et des droits de vote

Le tableau ci-dessous indique la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 15 juillet 2015.

Actionnaires	Nombre d'actions	% de capital	Nombre de droits de vote(1)	% de droits de vote
FCPR TRUFFLE VENTURE	530 112	12,37%	1 060 224	15,04%
FCPI EUROPE INNOVATION 2003	198 387	4,63	398 708	5,63%
FCPI EUROPE INNOVATION 2004	196 032	4,58%	392 064	5,56%
FCPI EUROPE INNOVATION 2006	221 480	5,17%	442 960	6,28%
FCPR TRUFFLE CAPITAL II	500 510	11,68%	969 986	13,76%
FCPI FORTUNE	96 600	2,25%	193 200	2,74%
FCPI TRUFFLE FORTUNE 5	84 450	1,97%	84 450	1,20%
FCPI TRUFFLE FORTUNE 6	51 058	1,19%	51 058	0,72%
FCPI INNOVATION PLURIEL	39 128	0,91%	78 256	1,11%
FCPI UFF INNOVATION 7	292 025	6,82%	525 429	7,45%
FCPI UFF INNOVATION 8	179 488	4,19%	358 976	5,09%
FCPI UFF INNOVATION 10	199 689	4,66%	385 585	5,47%
FCPI UFF INNOVATION 14	143 985	3,36%	143 985	2,04%
FCPI UFF INNOVATION 15	71 724	1,67%	71 724	1,02%
FCPI UFF INNOVATION 16	68 792	1,61%	68 792	0,98%
FCPI UFF INNOVATION 17	36 442	0,85%	36 442	0,52%
Sous-total fonds gérés par Truffle Capital	***2 902 902***	***67,93%***	***5 259 905***	***74,59%***
G1J Ile de France	74 910	1,75%	138 742	1,97%
Mandataires sociaux et salariés (2)	264 123	6,17%	467 323	6,63%
Autres actionnaires au nominatif	167 911	3,92%	334 707	4,75%
Actions propres	16 368	0,38%	-	-
Autres	446 439	10,42%	446 439	6,33%
TOTAL	**4 283 941**	**100,00%**	**7 051 404**	**100,00%**

(1) Les actions inscrites au nominatif depuis au moins deux ans ont un droit de vote double conformémenet à l'article 13 des statuts, le droit de vote double des actions de la Société est décrit au chapitre 18.3 du présent document de référence ;

(2) La participation des mandataires sociaux est décrite au chapitre 14.1.6 du présent document de référence.

Il est précisé que le pacte signé entre les actionnaires historiques de la Société le 27 avril 2005 et ayant fait l'objet d'un avenant n°1 en date du 20 avril 2006 ainsi que d'un avenant n°2 en date du 6 novembre 2008 a été résilié à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext.

- **Truffle Capital :**

Fondée en 2001 à Paris, Truffle Capital est un acteur européen reconnu du capital investissement, qui investit et se consacre au développement de PME innovantes et à la construction de leaders technologiques dans les domaines des Sciences de la Vie, des Technologies de l'Information et de l'Energie.

Fort de 550 millions d'euros gérés dans le cadre de « Fonds Communs de Placements à Risques » (FCPR) ou de « Fonds Commun de Placement dans l'Innovation » (FCPI), Truffle Capital est dirigée par une équipe de quatre partenaires aux expériences entrepreneuriales et d'investissements réussies, tant en Europe qu'en Amérique du Nord.

Truffle Capital gère ainsi :

- deux fonds institutionnels : Truffle Venture FCPR (lancé en 2003) et Truffle Capital II (lancé en 2008) ;
- des fonds à destination des particuliers : Europe Innovation 2003 FCPI, Europe Innovation 2004 FCPI, Europe Innovation 2006 FCPI, UFF Innovation 5 FCPI, UFF Innovation 7 FCPI, UFF Innovation 8 FCPI, UFF Innovation 10 FCPI, UFF Innovation 12 FCPI, UFF Innovation 14 FCPI, UFF Innovation 15 FCPI, UFF Innovation 16 FCPI, Fortune FCPI, Fortune 2 FCPI, Fortune 3 FCPI, Fortune 4 FCPI, Fortune 5 FCPI et Innovation Pluriel FCPI.

Truffle Capital agit souvent en chef de file, en tant qu'investisseur unique ou majoritaire, et finance en particulier des « *spin-offs* » technologiques de grands groupes industriels, d'instituts de recherche technologiques et d'universités, mais aussi des jeunes pousses. Truffle Capital est soucieux de l'investissement socialement responsable par la nature de ses secteurs d'investissement, notamment la santé et les économies d'énergie.

L'unicité de l'équipe de Truffle Capital, des « entrepreneurs investisseurs », réside dans sa capacité à identifier les innovations qui répondent à des marchés nouveaux ; à promouvoir de l'opérationnel et des innovations de rupture, au-delà du simple financement, avec l'objectif de construire et de développer des sociétés technologiques à forte valeur potentielle, leaders potentiels de demain.

A la connaissance de la Société, Truffle Capital est actionnaire de THERACLION au travers de quatorze fonds : Truffle Venture FCPR, Truffle Capital II FCPR, Europe Innovation 2003 FCPI, Europe Innovation 2004 FCPI, Europe Innovation 2006 FCPI, Fortune FCPI, FCPI Truffle Fortune 5, Innovation Pluriel FCPI, UFF Innovation 7 FCPI, UFF Innovation 8 FCPI, UFF Innovation 10 FCPI, UFF Innovation 14 FCPI, UFF Innovation 15 FCPI, UFF Innovation 16 FCPI.

18.1.2. Evolution de la répartition du capital et des droits de vote

Le tableau ci-dessous indique l'évolution de la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 31 décembre 2014, 31 décembre 2013 et 31 décembre 2012:

Actionnaires	Au 31/12/2014				Au 31/12/2013					Au 31/12/2012				
	Nb d'actions (capital non dilué)	Nb de droits de vote	% du capital	% des droits de vote	Nb d'actions (capital non dilué)		Nb de droits de vote	% du capital	% des droits de vote	Nb d'actions (capital non dilué)		Nb de droits de vote	% du capital	% des droits de vote
					Cat. A[(1)]	Cat. C[(2)]				Cat. A[(1)]	Cat. C[(2)]			
Fonds gérés par Truffle Capital	2 888 700	5 305 001	76,49%	80,26%	0	2 419 596	4 473 808	84,78%	84,55%	0	604 899	1 003 003	84,78%	83,07%
G1J Ile de France	74 910	138 742	1,98%	2,10%	12 552	51 280	76 384	2,24%	1,44%	3 138	12 820	19 096	2,24%	1,58%
François LACOSTE	203 200	406 400	5,38%	6,15%	203 200	0	406 400	7,12%	7,68%	50 800	0	101 599	7,12%	8,41%
Jean-Louis HERVY	18 400	36 800	0,49%	0,56%	18 400	0	36 800	0,64%	0,70%	4 600	0	9 200	0,64%	0,76%
Guillaume-Olivier DORE	9 200	18 400	0,24%	0,28%	9 200	0	18 400	0,32%	0,35%	2 300	0	4 600	0,32%	0,38%
Annie-Claude BENICHOU	9 200	18 400	0,24%	0,28%	9 200	0	18 400	0,32%	0,35%	2 300	0	4 600	0,32%	0,38%
Gérard HASCOET	36 800	73 600	0,97%	1,11%	36 800	0	73 600	1,29%	1,39%	9 200	0	18 400	1,29%	1,52%
Olivier ESNAULT	29 600	59 200	0,78%	0,90%	29 600	0	59 200	1,04%	1,12%	7 400	0	14 800	1,04%	1,23%
Indivision Famille LEBON	63 896	127 092	1,69%	1,92%	63 896	0	127 792	2,24%	2,42%	15 974	0	31 948	2,24%	2,65%
Julie GOUGNE	400	800	0,01%	0,01%	400	0	800	0,01%	0,02%	100	0	200	0,01%	0,02%
Autres investisseurs particuliers nominatif	1 085	1 085	0,03%	0,02%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Actions propres	17 024	0	0,45%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Public	424 088	424 088	11,23%	6,42%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	**3 776 503**	**6 609 608**	**100%**	**100%**	**383 248**	**2 470 876**	**5 291 584**	**100%**	**100%**	**95 812**	**617 719**	**1 207 446**	**100%**	**100%**

(1) Les actions de catégorie A sont des actions ordinaires ;

(2) Les actions de catégorie C sont des actions de préférence qui ont été transformées en actions ordinaires selon une parité de une pour une.

18.1.3. Etat récapitulatif des opérations des mandataires sociaux sur les titres

Le tableau ci-dessous présente de manière synthétique les opérations réalisées, au cours de l'année 2014 et depuis le début de l'année 2015, 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. Les déclarations relatives à ces opérations sont disponibles sur le site Internet de la Société à la rubrique Investisseurs.

Nom et fonctions	Acquisition	Souscription	Cession	Echange
Année 2014				
TRUFFLE CAPITAL Administrateur	-	-	33 868,29 €	-
Année 2015				
TRUFFLE CAPITAL Administrateur	-	700 000,00 €	52 368,44 €	-
Jean-Yves BUREL Président du Conseil d'administration	15 004,60 €	-	-	-
David CAUMARTIN Directeur Général	125 003,84 €	-	-	-
Vincent GARDES Administrateur	10 001,34 €	-	-	-

18.2. DROITS DE VOTE

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité de capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix au moins.

Cependant, en application de l'article 13 des statuts et conformément aux dispositions du Code de commerce, toutes les actions entièrement libérées (pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire) bénéficient, d'un droit de vote double de celui conféré aux autres actions eu égard à la quotité de capital social qu'elles représentent.

Au 31 décembre 2014, les actionnaires suivants bénéficient de droits de vote double.

Actionnaires	Actions à Droit de vote double
Fonds gérés par Truffle Capital	**2 416 301**
G1J Ile de France	74 910
Monsieur François LACOSTE	203 200
Monsieur Jean-Louis HERVY	18 400
Monsieur Guillaume Olivier DORE	9 200
Madame Annie Claude BENICHOU	9 200
Monsieur Gérard HASCOET	36 800
Monsieur Olivier ESNAULT	29 600
Indivision Famille LEBON	63 196
Madame Julie GOUGNE	400
TOTAL	**2 861 207**

18.3. DECLARATION RELATIVE AU CONTROLE DE LA SOCIETE

A la date d'enregistrement du présent document de référence et à la connaissance de la Société, les fonds Truffle Venture FCPR, Truffle Capital II FCPR, Europe Innovation 2003 FCPI, Europe Innovation 2004 FCPI, Europe Innovation 2006 FCPI, Fortune FCPI, FCPI Truffle Fortune 5, Innovation Pluriel FCPI, UFF Innovation 7 FCPI, UFF Innovation 8 FCPI, UFF Innovation 10 FCPI , UFF Innovation 14 FCPI, UFF Innovation 15 FCPI, et UFF Innovation 16 FCPI gérés par leur société de gestion Truffle Capital détiennent 76,26% du capital et 80,11% des droits de vote. Le détail de la participation de Truflle Capital est décrit au chapitre 18.1.1 du présent document de référence.

Bien qu'étant majoritaire dans le cas de THERACLION, Truffle Capital ne dispose que d'un seul siège au sein du Conseil d'Administration sur un total de six (dont trois membres indépendants). Cette répartition vise à garantir que le contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

Il est par ailleurs précisé que Truffle Capital dispose de la majorité absolue en assemblée générale tant pour les décisions ordinaires que pour les décisions extraordinaires.

18.4. ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE

A la date d'enregistrement du présent document de référence, et à la connaissance de la Société, il n'existe pas d'accord entre actionnaires pouvant entraîner un changement de contrôle de la Société.

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

19.1. TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES

- ***Contrat de consultant conclu entre THERACLION et la Société BUREL BURGUNDY SERVICES :***

La Société, sous sa forme de société par actions simplifiée, a conclu le 6 mai 2010 un contrat de consultant avec la société Burel Burgundy Services, société par actions simplifiée au capital de 10 000 euros, ayant son siège social Grand Rue, 21320 Mont Saint Jean, immatriculée au RCS de Dijon sous le numéro 528 719 685, représentée par Monsieur Jean-Yves Burel, son Président.

Aux termes de ce contrat, la société Burel Burgundy Services s'engage à fournir à THERACLION des prestations de consultance en matière de :

- collaboration à la stratégie et à la mise en place et exécution des plans tactiques ;
- participation à des réunions stratégiques organisées par, ou à la demande de THERACLION.

En contrepartie des prestations fournies par la société Burel Burgundy Services, cette dernière sera rémunérée sur une base de 2 000 euros HT par jour de consultance.

Conformément à ce contrat, la Société a versé à la société Burel Burgundy Services au titre de cette convention, un montant global de 190 965 euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014 et 233 555 euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Cette convention a été approuvée par l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires en date du 19 juin 2013.

Une partie des prestations de la société Burel Burgundy Services (« BBS ») concerne la stratégie financière avec notamment des travaux i) d'identification d'industriels susceptibles d'investir dans la Société, ii) recherche de nouveaux investisseurs, iii) d'accompagnement dans une introduction de la Société sur le marché boursier. Suite à l'introduction en bourse réalisée fin avril 2014, les prestations de la société BBS se sont poursuivies mais ont été significativement réduite (de l'ordre de moitié à partir du second semestre 2014). La société BBS continuerait toutefois d'accompagner la société dans sa stratégie de remboursement et dans sa stratégie clinique et marketing en fonction des besoins de la Société sur ces sujets.

19.2. RAPPORTS SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2012, 2013 ET 2014

19.2.1. Rapports spéciaux du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre des exercices clos le 31 décembre 2012 et le 31 décembre 2013

Conformément à l'article 28 du règlement (CE) n° 809/2004 du 29 avril 2004, ces informations sont incorporées au présent document de référence par référence comme suit :

- le rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2012 figure dans le document de base enregistré le 20 mars 2014 sous le numéro I.14-010 en pages 143 et 144 ;
- le rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013 figure dans le document de base enregistré le 20 mars 2014 sous le numéro I.14-010 en pages 144 et 145 ;

Le lecteur est invité à se reporter à ses informations.

19.2.2. Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014

« Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaire 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. 225-31 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. 225-31 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. 225-38 du Code de commerce.

Conventions déjà approuvées par l'assemblée générale

En application de l'article R. 225-30 du Code de commerce, nous avons été informé que l'exécution de la convention suivante, déjà approuvée par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Avec M. Jean-Yves Burel, président-directeur général de votre société

Nature et objet

Votre société a conclu le 6 mai 2010, antérieurement à sa transformation, constituée sous la forme d'une société par actions simplifiée en société anonyme, un contrat de consultant avec la société Burel Burgundy Services, société par actions simplifiée au capital de € 10.000, ayant son siège social Grand Rue, 21320 Mont-Saint-Jean, immatriculée au RCS de Dijon sous le numéro 528 719 685 et représentée par M. Jean-Yves Burel, son président.

Modalités

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014, votre société a versé à la société Burel Burgundy Services au titre de cette convention un montant global de € 190.965.

Paris-La Défense, le 19 mars 2015

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG et Autres

Cédric Garcia »

20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

20.1. INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES

20.1.1. Comptes annuels clos au 31 décembre 2012 et au 31 décembre 2013

Conformément à l'article 28 du règlement (CE) n° 809/2004 du 29 avril 2004, ces informations sont incorporées au présent document de référence par référence comme suit :

- 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 base enregistré le 20 mars 2014 sous le numéro I.14-010 en page 170 et suivantes ainsi qu'en page 169 dudit document de base ;
- les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2013 et le rapport établi par les contrôleurs légaux figurent dans le document de document de base enregistré le 20 mars 2014 sous le numéro I.14-010 en page 148 et suivantes ainsi qu'en pages 146 et 147 dudit document de base.

Le lecteur est invité à se reporter à ses informations.

20.1.2. Comptes annuels clos au 31 décembre 2014

20.1.2.1. Rapport du Commissaire aux comptes sur les comptes annuels

« Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2014, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Theraclion, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes annuels

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 annuels 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 annuels. 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 annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 2 de l'annexe « Principes, règles et méthodes comptables » relative aux conditions d'application du principe de continuité d'exploitation.

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 vous informons que les appréciations auxquelles nous avons procédé ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués, sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues et sur la présentation d'ensemble des comptes.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

III. Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Paris-La Défense, le 19 mars 2015

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG et Autres
Cédric Garcia »

20.1.2.2. Comptes annuels clos au 31 décembre 2014

BILAN ACTIF

	Brut	Amortissements Dépréciations	Net au 31/12/14	Net au 31/12/13
ACTIF				
CAPITAL SOUSCRIT NON APPELE				
Immobilisations incorporelles				
Frais d'établissement				
Frais de recherche et de développement	1 047 532	919 402	128 129	219 608
Concessions, brevets et droits assimilés	959 184	221 839	737 344	658 250
Fonds commercial				
Autres immobilisations incorporelles				66 152
Immobilisations corporelles				
Terrains				
Constructions				
Installations techniques, matériel et outillage	640 176	388 226	251 950	169 757
Autres immobilisations corporelles	181 557	80 683	100 874	97 002
Immob. en cours / Avances & acomptes	2 213		2 213	
Immobilisations financières				
Participations et créances rattachées				
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières	211 481	5 669	205 812	24 675
TOTAL ACTIF IMMOBILISE	**3 042 142**	**1 615 820**	**1 426 322**	**1 235 444**
Stocks				
Matières premières et autres approv.				
En cours de production de biens				
En cours de production de services				
Produits intermédiaires et finis				
Marchandises	1 297 916		1 297 916	600 839
Créances				
Clients et comptes rattachés	345 120		345 120	4 000
Fournisseurs débiteurs	84		84	258
Personnel	3 289		3 289	4 000
Etat, Impôts sur les bénéfices	587 848		587 848	381 021
Etat, Taxes sur le chiffre d'affaires	176 131		176 131	186 736
Autres créances	3 500		3 500	3 500
Divers				
Avances et acomptes versés sur commandes	100 188		100 188	70 020
Valeurs mobilières de placement	1 532 201		1 532 201	31 098
Disponibilités	2 739 883		2 739 883	376 596
Charges constatées d'avance	71 784		71 784	51 337
TOTAL ACTIF CIRCULANT	**6 857 945**		**6 857 945**	**1 709 405**
Charges à répartir sur plusieurs exercices				
Prime de remboursement des obligations				
Ecarts de conversion - Actif				
COMPTES DE REGULARISATION				
TOTAL ACTIF	**9 900 087**	**1 615 820**	**8 284 268**	**2 944 849**

BILAN PASSIF

	Net au 31/12/14	Net au 31/12/13
PASSIF		
Capital social ou individuel	188 825	142 706
Primes d'émission, de fusion, d'apport, ...	22 479 064	11 314 933
Ecarts de réévaluation		
Réserve légale		
Réserves statutaires ou contractuelles		
Réserves réglementées		
Autres réserves		
Report à nouveau	-15 259 933	-11 149 124
Résultat de l'exercice	***-4 622 560***	***-4 110 809***
Subventions d'investissement		
Provisions réglementées		
TOTAL CAPITAUX PROPRES	**2 785 395**	**-3 802 294**
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées		
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES		
Provisions pour risques		
Provisions pour charges		
TOTAL PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES		
Emprunts obligataires convertibles		1 400 000
Autres emprunts obligataires		35 000
Emprunts		
Découverts et concours bancaires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédits		
Emprunts et dettes financières diverses	3 955 042	3 024 705
Emprunts et dettes financières diverses - Associés		1 117 267
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	825 360	367 446
Personnel	*368 026*	*280 922*
Organismes sociaux	*315 928*	*232 704*
Etat, Impôts sur les bénéfices		
Etat, Taxes sur le chiffre d'affaires		
Etat, Obligations cautionnées		
Autres dettes fiscales et sociales	*34 516*	*19 608*
Dettes fiscales et sociales	718 470	533 234
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes		
Produits constatés d'avance		269 492
TOTAL DETTES	**5 498 872**	**6 747 143**
Ecarts de conversion - Passif		
TOTAL PASSIF	**8 284 268**	**2 944 849**

COMPTE DE RESULTAT

	du 01/01/14 au 31/12/14 12 mois	du 01/01/13 au 31/12/13 12 mois	Simple : Variation en valeur
PRODUITS			
Ventes de marchandises	799 689	14 500	785 189
Production vendue			
Production stockée			
Subventions d'exploitation	14 000	59 962	-45 962
Autres produits	5 988	2 034	3 953
Total	**819 677**	**76 497**	**743 180**
CONSOMMATION M/SES & MAT			
Achats de marchandises	1 126 967	643 907	483 060
Variation de stock (m/ses)	-735 404	-600 839	-134 564
Achats de m.p & aut.approv.			
Variation de stock (m.p.)			
Autres achats & charges externes	2 395 124	2 151 923	243 201
Total	**2 786 687**	**2 194 991**	**591 697**
MARGE SUR M/SES & MAT	**-1 967 011**	**-2 118 494**	**151 483**
CHARGES			
Impôts, taxes et vers. assim.	159 352	33 656	125 696
Salaires et Traitements	1 717 421	1 402 335	315 086
Charges sociales	762 993	651 529	111 464
Amortissements et provisions	292 123	301 120	-8 996
Autres charges	48 703	39 468	9 234
Total	**2 980 591**	**2 428 107**	**552 484**
RESULTAT D'EXPLOITATION	**-4 947 602**	**-4 546 601**	**-401 001**
Produits financiers	22 519	1 566	20 953
Charges financières	205 776	126 394	79 382
Résultat financier	**-183 257**	**-124 828**	**-58 429**
Opérations en commun			
RESULTAT COURANT	**-5 130 859**	**-4 671 429**	**-459 430**
Produits exceptionnels		201 313	-201 313
Charges exceptionnelles	18 045	18 227	-182
Résultat exceptionnel	**-18 045**	**183 086**	**-201 131**
Participation des salariés			
Impôts sur les bénéfices	-526 344	-377 534	-148 810
RESULTAT DE L'EXERCICE	**-4 622 560**	**-4 110 809**	**-511 751**

TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

Libellé	12 2014 (12 mois)	12 2013 (12 mois)
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		
Résultat de l'exercice	-4 622 560	-4 110 809
Amortissements et dépréciations	297 792	301 118
Valeur nette comptable de cession d'actifs	4 514	-171 914
Variations du Besoin en fonds de roulement	-857 421	-56 221
Trésorerie nette absorbée par les opérations	**-5 177 675**	**-4 037 826**
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement		
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles	0	201 313
Acquisitions d'actifs immobilisés	-493 185	-432 715
Trésorerie nette provenant des / (absorbées par les) activités d'investissement	**-493 185**	**-231 402**
Flux de trésorerie liés aux activités de financement		
Variation de capital*	8 310 250	10 920
Souscription d'emprunts	900 000	2 268 000
Remboursement d'emprunts	-75 000	0
Associés - compte courant	1 850 000	1 100 000
Associés - remboursement compte courant	-1 450 000	0
Trésorerie nette provenant des activités de financement	**9 535 250**	**3 378 920**
Variation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	3 864 390	-890 308
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	407 694	1 298 002
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	**4 272 084**	**407 694**

* La variation de capital de 8,3 M€ correspond à une augmentation de capital de 11,2 M€ (cf Note 9.1 des Annexes) dont une partie a été réalisée par compensation de créance en compte courant pour 1,5 M€ et par conversation des OCA-2013 pour 1,4 M€.

20.1.2.3. Annexe comptable

ANNEXE DES COMPTES ANNUELS

Les informations ci-après constituent l'Annexe des comptes faisant partie intégrante des états financiers de synthèse présentés pour les exercices clos le 31 décembre 2014 et 2013. Chacun de ces exercices a une durée de douze mois couvrant la période du 1er janvier au 31 décembre.

Les comptes de l'exercice 2014, qui dégagent une perte de 4 622 560 €, ont été arrêtés le 17 mars 2015 par le Conseil d'administration.

Le bilan, le compte de résultat et les notes annexes sont présentés en euros.

1. EVENEMENTS MARQUANTS

Comptes clos le 31 décembre 2014 :

1.1 Introduction en Bourse de la Société.

La Société a réussi avec succès son introduction en bourse sur le marché NYSE Alternext Paris par voie d'offre au public à prix ouvert complété par un placement institutionnel. La Société a ainsi levé un montant total de 10 876 740 € (soit 37 506 € de valeur nominale et 10 839 234 € de prime d'émission), suite à l'admission aux négociations de 750 120 titres émis. Cette augmentation de capital s'est faite pour 9 376 744 € en numéraire et pour 1 499 996 € par compensation de créances. Le Conseil d'Administration de Theraclion, réuni le 17 avril 2014, a décidé de fixer le prix d'émission des actions nouvelles à 14,50 € (milieu de fourchette). La première cotation des titres de la Société sur le marché NYSE Alternext Paris est intervenue le 25 avril 2014.

1.2 Conversion des obligations convertibles en actions « OCA-2013 »

Dans le cadre des opérations d'introduction en bourse, les porteurs d'OCA 2013 ont procédé à la conversion de la totalité de leurs obligations.
En conséquence, les conseils d'administration en date du 17 avril 2014 et du 24 avril 2014, agissant sur délégation de pouvoirs conférée par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 23 juillet 2013, ont constaté la conversion des 14 000 OCA-2013 en 155 063 actions (dont 143 985 actions pour Truffle Capital et 11 078 actions pour G1J Ile de France) d'une valeur nominale de 0,05 € au prix unitaire de conversion de 9,43 €, libérées par compensation de créance avec le montant de la créance obligataire de 1 461 463 € (soit 7 753,15 € de valeur nominale et 1 453 709,85 € de prime d'émission).

1.3 Financement de 900 000 € reçu de Bpifrance

En date du 22 juillet 2014, la société a perçu une avance remboursable dans le cadre du projet ISI : TUCE pour 900 000 €. Ce montant, versé par la BPI, correspond à la réalisation de l'étape-clé EC04. Le projet TUCE vise à développer un dispositif médical permettant de réaliser l'ablation des tumeurs bénignes telles que les adénofibromes du sein et les nodules thyroïdiens de manière non invasive par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) en y

associant l'imagerie innovante de SuperSonic Imagine pour un monitoring de l'effet tissulaire.

1.4 Remboursement des comptes courants actionnaires

En date du 25 juillet 2014, l'intégralité des comptes courants actionnaires ont été remboursés pour un montant de 1,5 M€.

1.5 Mise en place d'un contrat de liquidité

Le 2 mai 2014, la Société a mis en place un contrat de liquidité, conforme à la Charte de déontologie établie par l'Association Française des Marchés Financiers le 8 mars 2011 et approuvée par l'AMF le 21 mars 2011, confié à la Société de Bourse Portzamparc. Pour la mise en œuvre de ce contrat, il a été affecté au compte de liquidité un montant initial de 100 000 €, porté à 200 000 € en août 2014, en espèce.

Au 31 décembre 2014, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité et sont comptabilisés en immobilisations financières:

- Nombre d'actions : 17 024 titres ;
- Trésorerie disponible : 21 192 €.

1.6 Autres événements :

Le crédit d'impôt recherche relatif à l'exercice 2014 a été comptabilisé sur la ligne impôt sur les bénéfices du compte de résultat pour un montant de 494 945 € (cf. Note 16). La société n'a pas encore perçu le règlement de ce crédit d'impôt en 2015.

Le remboursement du crédit d'impôt recherche de 2013 a été intégralement accepté en novembre 2014. Sur un montant de créance CIR 2014 de 377 534 €, il restait, au 31 décembre 2014, 40 000 € à percevoir (versé en janvier 2015).

Sur l'exercice 2014, Theraclion a poursuivi activement son développement commercial, initié en 2013, en réalisant de nouvelles ventes en France et en Allemagne et en structurant son équipe dirigeante et commerciale par la nomination de 3 directeurs des ventes en Asie, Allemagne et Royaume-Uni.

Au niveau de la Direction Générale de la société, le Conseil d'administration en date du 30 septembre 2014 a constaté la démission de Monsieur Stefano Vagliani de son mandat de Directeur Général et a procédé à la nomination de Monsieur David Caumartin en qualité de Directeur Général pour une durée de quatre (4) ans, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée Générale à se tenir dans l'année 2018 et appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

2. PRINCIPES, REGLES ET METHODES COMPTABLES

Les comptes de la société Theraclion ont été établis en conformité avec les principes généraux d'établissement et de présentation des comptes annuels (règlement ANC n° 14-03 du 05 juin 2014), relatif au PCG, modifié par les règlements du Comité de la Réglementation Comptable et de l'Autorité des Normes Comptables.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses suivantes :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices.

L'hypothèse de la **Continuité de l'exploitation** a été retenue par le Conseil d'administration compte tenu des éléments suivants :

- La situation déficitaire historique de la société s'explique par les dépenses de recherche et développement non capitalisables et par les dépenses liées au lancement commercial de l'Echopulse® poursuivi par la société sur 2014

- Au 31 décembre 2014, Theraclion dispose d'une trésorerie de 4,3 M€.

- La trésorerie disponible au 31 décembre 2014, les différentes aides publiques (sur 2015 la société devrait percevoir 1,1 M€ au titre du programme TUCE de la part de la Bpifrance), les démarches engagées par la société pour rechercher de nouveaux investisseurs dans le cadre d'un placement privé et la mise en place envisagée d'une equity line devraient permettre à la Société de couvrir ses besoins sur 2015.

Pour une meilleure compréhension des comptes présentés, les principaux modes et méthodes d'évaluation retenus sont précisés ci-après, notamment lorsque :

- un choix est offert par la législation,
- une exception prévue par les textes est utilisée,
- l'application d'une prescription comptable ne suffit pas pour donner une image fidèle,
- il est dérogé aux prescriptions comptables.

2.1 – IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition ou à leur coût de production. Elles sont amorties linéairement sur la durée de leur utilisation par la société. Les immobilisations incorporelles sont principalement composées de frais de prototype, de brevets ainsi que de logiciels et de noms de domaine. Ils sont amortis de la façon suivante :

- Logiciels ..... Linéaire 1 an
- Prototype ..... Linéaire 5 ans
- Brevet ..... Linéaire 20 ans

2.2 – IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les immobilisations sont évaluées à leur coût d'acquisition ou à leur coût de production par l'entreprise, compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, et après déduction des rabais commerciaux, remises et escomptes de règlements obtenus.

Les éléments d'actif font l'objet de plans d'amortissement déterminés selon la durée réelle d'utilisation du bien. Le montant amortissable d'un actif peut être diminué de la valeur résiduelle. Cette dernière n'est toutefois prise en compte que lorsqu'elle est à la fois significative et mesurable.

Les durées et modes d'amortissement retenus sont principalement les suivants :

- Matériel industriel	Linéaire	5 ans
- Matériel de bureau et informatique	Dégressif	3 ans
- Mobilier de bureau	Linéaire	5 ans
- Agencements Installations	Linéaire	10 ans

2.3 – IMMOBILISATIONS FINANCIERES

Elles sont constituées de dépôts de garantie versés et des actions propres détenues dans le cadre du contrat de liquidité.

2.4 – STOCK

Les stocks sont évalués à leur prix d'achat ou à la valeur nette de réalisation si celle-ci est inférieure selon la méthode « premier entré, premier sorti ». Si les stocks venaient à avoir une valeur nette de réalisation inférieure au prix d'achat, une provision pour dépréciation serait alors constituée.

2.5 – CREANCES

Les créances sont évaluées à leur valeur nominale. Elles sont, le cas échéant, dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu. Les provisions pour dépréciation éventuelles sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

Les autres créances comprennent principalement la valeur nominale du crédit d'impôt recherche qui est enregistré à l'actif sur l'exercice d'acquisition correspondant à l'exercice au cours duquel des dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt ont été engagées.

2.6 – VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

Les valeurs mobilières de placement figurent à l'actif pour leur valeur d'acquisition. Le coût d'acquisition des valeurs mobilières de placement est constitué :

- du prix d'achat,
- des coûts directement attribuables,
- diminué des remises, rabais ou escomptes obtenus.

Les provisions pour dépréciation éventuelle sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

2.7 – OPERATIONS EN DEVISES ETRANGERES

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contrevaleur à la date de l'opération.

Les créances et dettes en devises étrangères existantes à la clôture de l'exercice sont converties au cours en vigueur à cette date. La différence de conversion est inscrite au bilan dans les postes « écarts de conversion » actifs et passifs. Les écarts de conversion – Actif font l'objet d'une provision pour risques et charges d'un montant équivalent.

2.8 – PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

Ces provisions, enregistrées en conformité avec le règlement CRC N° 2000-06, sont destinées à couvrir les risques et les charges que des événements en cours ou survenus rendent probables, dont le montant est quantifiable quant à leur objet, mais dont la réalisation, l'échéance ou le montant sont incertains.

2.9 – INDEMNITES DE DEPART A LA RETRAITE

Les montants des paiements futurs correspondant aux avantages accordés aux salariés sont évalués selon une méthode actuarielle, en prenant comme principales hypothèses :

- âge de départ en retraite : 67 ans
- taux de turnover de 5%
- un taux d'actualisation de 1,5%
- une hausse des salaires de 1,5%

Ces engagements ne font pas l'objet de provisions mais figurent dans les engagements hors bilan (cf note 18).

2.10 – EMPRUNTS

Les emprunts sont valorisés à leur valeur nominale. Les frais d'émission des emprunts sont immédiatement pris en charge.

Les intérêts courus sont comptabilisés au passif, au taux d'intérêt prévu dans le contrat.

2.11 – AVANCES REMBOURSABLES ACCORDEES PAR DES ORGANISMES PUBLICS

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la société dont le remboursement est conditionnel sont présentées au passif sous la rubrique « Emprunts et dettes financières divers » et leurs caractéristiques sont détaillées en note 10.

2.12 - FRAIS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Les frais de recherche et développement composés essentiellement de dépenses de personnel, d'achats de consommables, de travaux et études sous-traités sont enregistrés en charges de l'exercice au cours duquel ils sont engagés. Au cours de l'exercice 2014, le montant de ces charges s'élèvent à 2,1 M€.

2.13 – MATERIEL DE DEMONSTRATION

Le matériel de démonstration est comptabilisé en immobilisation et amorti selon sa nature. Les opérations de cession éventuelles sont présentées en résultat exceptionnel.

2.14 – RESULTAT COURANT – RESULTAT EXCEPTIONNEL

Le résultat courant enregistre les produits et charges relatifs à l'activité courante de l'entreprise.

Les éléments inhabituels des activités ordinaires ont été portés en résultat courant. Il s'agit notamment des éléments suivants :

- Dotations et reprises sur provision pour dépréciation des créances,
- Subventions d'exploitation,
- Transferts de charges d'exploitation.

Les éléments exceptionnels hors activités ordinaires constituent le résultat exceptionnel.

2.15 – SUBVENTIONS RECUES

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention.

Les subventions d'exploitation sont enregistrées en produits courants en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

3. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES, CORPORELLES ET FINANCIERES

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS

Au 31 décembre 2014

IMMOBILISATIONS	Valeur initiale	Augmentation	Diminution/ Cession	Valeur finale
Frais de recherche et prototype	1 606 412	3 796	562 677	1 047 532
TOTAL 1	**1 606 412**	**3 796**	**562 677**	**1 047 532**
Autres postes d'immobilisations incorporelles	827 489	134 001	2 306	959 184
Autres immobilisations	4 514	-	4 514	-
Immo. corporelles en cours	-	2 213	-	2 213
Immo. incorporelles en cours	61 638	-	61 638	-
TOTAL 2	**893 641**	**136 213**	**68 458**	**961 396**
Matériel industriel	445 286	202 236	7 346	640 176
Agencements et installations générale	79 893	17 415	-	97 308
Matériel de bureau	6 802	1 100	1 030	6 872
Matériel informatique	71 842	7 256	9 725	69 374
Mobilier de bureau	14 318		6 314	8 004
TOTAL 3	**618 141**	**228 007**	**24 415**	**821 733**
Dépôts de garantie	24 675	600		25 275
Autres immobilisations financières		186 206		186 206
TOTAL 4	**24 675**	**186 806**	**-**	**211 481**
TOTAL GENERAL (1+2+3+4)	**3 142 869**	**554 823**	**655 549**	**3 042 142**

Les autres immobilisations financières concernent le contrat de liquidité.

ETAT DES AMORTISSEMENTS

Au 31 décembre 2014

IMMOBILISATIONS	Cumul antérieur	Dotation	Reprise	Cumul
Frais de recherche et prototype	1 386 804	95 275	562 677	919 402
TOTAL 1	**1 386 804**	**95 275**	**562 677**	**919 402**
Autres postes d'immobilisations incorporelles	169 239	54 907	2 306	221 839
TOTAL 2	**169 239**	**54 907**	**2 306**	**221 839**
Matériel industriel	34 812	24 814	7 346	52 280
Matériel de démonstration	240 716	95 229		335 945
Agencements et installations générales	7 880	8 594		16 474
Matériel de bureau	3 834	2 092	1 030	4 896
Matériel informatique	55 548	9 612	9 725	55 436
Mobilier de bureau	8 592	1 601	6 314	3 878
TOTAL 3	**351 382**	**141 942**	**24 415**	**468 909**
Autres immobilisations financières	-			-
TOTAL 4	**-**	**-**	**-**	**-**
TOTAL GENERAL (1+2+3+4)	**1 907 425**	**292 123**	**589 398**	**1 610 151**

4. STOCKS

Au 31 décembre 2014, le stock a été évalué à 1 297 K€. L'importante augmentation des stocks (+ 0,7 M€) sur la période est à mettre en lien avec la réception de plusieurs Echopulses sur la fin de l'année. Le stock comprend pour la majeure partie les équipements Echopulse® et les têtes de traitement destinés à la vente.

5. CREANCES

Exercices clos le 31 décembre 2014

ÉTAT DES CREANCES	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Dépôt de garantie	25 275		25 275
Autres créances immobilisées	21 192		21 192
Actions propres	165 014		165 014
De l'actif circulant			
Clients	345 120	345 120	
Autres créances	3 500	3 500	
Etat, Impôts sur les bénéfices	587 848	587 848	
Taxe sur la valeur ajoutée	176 131	176 131	
Charges constatées d'avance	71 784	71 784	
Total	**1 395 864**	**1 184 383**	**211 481**

Les créances d'Impôt sur les bénéfices correspondent aux Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »), au Crédit Impôt Compétitivité Emploi (« CICE ») et au Crédit Impôt de Prospection Commerciale (« CIPC ») dont bénéficie la Société. En l'absence de résultat imposable, et du fait que la Société répond à la définition communautaire des petites et moyennes entreprises, ces créances sont remboursables l'année suivant celle de sa constatation.

A l'issue de la période d'imputation, la fraction non imputée est restituable à l'entreprise :

- Reliquat du CIR 2013 : solde de 40 000 €, remboursé en janvier 2015.
- CIR 2014 : 494 945 €, en attente de remboursement.
- CIPC 2014 : 40 000 €, en attente de remboursement
- CICE 2014 : 12 903 €, en attente de remboursement.

6. VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

Les valeurs mobilières de placement sont composées de SICAV monétaires à court terme dont la valeur de marché au 31 décembre 2014 est précisée, ci-après :

en €	31/12/2014	31/12/2013
Autres titres de créances négociables	1 400 000	-
Valeur vénale VMP SG	32 024	31 961
Valeur vénale VMP SG	101 137	-
TOTAL	**1 533 161**	**31 961**

7. DISPONIBILITES

Au 31 décembre 2014, la société détenait 2 comptes bancaires :

- Société Générale : solde comptable de 75 185 euros
- BNP Paribas : solde comptable de 102 504 euros.

Par ailleurs, la société possède des comptes à terme, détaillés ci-après :

en €	31/12/2014	31/12/2013
CAT - Société générale	1 000 000	-
Parts de FCP - SG	54 044	-
CAT - BNP Paribas	1 500 000	-
Intérêts courus CAT	8 149	-
TOTAL	**2 562 194**	-

8. COMPTES DE REGULARISATION - ACTIF

– Charges constatées d'avance

en €	31/12/2014	31/12/2013
Montants :	71 784	51 337

Le montant des charges constatées d'avance ne concerne que des charges d'exploitation.

– Produits à recevoir

en €	31/12/2014	31/12/2013
Montants :	8 149	-

Le montant des produits à recevoir ne concerne que des produits financiers.

9. CAPITAUX PROPRES

9.1 Les variations des capitaux propres entre l'exercice 2013 et les comptes 2014 sont présentées ci-après :

Libellés *en k€*	**31.12.2013**	Affectation du résultat	Augmentation de capital	Frais IPO déduis de la prime d'émission	Résultat de l'exercice	**31.12.2014**
Capital social	143		46			189
Bons de souscription d'actions	11					11
Primes d'émission	11 304		12 359	(1 195)		22 468
Report à nouveau	(11 149)	(4 111)				(15 260)
Résultat de l'exercice	(4 111)	4 111			(4 623)	(4 623)
CAPITAUX PROPRES	**(3 802)**	**-**	**12 405**	**(1 195)**	**(4 623)**	**2 785**

L'augmentation de capital social de 46 K€ se décompose en 37,5 K€ liés à l'augmentation de capital suite à l'introduction en bourse, 7,8 K€ suite à la conversion d'OCA-2013 et 0,1 K € suite à l'exercice de 4 299 BCE-2009-2 (cf. Note 9.2.B).

9.2 Composition du capital social :

9.2. A - Synthèse à la clôture :

	31/12/2014	**31/12/2013**
Capital	188 825,15 €	142 706,20 €
Nombre d'actions :		
Catégorie A :		383 248
Catégorie C :		2 470 876
Nombre total d'actions (*) :	**3 776 503**	**2 854 124**
Valeur nominale	0,05 €	0,05 €

(*)Le Conseil d'administration du 17 avril 2014, a constaté la conversion des 2 470 876 actions de préférence de catégorie C en 2 470 876 actions ordinaires, ainsi que la suppression des catégories d'actions A et C composant le capital social de la société qui se compose au 17 avril 2014 d'actions de même catégorie (cf. Note 9.2 B).

9.2. B – Historique récent du capital social :

1. Selon décision de l'Assemblée Générale Extraordinaire du **17 février 2012**, il a été constaté une augmentation de capital d'un montant de 10 256,40 € pour le porter de 121 873 € à 132 129,40 € par émission de 51 282 actions préférentielles de catégorie C auxquelles sont attachés 51 282 bons de souscription (les « BSA Ajustement de valeur »,

ensemble avec les actions de préférence de catégorie C, les « actions C-BSA »), au prix unitaire de 31,20 €, soit avec une prime d'émission de 31 € par action, avec suppression de droit préférentiel de souscription au profit de :

- FCPI UFF Innovation 8 à hauteur de 44 872 actions C-BSA ;
- GIJ Ile de France à hauteur de 6 410 actions C-BSA ;

2. Selon décision de l'Assemblée Générale Extraordinaire du **20 décembre 2012**, il a été constaté une augmentation de capital d'un montant de 10 576,80 € pour le porter de 132 129,40 € à 142 706,20 € par émission de 52 884 actions préférentielles de catégorie C auxquelles sont attachés 52 884 bons de souscription (les « BSA Ajustement de valeur », ensemble avec les actions de préférence de catégorie C, les « actions C-BSA »), au prix unitaire de 31,20 €, soit avec une prime d'émission de 31 € par action, avec suppression de droit préférentiel de souscription au profit de :

- FCPI UFF Innovation 10 à hauteur de 46 474 actions C-BSA ;
- GIJ Ile de France à hauteur de 6 410 actions C-BSA ;

3. Aux termes de l'Assemblée Générale Extraordinaire du **23 juillet 2013**, la Société a émis un emprunt obligataire de 1,4 million d'euros via l'émission de 14 000 obligations convertibles en actions (les « OCA-2013 ») d'ici le 31 mars 2014, intégralement souscrit par un fonds d'investissement représenté par Truffle Capital et par G1J Ile de France à hauteur de :

- FCPI UFF Innovation 14 à hauteur de 13 000 OCA-2013 ;
- GIJ Ile de France à hauteur de 1 000 OCA-2013 ;

4. Selon la décision de l'Assemblée Générale Mixte du **30 octobre 2013**, il a été décidé diviser la valeur nominale de l'action par 4 en la ramenant de 0,2 € à 0,05 €. Le nombre d'actions composant le capital social est ainsi passé de 713 531 actions à 2 854 124 actions nouvelles, dans les proportions de 4 actions nouvelles pour une action ancienne.

5. Selon les décisions de l'assemblée générale mixte du 30 octobre 2013, et du Conseil d'administration du 17 avril 2014, il a été procédé, le **17 avril 2014,** à la conversion des 2 470 876 actions de préférence de catégorie C en 2 470 876 actions ordinaires, ainsi que la suppression des catégories d'actions A et C composant actuellement le capital social de la société. En conséquence, à partir du 17 avril 2014 et capital social s'élève à 142 706,20 € divisé en 2 854 124 actions, toutes de même catégorie.

6. Selon délibérations du Conseil d'administration en dates du **17 avril 2014** et du **24 avril 2014**, agissant sur délégation de pouvoirs conférée par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 23 juillet 2013, il a été constaté la conversion des 14 000 OCA-2013 en 155 063 actions d'une valeur nominale de 0,05 € au prix unitaire de conversion de 9,43 €, libérées par compensation de créance avec le montant de la créance obligataire de 1 461 463 € (soit 7 753,15 € de valeur nominale et 1 453 709,85 € de prime d'émission). En conséquence, le capital social a été porté à 150 459,35 € divisé en 3 009 187 actions ordinaires toutes de même catégorie.

7. Selon délibérations du Conseil d'administration en dates du **17 avril 2014** et du **24 avril 2014**, agissant sur délégation de compétence conférée par l'Assemblée Générale Mixte du 31 mars 2014, il a été constaté la réalisation de l'augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription par voie d'offre au public et l'émission en conséquence de 750 120 actions au prix unitaire de 14,50 € soit un montant total levé de 10 876 740 € (dont 37 506 € de valeur nominale et 10 839 234 € de prime d'émission). En conséquence, le capital social a été porté à 187 965,35 € divisé en 3 759 307 actions ordinaires toutes de même catégorie.

8. Au cours de la période allant du 1er juin au 31 décembre 2014, la Société a émis 17 196 actions de 0,05 € de valeur nominale suivant exercice par leurs bénéficiaires de 4 299 BCE-2009-2 au prix unitaire de 3,90 € soit un montant de fonds levés de 67 064,40 € (dont 859,80 € de valeur nominale et 66 204,60 € de prime d'émission). Cet exercice a été constaté par le Conseil d'administration lors de sa réunion du 3 juillet 2014. En conséquence, le capital social a été porté à 188 825,15 € divisé en 3 776 503 actions ordinaires toutes de même catégorie.

9.2. C – Les bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BCE)

1. BCE-2009-1

- 17 197 BCE-2009-1 ont été émis, attribués et souscrits dont 4 300 devenus caducs ont été annulés ;
- Il reste un solde de 12 897 BCE-2009-1 pouvant être exercés, donnant droit de souscrire à 51 588 actions d'une valeur nominale de 0,05 € ;
- Les BCE-2009-1 deviendront caducs le 15 juillet 2019, dans la mesure où le délai d'exercice des BCE-2009-1 est de 10 ans à compter de leur attribution ;

2. BCE-2009-2

- 9 639 BCE-2009-2 ont été émis, attribués et souscrits dont 4 299 ont déjà été exercés par leurs titulaires (cf. alinéa 8 de la note 9.2 B) ;
- Au 31 décembre 2014, il reste un solde de 5 340 BCE-2009-2 pouvant être exercés, donnant droit de souscrire à 21 360 actions d'une valeur nominale de 0,05 € ;
- Les BCE-2009-2 deviendront caducs le 15 juillet 2019 dans la mesure où le délai d'exercice des BCE-2009-2 est de 10 ans à compter de leur attribution ;

3. BCE-2012-1

- 15 620 BCE-2012-1 ont été émis, attribués et souscrits dont 7 810 devenus caducs ont été annulés ;
- Au 31 décembre, il reste un solde de 7 810 BCE-2012-1 pouvant être exercés ; donnant droit de souscrire à 31.240 actions d'une valeur nominale de 0,05 €;
- Les BCE-2012-1 deviendront caducs le 17 février 2022 dans la mesure où le délai d'exercice des BCE-2012-1 est de 10 ans à compter de leur attribution ;

3. BCE-2013-1B (Cinquième Résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 30 septembre 2013 et Conseil d'administration du 14 octobre 2013)

- 10 000 BCE-2013-1B ont été émis, attribués et souscrits dont 5 750 devenus caducs ont été annulés ;

- Au 31 décembre 2014, il reste 4 250 BCE-2013-1B pouvant être exercés, donnant droit de souscrire à 17 000 actions d'une valeur nominale de 0,05 € ;
- Les BCE-2013-1B deviendront caducs le 14 octobre 2023 dans la mesure où le délai d'exercice des BCE-2013-1B est de 10 ans à compter de leur attribution ;

5. BCE-2013-2B (Cinquième Résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 30 septembre 2013 et Conseil d'administration du 14 octobre 2013)

- 3 500 BCE-2013-2B ont été émis, attribués et souscrits ;
- Au 31 décembre 2014, il reste 3 500 BCE-2013-2B pouvant être exercés, donnant droit de souscrire à 14 000 actions d'une valeur nominale de 0,05 € ;
- Les BCE-2013-2B deviendront caducs le 14 octobre 2023 dans la mesure où le délai d'exercice des BCE-2013-2B est de 10 ans à compter de leur attribution ;

6. BCE-2013-3B (Cinquième Résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 30 septembre 2013 et Conseil d'administration du 14 octobre 2013)

- 17 500 BCE-2013-3B ont été émis, attribués et souscrits et sont tous devenus caducs ont été annulés en totalité ;
- Au 31 décembre 2014, il ne reste aucun BCE-2013-3B exerçables.

Tableau Récapitulatif BCE :

	Emis et souscrits	Prix d'exercice	Annulés/ Caducs	Exercés	Solde	Caducité
BCE 2009-1 AG du 15/07/2009	17 197	3,90 €	4 300		12 897	15/07/2019
BCE 2009-2 AG du 15/07/2009	9 639	3,90 €		4 299	5 340	15/07/2019
BCE-2012-1 AG du 17/02/2012	15 620	3,90 €	7 810		7 810	17/02/2022
BCE-2013-1B AG du 30/09/2013	10 000	3,90 €	5 750		4 250	14/10/2023
BCE-2013-2B AG du 30/09/2013	3 500	3,90 €			3 500	14/10/2023
BCE-2013-3B AG du 30/09/2013	17 500	3,90 €	17 500		0	14/10/2023
TOTAL BCE	**73 456**		**35 360**	**4 299**	**33 787**	

9.2. D – Les bons de souscription d'actions (BSA)

1. BSA-2009

- 128 985 BSA-2009 ont été émis attribués et souscrits dont 85 470 ont été exercés ;
- Au 31 décembre 2014, il reste un solde de 43 515 BSA-2009 pouvant être exercés, donnant droit de souscrire à 174 060 actions d'une valeur nominale de 0,05 € ;
- Les 43 515 BSA-2009 deviendront caducs le 21 avril 2019 dans la mesure où le délai d'exercice est de 10 ans à compter de la décision collective des associés du 21 avril 2019.

2. BSA-2013-1B (Cinquième Résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 30 septembre 2013 et Conseil d'administration du 14 octobre 2013)

- 7 000 BSA-2013-1B ont été émis, attribués et souscrits ;

- Au 31 décembre 2014, il reste un solde de 7 000 BSA-2013-1B pouvant être exercés, donnant droit de souscrire à 28 000 actions d'une valeur nominale de 0,05 € ;
- Les BSA-2013-1B deviendront caducs le 14 octobre 2023 dans la mesure où le délai d'exercice est de 10 ans à compter de leur émission.

Tableau Récapitulatif BSA :

	Emis et souscrits	Prix d'exercice	Annulés	Réserve	Exercés	Solde	Caducité
BSA-2009 AG du 21/04/2009	128 985	5,85 €			85 470	43 515	21/04/2019
BSA-2013-1B AG du 30/09/2013	7 000	3,90 €			-	7 000	14/10/2023
TOTAL BSA	**135 985**		**0**	**0**	**85 470**	**50 515**	

9.2. E – Les obligations convertibles en actions (OCA)

1. OCA-2013 (Première résolution de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 23 juillet 2013, Troisième Résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 30 septembre 2013 et Cinquième Résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 31 mars 2014)

- 14 000 OCA-2013 ont été émises et souscrites ;
- Au 31 décembre 2014, les obligations convertibles ont été converties en actions.

Tableau Récapitulatif OCA :

	Emis	Souscrits	Annulés	Réserve	Exercés	Solde	Maturité
OCA-2013 AG du 23/07/2013	14 000	14 000	-	-	14 000	-	30/06/2014
TOTAL OCA	**14 000**	**14 000**	**-**	**-**	**14 000**	**-**	

10. EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES DIVERS

Ce poste est composé :

- des **avances remboursables** accordées par des organismes publics : BPI France (ex OSEO Innovation).

Dans le cadre de ses recherches, la société bénéficie d'avances obtenues, de la part de BPI France, pour un montant global de 6 767 416 €.

Ce montant représente la somme de 5 aides versées depuis 2005. Celles restant à rembourser sont les suivantes :

➢ **Convention BPI France, signée le 1er décembre 2005 pour 500 000 €**

Il s'agit d'une avance pour le développement du dispositif dédié au traitement non invasif des nodules de la thyroïde et des parathyroïdes, par la technologie HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) faisant suite au programme signé en juillet 2005.

Le programme présenté ayant été réalisé, la société rembourse l'avance selon l'échéancier suivant :

- 50 000 € au 31/03/2010 remboursé
- 75 000 € au 31/03/2011 remboursé
- 75 000 € au 31/03/2014 remboursé
- 150 000 € au 31/12/2015
- 150 000 € au 31/12/2016

Au 31 décembre 2014, il reste 300 000 € à reverser à BPI France.

➢ **Convention BPI France, signée le 21 février 2008 pour 1 300 000 €**

Il s'agit d'une avance pour la suite du développement du dispositif dédié au traitement non invasif des nodules de la thyroïde et des parathyroïdes, par la technologie HIFU (High Intensity Focused Ultrasound).

Cette aide était intégralement perçue au 31 décembre 2010,
En cas de succès du programme, l'échéancier de remboursement prévu était le suivant :

- 300 000 € au 30/09/2011 remboursé
- 200 000 € au 31/12/2014, remboursé en janvier 2015
- 200 000 € au 31/12/2015
- 200 000 € au 31/12/2016
- 400 000 € au 31/12/2017

La première somme, forfaitaire, de 300 000 € correspond au remboursement obligatoire d'une partie de l'aide, nonobstant les échecs ou succès technique ou commercial du programme.

Au 31 décembre 2014, le programme est en cours de réalisation. Le montant dû à Bpifrance se monte à 1 000 000 €.

➢ **Convention BPI France, signée le 25 mai 2009 pour 4 684 416 €**

Il s'agit d'une avance pour la suite du développement du dispositif dédié au traitement non invasif des nodules de la thyroïde, des parathyroïdes, et des fibroadénomes du sein par la technologie HIFU (High Intensity Focused Ultrasound).

Sur la base des dépenses effectuées à ce jour, la Société a perçu 691 812 € en 2012, 868 000 € en 2013 et 900 000 € en 2014 sous forme d'aides remboursables, soit un total de 2 459 812 €.

Au 31 décembre 2014, le programme est en cours de réalisation. Le montant dû à BPI France se monte à 2 459 812 € (hors intérêts courus).

11. ECHEANCES DES DETTES A LA CLOTURE :

Exercice clos le 31 décembre 2014

ETAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes financières diverses (1) (2)	3 955 042	550 000	3 405 042	
Fournisseurs et comptes rattachés	825 360	825 360		
Personnel et comptes rattachés	368 026	368 026		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	315 928	315 928		
Autres impôts, taxes et versements assimilés	34 516	34 516		
Total	**5 498 872**	**2 093 830**	**3 405 042**	**-**
(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice :	*2 909 780*			
(2) Emprunts remboursés en cours d'exercice :	*4 531 710*			

(1) Les emprunts souscrits en cours d'exercice pour 2,75 millions d'euros correspondent à des avances en compte courants actionnaires à hauteur de 1,85 million d'euros et à l'aide remboursable TUCE pour 0,9 million d'euros.
(2) Les emprunts remboursés l'ont été en partie en capital (OCA-2013 pour 1,4 million d'euros, compte-courants actionnaires pour 1,5 million d'euros) et en partie en cash (remboursement OSEO pour 0,075 million d'euros – cf Note 10 et compte-courants actionnaires pour 1,5 million d'euros).

12. COMPTES DE REGULARISATION – PASSIF

Détail des charges à payer

	31/12/2014	31/12/2013
Emprunts et dettes financières		
Intérêts - EOC	-	35 000
Intérêts s/ emprunt	195 230	89 893
Intérêts s/ compte courant	-	17 267
Total	**195 230**	**142 160**
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		
Fournisseurs – Factures non parvenues	136 051	76 235
Total	**136 051**	**76 235**
Dettes fiscales et sociales		
Personnel - provision congés payés	98 991	87 140
Personnel charges à payer	259 865	185 727
Charges sociales sur congés payés	45 536	38 342
Charges sociales à payer	119 539	81 720
État : charges à payer	33 864	19 608
Total	**557 795**	**412 537**
TOTAL GENERAL	**889 076**	**630 932**

13. PRODUITS D'EXPLOITATION

Au cours de l'exercice 2014, Theraclion a généré un montant total de produits d'exploitation de 820 K€, se décomposant de la façon suivante :

- Chiffre d'affaires : 800 K€. Le chiffre d'affaires de l'exercice 2014 est composé à 97% de la vente de trois équipements sur la période aux établissements suivants : l'Hôpital Américain de Paris, la clinique Helios Klinik Schkeuditz en Allemagne et le distributeur turc Penta. Le détail est présenté ci-dessous :

	31/12/2013	31/12/2014
Chiffre d'affaires total	**15 K€**	**800 K€**
dont ventes d'équipements	0 K€	774 K€
dont ventes de consommables	15 K€	26 K€

- Subvention d'exploitation : 14 K€
- Autres produits : 6 K€

14. RESULTAT FINANCIER

Exercice clos le 31 décembre 2014

		31/12/2014	31/12/2013
Produits financiers			
Intérêts et produits assimilés		17 302	-
Produits nets de cession VMP		5 217	-
Gains de change		-	1 566
	Total	**22 519**	**1 566**
Charges financières			
Dotations financières aux amortissements et provisions	(1)	(5 669)	-
Pertes de change		(11 832)	(2 775)
Intérêts s/ emprunts et dettes financières		(105 337)	(71 352)
Autres intérêts et charges assimilées		(82 938)	(52 267)
	Total	**(205 776)**	**(126 394)**
TOTAL Résultat Financier		**(228 295)**	**(127 959)**

(1) : Correspond à la provision pour moins-value latente au 31 décembre 2014 sur les actions propres de la Société détenues dans le cadre du contrat de liquidité

15. RESULTAT EXCEPTIONNEL

Le résultat exceptionnel au 31 décembre 2014 est une charge de 18 045 € contre un produit net de 183 086 € au 31 décembre 2013. Il s'agissait l'an passé d'une vente de matériel de démonstration. Ce matériel ayant été comptabilisé en immobilisation en 2013, la cession figurait en produit exceptionnel pour 200 000 € et la valeur nette comptable de cession était de 17 125 €.

16. IMPOT SUR LES BENEFICES

La société étant déficitaire, elle ne supporte pas de charge d'impôt. Le montant comptabilisé en compte de résultat au titre de l'impôt sur les sociétés est composé principalement par le Crédit Impôt Recherche (« CIR »). Il s'élève à 494 945 € au titre de l'exercice 2014 et 377 534 € au titre de l'exercice 2013.
Les déficits fiscaux reportables dont dispose la société s'établissent à 24 185 722 € au 31 décembre 2014 (dont notamment 6 219 830 € au titre de l'exercice 2014 et 4 544 206 € au titre de l'exercice 2013).
Ces reports déficitaires ne sont pas limités dans le temps.

17. REMUNERATION DES DIRIGEANTS (hors attribution d'instruments de capital)

En application de l'article 531-3 du Plan Comptable Général, sont à considérer comme des dirigeants sociaux d'une SA à conseil d'administration, le Président du Conseil d'administration, les Directeurs généraux ainsi que les administrateurs personnes physiques ou morales (et leurs représentants permanents).

Les rémunérations des dirigeants de Theraclion comptabilisées en charge au cours des comptes annuels 2014, et mentionnées en euros sont les suivantes :

Exercice clos le 31 décembre 2014

	Fonction	Rémunération fixe	Honoraires		Jetons de présence	Total
			Charges	Provisionnés		
Jean-Yves BUREL	PCA		190 965	-	4 500	195 465
Stefano VAGLIANI	DG	126 229			-	126 229
David Caumartin	DG	52 500			-	52 500
Tilman DRUEKE	Adm				4 000	4 000
Laszlo HEGEDÜS	Adm				3 500	3 500
Bernd VON POLHEIM	Adm				3 500	3 500
Annette HASENBURG	Adm				3 500	3 500
TOTAL		**178 729**	**190 965**	**-**	**19 000**	**388 694**

La rémunération mentionnée pour M. David Caumartin ne concerne que la période à compter de sa nomination au poste de Directeur Général, soit 3 mois.

18. ENGAGEMENTS DONNES

- **Indemnité de départ à la retraite**

Méthodologie de calcul :

Le but de l'évaluation actuarielle est de produire une estimation de la valeur actualisée des engagements de Theraclion en matière d'indemnités de départ à la retraite prévues par les conventions collectives. Ces obligations liées aux indemnités légales ou conventionnelles de départ à la retraite ont été évaluées au 31 décembre 2014. Ces indemnités ne font pas l'objet d'une comptabilisation sous forme de provision mais d'une mention dans la rubrique « engagements hors bilan ».

Ce montant est déterminé à la date du 31 décembre 2014 à l'aide de table de mortalité en tenant compte de l'ancienneté du personnel et de la probabilité de sa présence dans l'entreprise à la date de son départ à la retraite.

Le montant de la provision pour indemnité de départ à la retraite est de l'ordre de 11 000 € au 31 décembre 2014.

- **Droit Individuel à la Formation (DIF)**

La législation française alloue au titre du DIF, pour les personnes ayant signé un contrat à durée indéterminée avec Theraclion, vingt heures de formation individuelle par an. Ce droit individuel à la formation peut être cumulé sur une période de six ans et les coûts sont comptabilisés en charges lorsqu'ils sont encourus.

Les droits accumulés mais non consommés sont d'environ :

- 1 112 heures au 31 décembre 2014
- 923 heures au 31 décembre 2013

- **Engagements financiers**

<u>Licence sur des brevets EDAP - TMS</u>

La Société Theraclion a obtenu en juillet 2005 la signature d'une licence internationale, exclusive et cessible de tous les brevets appartenant à la société Edap seule, anciennement dénommée Technomed. Ces licences étaient alors limitées au domaine d'application «cervico-facial ». Theraclion a signé un avenant au contrat de licence le 10 janvier 2011 pour étendre l'exploitation des brevets dans le domaine des tumeurs du sein.

Les premières ventes ayant été réalisées sur l'exercice 2013, la Société Theraclion a opté pour une contrepartie financière sur ces licences consistant en un prix fixe de 506 000 € et en une partie variable correspondant à une redevance annuelle de 2% HT des recettes nettes. La partie fixe sera payable en 4 annuités à partir de février 2015.

Baux de location

La Société Theraclion a signé un bail commercial avec la SCI Episo Alizes Dolet portant sur les locaux du siège social de la société. Le tableau ci-dessous mentionne les loyers dus pour les prochaines années jusqu'à échéance de la période triennale en cours, qui prend fin le 17 juin 2016.

En euros	**Loyers restant à payer au 31 décembre 2014**		
	Total	Moins d'un an	1 à 3 ans
Loyers et charges locatives	**178 797**	114 350	64 447

19. EFFECTIFS

Les effectifs moyens des exercices sont les suivants :

	31/12/2014	**31/12/2013**
Cadres	19	14
Employés	3	2
Total	**22**	**16**

20. ENTREPRISES LIEES

Les transactions réalisées avec les parties liées sont conclues à des conditions normales de marché.

21. GESTION ET EVALUATION DES RISQUES FINANCIERS

Theraclion peut se trouver exposé à différentes natures de risques financiers : risque de marché, risque de crédit et risque de liquidité. Le cas échéant, Theraclion met en œuvre des moyens simples et proportionnés à sa taille pour minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur la performance financière. La politique de Theraclion est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. Theraclion n'utilise pas d'instruments financiers dérivés.

- Risque de taux d'intérêt :

Theraclion n'a pas d'exposition au risque de taux d'intérêt, dans la mesure où les valeurs mobilières de placements sont constituées de SICAV monétaires à court terme et où aucune dette à taux variable n'a été souscrite.

- Risque de crédit :

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières. Theraclion fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit significatif sur sa trésorerie.

Compte tenu de la faible activité commerciale à ce stade, Theraclion n'a pas d'exposition sur le crédit aux clients (créances non réglées).

22. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

	31/12/2014		31/12/2013	
	Montant HT	**%**	**Montant HT**	**%**
Commissariat aux comptes	59 048	48%	30 724	45%
Autres diligences et prestations*	65 130	52%	37 187	45%
Honoraires Audit	**124 178**	**100%**	**67 911**	**100%**
Honoraires autres prestations	-	0%	-	0%
TOTAL	**124 178**	**100%**	**67 911**	**100%**

* Le montant de 65 130 € correspond aux frais relatifs à l'introduction en bourse survenue en avril 2014 et facturés par EY à ce titre.
Comme le permet le plan comptable général, ces frais ont été incorporés à la prime d'émission.

23. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Le 12 mars 2015, Theraclion a annoncé l'ouverture d'une filiale à Hong-Kong, pour le développement des opérations en Asie de Theraclion. L'Asie, et en particulier la Chine, est une zone clé pour le marché de Theraclion, comptant un grand nombre de cas de fibroadénomes et de nodules thyroïdiens.

20.2. INFORMATIONS FINANCIERES PRO-FORMA

Néant.

20.3. DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES

Les dernières informations financières disponibles concernant la Société sont celles des comptes annuels au 31 décembre 2014.

20.4. NOTE COMPLEMENTAIRE AUX COMPTES POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2014

Méthode de comptabilisation des avances remboursables OSEO / BPI

Comme indiqué dans la note 2.11 – « Avances remboursables accordées par des organismes publics », les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la société dont le remboursement est conditionnel sont présentées au passif sous la rubrique « Emprunts et dettes financières divers » et leurs caractéristiques sont détaillées en note 10.

Bien que les normes comptables françaises préconisent de les comptabiliser comme des quasi-fonds propres en tant qu'avances conditionnées, choix retenu par la quasi-totalité des autres sociétés du secteur, la Société estime que les montants reçus constituent des dettes, notamment en raison d'existence d'un calendrier de remboursement et du remboursement des premières échéances déjà réalisé. Ainsi, la société a adopté un traitement différent consistant à les comptabiliser en dettes financières. Les échéanciers de remboursement ainsi que les remboursements déjà réalisés sont par ailleurs indiqués en note 10 – « Emprunts et dettes financières divers ».

20.5. POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

La Société n'a pas procédé à une distribution de dividendes depuis sa création.

La Société se positionne en tant que valeur de croissance et n'entend pas, à la date du présent document de référence, adopter une politique de versement de dividendes réguliers.

20.6. PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

A la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe aucune procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage (y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée), 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.

20.7. CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE

Depuis la clôture des comptes annuels au 31 décembre 2014, la Société a effectué un placement privé auprès d'un cercle restreint d'investisseurs pour 4 millions d'euros le 17 juin 2015 et une ligne de financement en fonds propre a également été mise en place avec Kepler Cheuvreux en mars 2015. THERACLION a perçu le CIR 2014 en juin 2015 et a également reçu une nouvelle tranche de l'avance remboursable liée à son projet ISI-TUCE pour 1,1 million d'euros de la part de Bpifrance en juillet 2015.

Commercialement, la Société a ouvert une filiale en Asie et nommé un directeur Asie en mars 2015. Les premières commandes en Egypte et à Hong-Kong ont été finalisées sur le premier semestre.

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1. CAPITAL SOCIAL

21.1.1. Montant du capital social (article 7 des statuts)

A la date d'enregistrement du présent document de référence, le capital social s'élève à 214 797,05 euros.

Il est divisé en 4 295 941 actions de 0,05 euro de valeur nominale chacune, entièrement libérées et toutes de même catégorie.

21.1.2. Titres non représentatifs du capital

A la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe aucun titre non représentatif de capital.

21.1.3. Acquisition par la Société de ses propres actions

Au 31 décembre 2014, la Société détenait 17 024 de ses propres actions, soit 0,45% du capital social, acquises pour un prix de revient unitaire de 9,69 euros dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec Portzamparc 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 31 mars 2014 dans sa seizième résolution conformément à aux articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce.

Ces acquisitions seront destinées à permettre à la Société de poursuivre les objectifs suivants :

- favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations des titres de la Société ou d'éviter des décalages de cours non justifiés par la tendance du marché dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec un prestataire de services d'investissement intervenant en toute indépendance, dans les conditions et selon les modalités fixées par la réglementation et les pratiques de marché reconnues, notamment la décision de l'Autorité des marchés financiers en date du 21 mars 2011, et conforme à la Charte de déontologie de l'AMAFI en date du 8 mars 2011 reconnue par la décision de l'Autorité des marchés financiers du 21 mars 2011 ;

- remettre les actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant droit, immédiatement ou à terme, par remboursement, conversion, échange, présentation d'un bon ou de toute autre manière à l'attribution d'actions de la Société ;

- d'attribuer, de couvrir, d'honorer tout plan d'option sur actions, d'attribution gratuite d'actions, d'épargne salariale et toute forme d'allocations au profit des salariés et des mandataires sociaux de la Société ou des sociétés qui lui sont liées dans les conditions définies par les dispositions légales applicables ;

- conserver les actions et les remettre ultérieurement en paiement ou en échange dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, fusion, scission ou apport, dans le respect des pratiques de marché admises par l'Autorité des marchés financiers ;

- annuler totalement ou partiellement les actions par voie de réduction du capital social.

La Société pourra acquérir ses propres actions, sur le marché ou hors marché, et vendre toute ou partie des actions ainsi acquises, dans le respect des limites ci-dessous :

- le total des actions détenues ne dépassera pas 10 % du nombre total d'actions composant le capital social, étant précisé que cette limite s'appliquera à un montant du capital social de la Société qui serait, le cas échéant, ajusté, pour prendre en compte les opérations affectant le capital social durant la durée de l'autorisation ;

- lorsque les actions sont rachetées pour favoriser la liquidité, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % prévue ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la période de l'autorisation ;

- 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 croissance externe (de fusion, de scission ou d'apport) ne peut excéder 5 % de son capital ;

- les acquisitions réalisées par la Société ne pouvant en aucun cas l'amener à détenir, directement ou indirectement plus de 10 % de son capital social ;

- le prix unitaire d'achat ne devra pas être supérieur à 400% du prix des actions offertes au public dans le cadre de l'admission aux négociations sur le marché Alternext Paris, tel que ce prix sera mentionné dans le communiqué relatif aux caractéristiques définitives de l'offre d'actions de la Société et de leur admission aux négociations sur le marché Alternext Paris et hors frais d'acquisition ; le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation, pourra toutefois ajuster le prix maximal d'achat susmentionné en cas d'incorporation de réserves, bénéfices ou prime d'émission, de fusion ou d'apports ou de toutes autres sommes dont la capitalisation serait admise, donnant lieu soit à l'élévation de la valeur nominale des actions, soit à la création et à l'attribution gratuite d'actions ainsi qu'en cas de division de la valeur nominale de l'action ou de regroupement d'actions ou de toutes autres opérations portant sur les capitaux propres pour tenir compte de l'incidence de ces opérations sur la valeur de l'action ;

- l'acquisition, la cession ou le transfert des actions pourront être effectués par tous moyens, sur le marché ou de gré à gré, y compris par le recours à des instruments financiers dérivés et par acquisition ou cession de blocs, dans les conditions autorisées par les autorités de marché ; ces opérations pourront être réalisées à tout moment dans le respect des dispositions légales et réglementaires en vigueur.

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires en date du 28 avril 2015, dans sa onzième résolution, a renouvelé l'autorisation de mise en œuvre par le Conseil d'administration d'un programme de rachat de ses propres actions pour les mêmes objectifs et dans les mêmes conditions que l'autorisation décrite ci-dessus, à l'exception du prix d'achat unitaire maximum qui a été fixé à 25 euros.

21.1.4. Autres instruments financiers donnant accès au capital

A la date du présent document de référence, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises en vertu de l'exercice potentiel de valeurs mobilières donnant accès au capital émises par la Société est de 836 748, correspondant à :

- 458 188 actions liées à l'exercice potentiel des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise ;
- 202 060 actions liées à l'exercice potentiel des bons de souscription d'actions ;
- 176 500 actions liées à l'exercice potentiel des bons de souscription d'action par KEPLER CHEUVREUX dans le cadre d'un programme d'equity line.

A la date du présent document de référence, le capital à émettre potentiellement représente une dilution d'environ 16,30 % du capital social de la Société sur la base du nombre d'actions existantes à cette même date.

- *Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« **BCE** ») :*

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société a émis et attribué à ses salariés et à ses mandataires sociaux éligibles les BCE suivants :

	Emis et souscrits	**Prix d'exercice**	**Annulés/ Caducs**	**Exercés**	**Solde**	**Nbre d'actions maximum à émettre**	**Caducité**
BCE 2009-1 AG du 15/07/2009	17 197	3,90 €	4 300	0	12 897	51 588	15/07/2019
BCE 2009-2 AG du 15/07/2009	9 639	3,90 €	0	4 299	5 340	21 360	15/07/2019
BCE-2012-1 AG du 17/02/2012	15 620	3,90 €	7 810	0	7 810	31 240	17/02/2022
BCE-2013-1B AG du 30/09/2013	10 000	3,90 €	5 750	0	4 250	17 000	14/10/2023
BCE-2013-2B AG du 30/09/2013	3 500	3,90 €	0	0	3 500	14 000	14/10/2023
BCE-2013-3B AG du 30/09/2013	17 500	3,90 €	17 500	0	0	0	14/10/2023
BCE-2015-1 AG du 28/04/2015	323 000	10,02 €	0	0	323 000	323 000	28/04/2015
TOTAL BCE	**396 456**		**35 360**	**4 299**	**356 787**	**458 188**	

Les caractéristiques et les modalités d'exercices des BCE en vertu des plans arrêtés par l'organe social compétent sont détaillées dans le tableau ci-après.

	BCE 2009-1	BCE 2009-2	BCE 2012-1	BCE 2013-1B	BCE 2013-2B	BCE 2013-3B	BCE 2015-1
Date de l'Assemblée Générale ou du Conseil d'administration ayant attribué le plan	Conseil d'administration du 15 juillet 2009 sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 juillet 2009	Conseil d'administration du 15 juillet 2009 sur délégation de l'Assemblée Générale du 15 juillet 2009	Assemblée Générale extraordinaire du 17 février 2012	Conseil d'administration du 14 octobre 2013 sur délégation de compétence de l'Assemblée Générale du 30 septembre 2013	Conseil d'administration du 14 octobre 2013 sur délégation de compétence de l'Assemblée Générale du 30 septembre 2013	Conseil d'administration du 14 octobre 2013 sur délégation de compétence de l'Assemblée Générale du 30 septembre 2013	Conseil d'administration du 28 avril 2015 sur délégation de compétence de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 28 avril 2015
Nombre de BCE émis	17 197	9 639	15 620	10 000	3 500	17 500	323 000
Nombre d'actions total pouvant être souscrites	51 588	38 556	62 480	34 000	14 000	70 0000	323 000
Point de départ d'exercice des bons		En fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)	En fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)	En fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)	En fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)	En fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)	28 avril 2017 et en fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)
Nombre de BCE souscrits	17 197	9 639	15 620	10 000	3 500	17 500	323 000
Prix de souscription du bon	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
Date d'expiration	15/07/2019 (1)	15/07/2019	17/02/2022	14/10/2023	14/10/2023	14/10/2023	28/04/2025
Modalités d'exercice du Bon	- 3 224 BCE-2009-1, pourront être exercés à la date du premier anniversaire de l'entrée dans la société du bénéficiaire ; - 9 673 BCE-2009-1, pourront être exercés par période mensuelle complète à hauteur d'un nombre X de BCE-2009-1 calculé selon la règle suivante et, pour la première fois, à compter de la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire : X = (9 673 * Nombre de mois écoulés depuis la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire / 36	50% des BCE-2009-2 détenus par le bénéficiaire pourront être exercés par période mensuelle complète à hauteur d'un nombre X de BCE-2009-2 calculé selon la règle suivante et pour la première fois, à compter du premier anniversaire de la date d'entrée dans la Société du bénéficiaire : X= (50% des BCE détenus par le bénéficiaire) * (Nombre de mois écoulés depuis la date d'entrée dans la Société du bénéficiaire / 48) -50% des BCE-2009-2 détenus par le bénéficiaire seront susceptibles d'être exercés selon des critères de réalisation d'objectifs cliniques, financiers, réglementaires ou industriels préalablement fixés et évalués par le Conseil d'administration	A hauteur de 7.810 BCE-2012-1, par période mensuelle complète, et pour la première fois à compter du 1er janvier 2013, à hauteur d'un nombre X de BCE-2012-1 calculé selon la règle suivante : X = 7.810 multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 1er octobre 2011 / 24) A hauteur de 7.810 BCE-2012-1, (i) en cas d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché organisé en France ou, d'une manière générale, sur toute bourse de valeurs en France ou à l'étranger, à travers une cession des actions au public et/ ou une augmentation de capital, (l'«Introduction en bourse»), représentant une levée de fonds d'au moins 8 millions d'Euros, hors participation des	A hauteur de 50 % des Bons, (i) en cas d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché organisé en France ou, d'une manière générale, sur toute bourse de valeurs en France ou à l'étranger, à travers une cession des actions au public et/ ou une augmentation de capital, (l'«Introduction en bourse»), représentant une levée de fonds d'au moins 8 millions d'Euros, hors participation des fonds d'investissement représentés par la société Truffle Capital, et à l'issue d'une période de dix-huit (18) mois à compter de la date de la première cotation des actions de la Société sur ledit marché, ou (ii) en cas de cession de l'intégralité des titres et/ou des actifs de la Société à un tiers (la «Cession	A hauteur de 50 % des BCE-2013-2B, par période mensuelle complète, et pour la première fois à compter du 1er avril 2014, à hauteur d'un nombre X de BCE-2013-2B calculé selon la règle suivante : X = 50 % des BCE-2013-2B multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 1er janvier 2013 / 48) A hauteur de 50 % des BCE-2013-2B, à partir du 1er avril 2014 et la réalisation d'objectifs cliniques, financiers, réglementaires, commerciaux ou industriels préalablement fixés et souverainement évalués par le Conseil d'administration.	A hauteur de 35 % des BCE-2013-3B, par période mensuelle complète, et pour la première fois à compter du 15 mai 2014, à hauteur d'un nombre X de BCE-2013-3B calculé selon la règle suivante : X = 35 % des BCE-2013-3B multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 15 mai 2013 / 48) A hauteur de 35 % des BCE-2013-3B, à partir du 1er avril 2014 et la réalisation d'objectifs cliniques, financiers, réglementaires, commerciaux ou industriels préalablement fixés et souverainement évalués par le Conseil d'administration. A hauteur de 30 % des Bons, (i) en cas d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché organisé en France ou, d'une	A hauteur de 50% des BCE-2015-1 attribués au Bénéficiaire au titre de la présence continue du Bénéficiaire concerné au sein de la Société dans les conditions suivantes : - A hauteur de 12,50% des BCE-2015-1 attribués au Bénéficiaire en cas de présence continue du Bénéficiaire concerné depuis la Date d'Attribution jusqu'au 31 décembre 2015 ; - A hauteur d'un nombre X de BCE-2015-1 attribués au Bénéficiaire calculé ainsi : X = 37,50% des BCE-2015-1 multiplié par (nombre de mois de présence continue du Bénéficiaire au sein de la Société écoulés entre le 1er janvier 2016 et le 1er janvier 2019 / 36) A hauteur de 50% des BCE-2015-1 attribués au Bénéficiaire

	BCE 2009-1	BCE 2009-2	BCE 2012-1	BCE 2013-1B	BCE 2013-2B	BCE 2013-3B	BCE 2015-1
			fonds d'investissement représentés par la société Truffle Capital, et à l'issue d'une période de dix-huit (18) mois à compter de la date de la première cotation des actions de la Société sur ledit marché, ou (ii) en cas de cession de l'intégralité des titres et/ou des actifs de la Société à un tiers (la «Cession industrielle»), réalisée l'une ou l'autre au plus tard le 30 juin 2014,, telle que constatée par le Conseil d'administration .	industrielle»), réalisée l'une ou l'autre au plus tard le 30 juin 2014,, telle que constatée par le Conseil d'administration A hauteur de 50 % des BCE-2013-1B, à partir du 1er avril 2014 et la réalisation d'objectifs cliniques, financiers, réglementaires, commerciaux ou industriels préalablement fixés et souverainement évalués par le Conseil d'administration .		manière générale, sur toute bourse de valeurs en France ou à l'étranger, à travers une cession des actions au public et/ ou une augmentation de capital, (l'«Introduction en bourse»), représentant une levée de fonds d'au moins 8 millions d'Euros, hors participation des fonds d'investissement représentés par la société Truffle Capital, et à l'issue d'une période de dix-huit (18) mois à compter de la date de la première cotation des actions de la Société sur ledit marché, ou (ii) en cas de cession de l'intégralité des titres et/ou des actifs de la Société à un tiers (la «Cession industrielle»), réalisée l'une ou l'autre au plus tard le 30 juin 2014, telle que constatée par le Conseil d'administration .	à partir du 1er janvier 2018 en cas de réalisation des Objectifs des BCE-2015-1 par le Bénéficiaire concerné, appréciée souverainement par le conseil d'administration
Prix d'exercice	3,9 € par action soit 15,60 € par bon	3,9 € par action soit 15,60 € par bon	3,9 € par action soit 15,60 € par bon	3,9 € par action soit 15,60 € par bon	3,9 €par action soit 15,60 € par bon	3,9 €par action soit 15,60 € par bon	10,02 €
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence	0	17 196	0	0	0	0	0
Nombre cumulé de bons de souscriptions annulés ou caducs	4 300	0	7 810	5 750	0	17 500	0
Solde des BCE susceptibles d'être exercés à la date du présent document de référence	12 897	5 340	7 810	8 500	3 500	0	323 000
Nombre actions susceptibles d'être émises suivant exercices des BCE restant en circulation à la date du présent document de référence	51 588	21 360	31 240	17 000	14 000	0	323 000

	BCE 2009-1	BCE 2009-2	BCE 2012-1	BCE 2013-1B	BCE 2013-2B	BCE 2013-3B	BCE 2015-1
Dilution maximale sur la base du capital émis à la date du présent document de référence(2)	1,19%	0,49%	0,72%	0,39%	0,32%	0	6,99%

(1) Compte tenu d'une modification des conditions d'exercice des BCE-2009-1, les BCE-2009-1 deviendront caducs le 1er janvier 2015.
(2) A la date du présent document de référence, le capital social émis est de 214 797,05 euros divisé en 4 295 941 actions.

.

- *Bons de souscriptions d'actions (« BSA ») émis et attribués au profit des mandataires socaiux et/ou de ses actionnaires :*

A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société a émis et attribué au profit de ses mandataires sociaux et/ou de ses actionnaires les BSA suivants :

	Emis et souscrits	**Prix d'exercice**	**Annulés**	**Réserve**	**Exercés**	**Solde**	**Nbre d'actions maximum à émettre**	**Caducité**
BSA-2009 AG du 21/04/2009	128 985	5,85 €			85 470	43 515	174 060	21/04/2019
BSA-2013-1B AG du 30/09/2013	7 000	3,90 €				7 000	28 000	14/10/2023
BSA-2015-1 AG du 28/04/2015	15 106	10,02 €	15 106			0	0	28/04/2025
TOTAL BSA	**151 091**		**15 106**	**0**	**85 470**	**51 515**	**202 060**	

Les caractéristiques et les modalités d'exercices des BSA en vertu des plans arrêtés par l'organe social compétent sont détaillées dans le tableau ci-après.

	BSA-2009	BSA 2013-1B	BSA 2015-1
Date de l'Assemblée Générale ou du Conseil d'administration ayant attribué le plan	Décision de l'assemblée générale du 21 avril 2009	Conseil d'administration du 14 octobre 2013 sur délégation de compétence de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 30 septembre 2013	Conseil d'administration du 28 avril 2015 sur délégation de compétence de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 28 avril 2015
Nombre de BSA émis	128 985	7 000	15 106
Nombre d'actions total pouvant être souscrites	174 060	28 000	15 106
Point de départ d'exercice des bons	21/04/2009	En fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)	25 avril 2017 et en fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)
Nombre de BSA souscrits	128 985	7 000	0 (2)
Prix de souscription du bon	0	1,56 €	1,12 €
Date d'expiration	21/04/2019	14/10/2023	28/04/2025
Modalités d'exercice du Bon	Les BSA-2009 sont exerçables à tout moment ou tout ou partie	A hauteur de 50 % des BSA-2013-1B, par période mensuelle complète, et pour la première fois à compter du 1er avril 2014, à hauteur d'un nombre X de BSA-2013-1B calculé selon la règle suivante : X = 50 % des BSA-2013-1B multiplié par (nombre de mois écoulés à compter de la date de nomination de chacun des bénéficiaires en qualité d'administrateur / 48) A hauteur de 50 % des BSA-2013-1B, en cas (i) d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché organisé en France ou, d'une manière générale, sur toute bourse de valeurs en France ou à l'étranger, à travers une cession des actions au public et/ ou une augmentation de capital (l'«Introduction en bourse») ou (ii) de cession de l'intégralité des titres et/ou des actifs de la Société à un tiers (la «Cession industrielle»), réalisée l'une ou l'autre au plus tard le 30 juin 2014, telle que constatée par le Conseil d'administration.	A hauteur d'un nombre X de BSA avec X = BSA-2015-1 attribués au bénéficiaire multiplié par le nombre de mois de présence continue à compter du premier jour d'une année suivant le début du mandat social du bénéficiaire /36
Prix d'exercice	5,85 € par action soit 23,40 € par bon	3,9 € par action soit 15,60 € par bon	10,02 €
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence	341 880	0	0
Nombre cumulé de bons annulés ou caducs	0	0	0
Solde des BSA susceptibles d'être exercés à la date du présent document de référence	43 515	7 000	0
Nombre actions susceptibles d'être émises suivant exercices des BSA restant en circulation à la date du présent document de référence	174 060	28 000	0
Dilution maximale sur la base du capital émis à la date du présent document de référence(1)	3,89%	0,65%	0

(1) A la date du présent document de référence, le capital social émis est de 214 797,05 euros divisé en 4 295 941 actions

(2) La période de souscription des BSA-2015-1 était ouverte du 28 avril 2015 au 28 août 2015. Aucun BSA-2015-1 n'ayant été souscrit au 28 août 2015, ils sont donc caducs.

- *Bons de souscriptions d'actions (« BSA ») émis et attribués au profit de KEPLER CHEUVREUX dans le cadre d'un programme d'equity line :*

Le Conseil d'administration de la Société, lors de sa réunion du 17 mars 2015, faisant usage de la délégation de compétence conférée par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires en date du 31 mars 2014 dans sa 12e résolution, a décidé le principe d'une émission avec suppression du droit préférentiel de souscription de BSA pour un montant global maximum de fonds levés par exercice des BSA de 3 millions d'euros dans le cadre d'un programme d'equity line conclu avec Kepler Capital Markets SA (« **KEPLER CHEUVREUX** »).

200.000 BSA ont été intégralement souscrits par KEPLER CHEUVREUX en sa qualité d'intermédiaire financier et d'investisseur qualifié au sens de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier dans le cadre du programme d'equity line. Une seconde tranche de 200.000 BSA pourra également être émise au profit de KEPLER CHEUVREUX.

Dans le cadre de ce dispositif, et sous réserve que les conditions définies par les parties soient respectées, Kepler Cheuvreux s'est engagé à souscrire au cours des 36 mois suivant la décision du Conseil d'administration, aux périodes et au rythme qu'elle choisira, jusqu'à 400 000 actions de la Société. Theraclion reste libre d'interrompre à tout moment l'accompagnement financier offert par Kepler Cheuvreux.

Au cours de la période allant du 18 mars 2015 au 30 août 2015, il a été émis et délivré 23 500 actions nouvelles résultant de l'exercice par KEPLER CHEUVREUX de 23 500 BSA_{KEPLER} donnant droit à 23 500 actions pour un montant total de fonds levés de 182 K€ (dont 181 K€ de prime d'émission).

Le détail des exercices des BSA_{KEPLER} est présenté au chapitre 21.1.7 du présent document de référence.

Le nombre de titres émis dans le cadre de ce contrat et admis aux négociations sur Alternext feront l'objet d'avis Euronext, ainsi que d'une communication mensuelle relative au nombre total de droits de vote et actions composant le capital de la Société disponible sur le site Internet de la Société à la rubrique « investisseur » (www.theraclion.fr).

Les principales caractéristiques des BSA émis dans le cadre de ce programme d'equity line sont les suivantes :

	BSA KEPLER Tranche 1
Date de l'Assemblée Générale ou du Conseil d'administration ayant attribué les BSA	Décision du Directeur Général du 18 mars 2015 sur délégation du Conseil d'administration du 17 mars 2015 faisant usage de la délégation de compétence de l'assemblée générale mixte du 31 mars 2014
Nombre de BSA émis	200 000
Nombre d'actions total pouvant être souscrites	200 000
Point de départ d'exercice des bons	En fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)
Nombre de BSA souscrits	200 000
Prix de souscription du bon	500 € forfaitaire
Date d'expiration	18/09/2016
Modalités d'exercice du Bon	Exerçables à tout moment par KEPLER CHEUVREUX sous respect de la documentation contractuelle du programme d'equity line
Prix d'exercice	Correspondant au plus petit cours moyen quotidien de l'action Theraclion sur le marché Alternext d'Euronext Paris pondéré par les volumes au cours des 2 séances de bourse précédant le jour d'exercice des BSA, diminué d'une décote de 7,5% et arrondi à la deuxième décimale inférieure, conformément au contrat d'émission conclu avec KEPLER CHEUVREUX
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence	23 500
Nombre cumulé de bons annulés ou caducs	0
Solde des BSA susceptibles d'être exercés à la date du présent document de référence	176 500
Nombre actions susceptibles d'être émises suivant exercices des BSA restant en circulation à la date du présent document de référence	176 500
Dilution maximale sur la base du capital émis à la date du présent document de référence (1)	3,95%

(1) A la date du présent document de référence, le capital social émis est de 214 797,05 euros divisé en 4 295 941 actions

21.1.5. Capital social autorisé non émis

Le tableau ci-dessous présente, de façon synthétique, les délégations accordées au Conseil d'administration par les assemblées générales des actionnaires de la Société du 31 mars 2014 et du 28 avril 2015. Il est rappelé que le texte intégral du procès-verbal de ladite assemblée est disponible sur le site Internet de la Société à la rubrique « investisseur » (www.theraclion.fr).

Délégations données au Conseil d'administration par l'assemblée générale extraordinaire	Montant nominal maximal de l'augmentation de capital	Echéance de la délégation	Utilisation des délégations faites par le Conseil d'administration/Nombre d'actions émises	Modalités de détermination du Prix
1. Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital avec maintien du droit préférentiel de souscription (8ème résolution de l'AGM du 31 mars 2014)	150.000 €(1)	Caduque	Non utilisé	Prix au moins égal à la valeur nominale de l'action à la date d'émission des valeurs mobilières
2. Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital avec maintien du droit préférentiel de souscription (15ème résolution de l'AGM du 28 avril 2015)	70.000 €(2)	28 juin 2017	Non utilisé	Prix au moins égal à la valeur nominale de l'action à la date d'émission des valeurs mobilières
3. Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec suppression du droit préférentiel de souscription sans indication de bénéficiaires et par offre au public. (7ème résolution de l'AGM du 31 mars 2014)	150.000 €(1)	Caduque	37 506 € / 750 120 actions (24 avril 2014)	Prix au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 5 dernières séances de bourse, diminué le cas échéant d'une décote maximale de 20%

Délégations données au Conseil d'administration par l'assemblée générale extraordinaire	Montant nominal maximal de l'augmentation de capital	Echéance de la délégation	Utilisation des délégations faites par le Conseil d'administration/Nombre d'actions émises	Modalités de détermination du Prix
4. Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec suppression du droit préférentiel de souscription sans indication de bénéficiaires et par offre au public. (16ème résolution de l'AGM du 28 avril 2015)	70.000 €[(2)]	28 juin 2017	Non utilisé	Prix au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 20 dernières séances de bourse, diminué le cas échéant d'une décote maximale de 20%
5. Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires sans indication de bénéficiaires, dans la limite de 20% du capital par an, dans le cadre d'un placement privé (12ème résolution de l'AGM du 31 mars 2014)	150.000 €[(1)]	Caduque	200 000 BSA[(3)] (18 mars 2015)	Prix au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 5 dernières séances de bourse, diminué le cas échéant d'une décote maximale de 20%
6. Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires sans indication de bénéficiaires, dans la limite de 20% du capital par an, dans le cadre d'un placement privé (17ème résolution de l'AGM du 28 avril 2015)	70.000 €[(2)]	28 juin 2017	24 796,90 € / 495 938 actions (17 juin 2015)	Prix au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 20 dernières séances de bourse, diminué le cas échéant d'une décote maximale de 20%

Délégations données au Conseil d'administration par l'assemblée générale extraordinaire	Montant nominal maximal de l'augmentation de capital	Echéance de la délégation	Utilisation des délégations faites par le Conseil d'administration/Nombre d'actions émises	Modalités de détermination du Prix
7. Emission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de bénéficiaire (Loi TEPA) (18ème résolution de l'AGM du 28 avril 2015)	70.000 € (2)	28 octobre 2016	Non utilisé	Prix au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 20 dernières séances de bourse, diminué le cas échéant d'une décote maximale de 20%
8. Augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription des actionnaires (19ème résolution de l'AGM du 28 avril 2015)	15% du montant de l'émission initiale (2)	28 juin 2017	Non utilisé	Modalités correspondantes à celles des délégations de l'AGM du 28 avril 2015 présentées aux paragraphes 1, 2, 3 et 4 ci-dessus selon le cas
9. Emission d'action par incorporation au capital de bénéfices, réserves ou primes (20ème résolution de l'AGM du 28 avril 2015)	70.000 € (2)	28 juin 2017	Non utilisé	Néant
10. Réduction du capital social de la Société par voie d'annulation d'actions précédemment rachetées dans le cadre de l'autorisation d'achat de ses propres actions (21ème résolution de l'AGM du 28 avril 2015)	10% du capital	28 octobre 2016	Non utilisé	Néant

Délégations données au Conseil d'administration par l'assemblée générale extraordinaire	Montant nominal maximal de l'augmentation de capital	Echéance de la délégation	Utilisation des délégations faites par le Conseil d'administration/Nombre d'actions émises	Modalités de détermination du Prix
11. Emission de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BCE ») avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit des salariés et mandataires sociaux éligibles (22ème résolution de l'AGM du 28 avril 2015)	20 000 € (400 000 actions)	28 octobre 2016	323 000 BCE/16 150 €[(4)] (28 avril 2015)	Prix exercice au moins égal à la valeur la plus élevée entre (i) la moyenne pondérée par les volumes des cours des 20 dernières séances de bourse avant émission des bons et (ii) le prix de souscription unitaire d'une action retenu dans l'augmentation de capital la plus récente, si une augmentation de capital était réalisée dans les 6 mois précédent l'émission des bons
12. Emission de bons de souscription d'actions (« BSA ») avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit des administrateurs (23ème résolution de l'AGM du 28 avril 2015)	2 000 € (40 000 actions)	28 octobre 2016	15.106 BSA/755,30 €[(5)] (28 avril 2015)	Prix exercice au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 20 dernières séances de bourse avant émission des bons
13. Emission d'actions et/ou de titres de créances et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'un bénéficiaire dénommé (11ème résolution de l'AGM du 31 mars 2014)	150.000 € [(1)]	30 septembre 2015	Non utilisé	Prix au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 5 dernières séances de bourse, diminué le cas échéant d'une décote maximale de 20%

(1) Le montant nominal du plafond des augmentations de capital autorisé par l'AGM du 31 mars 2014 s'imputera sur le montant du plafond global autorisé de 150 000 euros, de la 21ème résolution de ladite assemblée, étant précisé qu'à ce montant nominal s'ajoutera, éventuellement le montant nominal des actions à émettre en supplément pour préserver les droits des titulaires des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables ;

(2) Le montant nominal du plafond des augmentations de capital autorisé par l'AGM du 28 avril 2015 s'imputera sur le montant du plafond global autorisé de 70 000 euros, de la 15ème résolution de ladite assemblée, étant précisé qu'à ce montant nominal s'ajoutera, éventuellement le montant nominal des actions à émettre en supplément pour préserver les droits des titulaires des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables ;

(3) Les BSA_{KEPLER} émis le 18 mars 2015 sont décrits au chapitre 21.1.4 du présent document de référence ;

(4) Les BCE émis le 28 avril 2015 sont décrits aux chapitres 17.2.3, 17.2.4 et 21.1. 4 du présent document de référence ;

(5) Les BSA émis le 28 avril 2015 sont décrits aux chapitres 17.2.1, 17.2.2 et 21.1. 4 du présent document de référence.

21.1.6. Informations sur le capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

Néant.

21.1.7. Tableau d'évolution du capital de la Société depuis sa création

Date de réalisation de l'opération	Nature de l'opération	Augmentation de capital (en €)	Prix d'émission unitaire (en €)	Prime d'émission ou d'apport (en €)	Nombre d'actions créées				Valeur nominale des actions (en €)	Nombre cumulé d'actions					Capital social cumulé (en €)
					Cat. O	Cat. A	Cat. B	Cat. C		Cat. O	Cat. A	Cat. B	Cat. C	Nombre total d'actions	
05/08/2004	Constitution de la Société Augmentation de capital en numéraire	40 000,00	1,00	0,00	40 000				1	40 000	0	0	0	40 000	40 000
08/09/2004	Augmentation de capital en numéraire	27 000,00	5,00	21 600,00	5 400				1	45 400	0	0	0	45 400	45 400
17/11/2004	Augmentation de capital en numéraire	29 999,28	9.56	26 861,28	3 138				1	48 538	0	0	0	48 538	48 538
27/04/2005	Création d'actions de catégories A et B et conversion d'actions ordinaires en actions de catégories A et B	0,00		0,00	- 48 538	28 938	19 600		1	0	28 938	19 600	0	48 538	48 538
27/04/2005	Augmentation de capital en numéraire	2 495 204,40	15,60	2 335 255,40				159 949	1	0	28 938	19 600	159 949	208 487	208 487
12/04/2006	Augmentation de capital en numéraire	998 587,20	15.60	934 575,20				64 012	1	0	28 938	19 600	223 961	272 499	272 499
13/12/2006	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	29 244,00	1,00	0,00			29 244		1	0	28 938	48 844	223 961	301 743	301 743

Date de réalisation de l'opération	Nature de l'opération	Augmentation de capital (en €)	Prix d'émission unitaire (en €)	Prime d'émission ou d'apport (en €)	Nombre d'actions créées				Valeur nominale des actions (en €)	Nombre cumulé d'actions					Capital après opération (en €)
					Cat. O	Cat. A	Cat. B	Cat. C		Cat. O	Cat. A	Cat. B	Cat. C	Nombre total d'actions	
29/03/2007	Conversion d'actions de catégorie B en actions de catégorie C	0,00		0,00			- 37 693	37 693	1	0	28 938	11 151	261 654	301 743	301 743,00
06/11/2008	Conversion des actions de catégorie B en actions de catégorie A et Surpression de la catégorie d'action B	0,00		0,00		11 151	- 11 151		1	0	40 089	0	261 654	301 743	301 743,00
06/11/2008	Augmentation du capital en numéraire	1 000 006,80	15,60	935 903,80				64 103	1	0	40 089	0	325 757	365 846	365 846,00
21/04/2009	Augmentation du capital en numéraire	1 000 006,80	15,60	935 903,80				64 103	1	0	40 089	0	389 860	429 949	429 949,00
10/09/2009	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	55 623,00	1,00	0,00		55 623			1	0	95 712	0	389 860	485 572	485 572,00
02/12/2009	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	1 560,00	15,60	1 460,00		100			1	0	95 812	0	389 860	485 672	485 672,00
20/05/2010	Réduction de capital par voie de diminution de la valeur nominale et affectation de la somme à la Prime d'émission	- 388 537,60		- 388 537,60					0,20	0	95 812	0	389 860	485 672	97 134,40

Date de réalisation de l'opération	Nature de l'opération	Augmentation de capital (en €)	Prix d'émission unitaire (en €)	Prime d'émission ou d'apport (en €)	Nombre d'actions créées				Valeur nominale des actions (en €)	Nombre cumulé d'actions					Capital après opération (en €)
					Cat. O	Cat. A	Cat. B	Cat. C		Cat. O	Cat. A	Cat. B	Cat. C	Nombre total d'actions	
30/12/2010	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA	1 999 998,00	23,40	1 982 904,00				85 470	0,20	0	95 812	0	475 330	571 142	114 228,40
09/02/2011	Augmentation de capital en numéraire par conversion d'obligations convertibles	518 512,80	15,60	511 865,20				33 238	0,20	0	95 812	0	508 568	604 380	120 876,00
09/02/2011	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA	997,00	0,2	0,00				4 985	0,20	0	95 812	0	513 553	609 365	121 873,00
19/03/2012	Augmentation de capital en numéraire	1 599 998,40	31,20	1 589 742				51 282	0,20	0	95 812	0	564 835	660 647	132 129.40
20/12/2012	Augmentation de capital en numéraire	1 649 980,80	31,20	1 639 404				52 884	0,20	0	95 812	0	617 719	713 531	142 706,20
30/10/2013	Division de la valeur nominale par 4	0	0	0	0	0	0	0	0,05	0	383 248	0	2 470 876	2 854 124	142 706,20
17/04/2014	Conversion des actions de préférence de catégorie C en actions ordinaires et suppression des catégories d'actions	0	0	0	0				0,05	2 854 124					142 706,20
24/04/2014	Augmentation de capital en numéraire par conversion d'obligations convertibles	1 462 244,09	9,43	1 454 490,94	155 063				0,05	3 009 187					150 459,35

Date de réalisation de l'opération	Nature de l'opération	Augmentation de capital (en €)	Prix d'émission unitaire (en €)	Prime d'émission ou d'apport (en €)	Nombre d'actions créées	Valeur nominale des actions (en €)	Nombre cumulé d'actions	Capital après opération (en €)
24/04/2014	Augmentation de capital en numéraire par offre au public dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société sur le marche Alternext Paris	10 876 740,00	14,50	10 839 234	750 120	0,05	3 759 307	187 965,35
03/07/2014	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BCE	67 064,40	3,90	66 204,60	17 196	0,05	3 776 503	188 825,15
19/03/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA_{KEPLER}	6 839,00	9,77	6 804,00	700	0,05	3 777 203	188 860,15
23/03/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA_{KEPLER}	7 744,00	9,68	7 704,00	800	0,05	3 778 003	188 900,15
08/04/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA_{KEPLER}	9 270,00	9,27	9 220,00	1 000	0,05	3 779 003	188 950,15
28/04/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA_{KEPLER}	18 300	9,15	18 200,00	2 000	0,05	3 781 003	189 050,15
17/06/2015	Augmentation de capital en numéraire par voie de placement privé	24.796,90	8,00	3.942.707,10	495 938	0,05	4 276 941	213 847,05
02/07/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA_{KEPLER}	350,00	7,35	51 100,00	7 000	0,05	4 283 941	214 197,05

Date de réalisation de l'opération	Nature de l'opération	Augmentation de capital (en €)	Prix d'émission unitaire (en €)	Prime d'émission ou d'apport (en €)	Nombre d'actions créées	Valeur nominale des actions (en €)	Nombre cumulé d'actions	Capital après opération (en €)
17/07/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA_{KEPLER}	150,00	7,35	21 900,00	3 000	0,05	4 286 941	214 347,05
22/07/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA_{KEPLER}	300,00	7,62	45 420,00	6 000	0,05	4 292 941	214 647,05
26/08/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA_{KEPLER}	150,00	7,18	21 390,00	3 000	0,05	4 295 941	214 797,05

21.2. ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

21.2.1. Objet social (article 3 des statuts)

La Société a pour objet, en France et à l'étranger :

- le développement, la fabrication, la vente et la location d'équipements médicaux, des matériels, sous-ensembles, pièces détachées, consommables et services qui leur sont associés ou les complètent, et destinés aux établissements de santé privés ou publics, et aux professionnels de santé en général ;

- la gestion, location, vente de licences d'applications de brevets développés ou acquis par la Société ;

- la prise de participation dans des entreprises françaises ou étrangères ayant une activité similaire à ou complémentaire de celles mentionnées ci-dessus ;

et plus généralement, toutes opérations mobilières ou immobilières qui pourraient se rattacher directement ou indirectement à l'objet de la Société ou à tous autres objets similaires ou connexes.

21.2.2. Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du Conseil d'administration et de la Direction Générale (articles 13 à 20 des statuts)

ARTICLE 13 – CONSEIL D'ADMINISTRATION

La Société est administrée par un Conseil composé de trois (3) membres au minimum et qui ne peut dépasser dix-huit (18) membres au plus, sous réserve de la dérogation prévue par la loi en cas de fusion.

ARTICLE 14 – MANDAT DES ADMINISTRATEURS

14.1 Nomination et révocation des administrateurs

Au cours de la vie sociale, les administrateurs sont nommés par l'assemblée générale ordinaire. Toutefois, en cas de fusion ou de scission, la nomination peut être faite par l'assemblée générale extraordinaire. La durée de leurs fonctions est de quatre (4) années. Elle prend fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Tout administrateur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les administrateurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'assemblée générale ordinaire.

Les personnes physiques âgées de plus de soixante-dix-huit (78) ans ne peuvent être administrateurs ; lorsqu'elles dépassent cet âge en cours de mandat, elles sont réputées démissionnaires d'office lors de la plus prochaine assemblée générale. Toute nomination intervenue en violation des dispositions précédentes est nulle, à l'exception de celles auxquelles il peut être procédé à titre provisoire.

Tout administrateur personne physique devra, tant lors de sa nomination que pendant toute la durée de son mandat, se conformer aux dispositions légales en matière de cumul de mandats qu'une même personne physique peut détenir au sein de sociétés anonymes ayant leur siège en France métropolitaine.

Un salarié de la société ne peut être nommé administrateur que si son contrat de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre des administrateurs liés à la société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

14.2 Administrateur personne morale

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

Le mandat du représentant permanent désigné par la personne morale nommée administrateur lui est donné pour la durée du mandat de cette dernière.

Si la personne morale révoque le mandat de son représentant permanent, elle est tenue de notifier sans délai à la société, par lettre recommandée, cette révocation ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

14.3 Vacance, décès, démission

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restant doivent convoquer immédiatement l'assemblée générale ordinaire en vue de compléter l'effectif du conseil d'administration.

Les nominations provisoires effectuées par le conseil d'administration sont soumises à ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil d'administration n'en demeurent pas moins valables.

ARTICLE 15 – ORGANISATION ET DELIBERATIONS DU CONSEIL

15.1 Président du conseil d'administration

Le conseil d'administration élit parmi ses membres un président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Le conseil d'administration détermine sa rémunération.

Le président du conseil d'administration organise et dirige les travaux de celui-ci dont il rend compte à l'assemblée. Il veille au bon fonctionnement des organes de la société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Pour l’exercice de ses fonctions, le président du conseil d’administration doit être âgé de moins de soixante-dix-huit (78) ans. Lorsqu’en cours de fonction cette limite d’âge aura été atteinte, le conseil d’administration pourra, si l’intérêt de la société l’exige, décider à titre exceptionnel de prolonger lesdites fonctions pour une période d’un an au plus, renouvelable si nécessaire, à une ou deux reprises, ne pouvant excéder un an et pour autant que le mandat d’administrateur du président se poursuive jusqu’au terme des périodes considérées. Les fonctions du président ne pourront se poursuivre au-delà du dernier jour du trimestre civil au cours duquel il atteindra son quatre vingtième anniversaire.

Le président est nommé pour une durée qui ne peut pas excéder celle de son mandat d’administrateur. Il est rééligible.

Le conseil d’administration peut le révoquer à tout moment.

En cas d’empêchement temporaire ou de décès du président, le conseil d’administration peut déléguer un administrateur dans les fonctions de président. En cas d’empêchement temporaire, cette désignation est donnée pour une durée limitée et peut être renouvelée. En cas de décès, elle vaut jusqu’à l’élection du nouveau président.

Le conseil d'administration peut également désigner un ou deux vice-présidents et un secrétaire qui peuvent être choisis en dehors des administrateurs et des actionnaires.

15.2 Réunions du conseil d'administration

Le conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la société l'exige, sur la convocation du président ou de l’administrateur délégué dans les fonctions de président. Lorsque le conseil d’administration ne s’est pas réuni depuis plus de deux mois, un tiers au moins des administrateurs, peut demander au président de convoquer le conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé. Le président est lié par la demande qui lui est ainsi adressée.

Le directeur général, au cas où cette fonction est dissociée de celle du président du conseil d’administration telle que l’option est prévue à l’article 17.1 des statuts, peut demander au président de convoquer le conseil d’administration sur un ordre du jour déterminé. Le président est lié par la demande qui lui est ainsi adressée.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

Le conseil d’administration se réunit au siège social ou en tout autre lieu (en France ou à l’étranger) désigné dans la convocation, sous la présidence de son président ou, en cas d’empêchement, du membre désigné par le conseil d'administration pour le présider.

Les réunions du conseil d’administration sont présidées par le président ou l’administration délégué dans les fonctions de président ou, en leur absence, par le plus âgé des vice-présidents assistant à la séance ou, en leur absence, par le plus âgé des administrateurs assistant à la séance choisi par le conseil d’administration en début de séance.

Le conseil d'administration peut nommer, à chaque séance, un secrétaire, même en dehors de ses membres.

Il est tenu un registre qui est signé par les administrateurs participant à la séance du conseil d'administration.

Les administrateurs, ainsi que toute personne appelée à assister aux réunions du conseil d’administration, sont tenus à la discrétion à l’égard des informations présentant un caractère confidentiel et données comme telles par le président.

15.3 Quorum et majorité

Le conseil d'administration ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents ou réputés présents, conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables.

Sauf stipulation contraire des présents statuts, les décisions sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés ou réputés présents.

Toutefois, les décisions suivantes ne peuvent être prises qu'à la majorité des 2/3 des administrateurs présents ou représentés ou réputés présents :

- nouvelle offre au public de titres de la société sur un marché financier, en application d'une délégation de pouvoir ou de compétence reçue par l'assemblée générale ;
- conclusion d'un partenariat stratégique avec tout tiers ;
- cession de la majorité des actifs de la société.

En cas de partage des voix, celle du président de séance est prépondérante.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du conseil d'administration par des moyens de visioconférence ou de télécommunication dans les conditions définies par le règlement intérieur du conseil d'administration. Toutefois, cette disposition n'est pas applicable pour l'arrêté des comptes annuels, l'arrêté des comptes consolidés, l'établissement du rapport de gestion et du rapport sur la gestion du groupe ainsi que pour les décisions relatives à la révocation du président du conseil d'administration, du directeur général et du directeur général délégué.

Par ailleurs, la moitié des administrateurs en fonction pourra s'opposer à la tenue d'une réunion du conseil d'administration par des moyens de visio-conférence ou de télécommunication. Cette opposition devra être notifiée dans les formes et délais qui seront arrêtés par le règlement intérieur et/ou dans celles qui seraient déterminées par les dispositions légales ou réglementaires.

15.4 Représentation

Tout administrateur peut donner, par écrit, mandat à un autre administrateur de le représenter à une séance du conseil d'administration.

Chaque administrateur ne peut disposer, au cours d'une même séance, que d'une seule des procurations reçues par application de l'alinéa précédent.

Ces dispositions sont applicables au représentant permanent d'une personne morale administrateur.

15.5 Procès-verbaux des délibérations

Les délibérations du conseil d'administration sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial, coté et paraphé, et tenu au siège social conformément aux dispositions réglementaires.

ARTICLE 16 – Pouvoir du Conseil

Le conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la société et veille à leur mise en œuvre.

Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, le conseil d'administration se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la société est engagée même pour les actes du conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Chaque administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir auprès de la direction générale tous les documents qu'il estime utiles.

Le conseil peut décider de créer des comités aux fonctions consultatives, notamment des comités stratégique, d'audit et de rémunération, ainsi qu'un conseil scientifique, dont les membres, choisis au sein du conseil d'administration ou à l'extérieur, auront des fonctions consultatives et rendront compte au conseil d'administration.

ARTICLE 17 – DIRECTION GENERALE – DELEGATION DE POUVOIRS

17.1 Principes d'organisation

Conformément aux dispositions légales, la direction générale de la société est assumée sous sa responsabilité, soit par le président du conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le conseil d'administration et portant le titre de directeur général.

Le choix entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale est effectué par le conseil d'administration qui doit en informer les actionnaires et les tiers dans les conditions réglementaires.

La délibération du conseil d'administration relative au choix de la modalité d'exercice de la direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents ou représentés ou réputés présents sous réserve des dispositions spécifiques prévues à l'article 15.3 ci-dessus en cas de participation des administrateurs au conseil d'administration par visioconférence ou autre moyen de télécommunication.

Le changement de modalité d'exercice de la direction générale n'entraîne pas une modification des statuts.

Lorsque la direction générale de la société est assumée par le président du conseil d'administration, les dispositions ci-après relatives au directeur général lui sont applicables.

17.2 Direction générale

Directeur général

En fonction du choix effectué par le conseil d'administration conformément aux dispositions du paragraphe ci-dessus, la direction générale de la société est assumée soit par le président du conseil d'administration, soit par une personne physique, administrateur ou non, actionnaire ou non, nommée par le conseil d'administration, et portant le titre de directeur général.

Lorsque le conseil d'administration choisit la dissociation des fonctions de président et de directeur général, il procède à la nomination du directeur général, fixe la durée de son mandat, détermine sa rémunération et, le cas échéant, les limitations de ses pouvoirs.

Nul ne peut être nommé directeur général s'il est âgé de plus de soixante-dix-huit (78) ans. D'autre part, si un directeur général en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le directeur général est révocable à tout moment par le conseil d'administration. Lorsque le directeur général n'assume pas les fonctions de président du conseil d'administration, sa révocation peut donner lieu à dommages-intérêts, si elle est décidée sans juste motif.

Le directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la société. Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au conseil d'administration.

Il représente la société dans ses rapports avec les tiers. La société est engagée même par les actes du directeur général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Directeurs généraux délégués

Sur proposition du directeur général, que cette fonction soit assumée par le président du conseil d'administration ou par une autre personne, le conseil d'administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques, nommées directeurs généraux délégués, choisies ou non parmi les administrateurs et les actionnaires, chargées d'assister le directeur général. Le nombre de directeurs généraux délégués ne peut excéder cinq (5). Si le directeur général délégué est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Nul ne peut être nommé directeur général délégué s'il est âgé de plus de soixante-dix-huit (78) ans. Si un directeur général délégué en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le conseil d'administration sur proposition du directeur général. Leur révocation sans juste motif peut donner lieu à dommages et intérêts.

En accord avec le directeur général, le conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Les directeurs généraux délégués disposent, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le directeur général.

Lorsque le directeur général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du conseil d'administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à nomination du nouveau directeur général.

Le conseil d'administration détermine la rémunération des directeurs généraux délégués.

17.3 Délégation de pouvoirs

Le conseil d'administration peut confier à des mandataires, administrateurs ou non, des missions permanentes ou temporaires qu'il détermine, leur déléguer des pouvoirs et fixer la rémunération qu'il juge convenable.

ARTICLE 18 – REMUNERATION DES ADMINISTRATEURS

L'assemblée générale peut allouer aux administrateurs, en rémunération de leur activité, à titre de jetons de présence, une somme fixe annuelle, que cette assemblée détermine sans être liée par des décisions antérieures. Le montant de celle-ci est porté aux charges d'exploitation.

Le conseil d'administration répartit librement entre ses membres les sommes globales allouées aux administrateurs sous forme de jetons de présence ; il peut notamment allouer aux administrateurs, membres des comités d'études, une part supérieure à celle des autres administrateurs.

Il peut être alloué par le conseil d'administration des rémunérations exceptionnelles pour les missions ou mandats confiés à des administrateurs.

Le conseil d'administration peut autoriser le remboursement des frais de voyage et de déplacement et des dépenses engagées par les administrateurs dans l'intérêt de la société.

ARTICLE 19 – CONVENTIONS ENTRE LA SOCIETE ET UN ADMINISTRATEUR OU LE DIRECTEUR GENERAL OU UN DIRECTEUR GENERAL DELEGUE OU UN ACTIONNAIRE DISPOSANT D'UNE FRACTION DES DROITS DE VOTE SUPERIEURE A 10 %

19.1 Conventions soumises à autorisation

Sauf celles portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, toute convention intervenant, directement ou par personne interposée, entre la société et l'un de ses administrateurs ou le directeur général ou un directeur général délégué ou un actionnaire détenant plus de 10 % des droits de vote de la société, ou s'il s'agit d'une société actionnaire, la société la contrôlant au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, doit être soumise à l'autorisation préalable du conseil d'administration.

Il en est de même des conventions auxquelles une des personnes visées à l'alinéa précédent est indirectement intéressée.

Sont également soumises à autorisation préalable les conventions intervenant entre la société et une entreprise, si le directeur général, l'un des directeurs généraux délégués ou l'un des administrateurs de la société est propriétaire, associé indéfiniment responsable, gérant, administrateur, membre du conseil de surveillance ou, d'une façon générale, dirigeant de l'entreprise.

Ces conventions doivent être autorisées et approuvées dans les conditions légales.

19.2 Conventions interdites

A peine de nullité du contrat, il est interdit aux administrateurs autres que les personnes morales de contracter, sous quelque forme que ce soit, des emprunts auprès de la société, de se faire consentir par elle un découvert, en compte courant ou autrement, ainsi que de faire cautionner ou avaliser par elle leurs engagements envers les tiers.

La même interdiction s'applique au directeur général, aux directeurs généraux délégués et aux représentants permanents des personnes morales administrateurs. Elle s'applique également aux conjoints, ascendants et descendants des personnes visées au présent article ainsi qu'à toute personne interposée.

19.3 Conventions courantes

Les conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, ne sont pas soumises à la procédure légale d'autorisation et d'approbation**.**

ARTICLE 20 – CENSEURS

Au cours de la vie sociale, l'assemblée générale ordinaire pourra procéder à la nomination de censeurs choisis parmi les actionnaires ou en dehors d'eux.

Le nombre de censeurs ne peut excéder trois (3).

Les censeurs sont nommés pour une durée d'un (1) an. Leurs fonctions prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leurs fonctions.

Tout censeur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les censeurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'assemblée générale ordinaire, sans qu'aucune indemnité ne leur soit due. Les fonctions de censeurs prennent également fin par décès ou incapacité pour le censeur personne physique, dissolution ou mise en redressement judiciaire pour le censeur personne morale ou démission.

Les censeurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent.

Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du conseil d'administration. Les censeurs exercent auprès de la société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Ils ne peuvent toutefois, en aucun cas, s'immiscer dans la gestion de la société, ni généralement se substituer aux organes légaux de celle-ci.

Dans le cadre de l'accomplissement de leur mission, les censeurs peuvent notamment :

- faire part d'observations au conseil d'administration,

- demander à prendre connaissance, au siège de la société, de tous livres, registres et documents sociaux,

- solliciter et recueillir toutes informations utiles à leur mission auprès de la direction générale et du commissaire aux comptes de la société,

- être amenés, à la demande du conseil d'administration, à présenter à l'assemblée générale des actionnaires un rapport sur une question déterminée.

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du conseil d'administration au même titre que les administrateurs.

Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas du droit de vote au conseil.

Le défaut de convocation du censeur ou de transmission des documents préalablement à la réunion du conseil d'administration au(x) censeur(s) ne peuvent en aucun cas constituer une cause de nullité des délibérations prises par le conseil d'administration.

21.2.3. Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (articles 10, 11.1, 11.2, 30 et 33 des statuts)

ARTICLE 10 – FORME DES ACTIONS

Les actions sont délivrées sous la forme nominative ou au porteur, au choix de l'actionnaire, à l'exception des titres devant être obligatoirement créés sous la forme nominative en vertu des dispositions législatives et réglementaires en vigueur ; il en sera ainsi notamment pour les actions de numéraire jusqu'à leur entière libération.

Tout titulaire de titres faisant partie d'une émission comprenant à la fois des titres au porteur et des titres nominatifs a la faculté de convertir ses titres dans l'autre forme.
Les actions nominatives donnent lieu à une inscription en compte individuel dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Ces comptes individuels peuvent être des comptes nominatifs purs ou des comptes nominatifs administrés, au choix de l'actionnaire.
Les actions au porteur donnent lieu à une inscription en compte tenu par un intermédiaire financier habilité.

En vue de l'identification des détenteurs de titres au porteur, la société est en droit de demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres, le nom ou la dénomination, la nationalité, l'année de naissance ou l'année de constitution et l'adresse des détenteurs de titres ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont les titres peuvent être frappés. Ces renseignements sont recueillis par le dépositaire central puis communiqués à la société, dans les conditions prévues par les dispositions législatives et réglementaires applicables.

ARTICLE 13 – TRANSMISSION DES ACTIONS – DROITS ET OBLIGATIONS ATTACHEES AUX ACTIONS – FRANCHISSEMENT DE SEUILS – DIVISIBILITE ET DEMEMBREMENT

Transmission des actions

Les actions sont librement négociables dès leur émission selon les modalités prévues par la loi.

Elles demeurent négociables après dissolution de la société et jusqu'à clôture de la liquidation.

Elles donnent lieu à une inscription en compte et se transmettent par virement de compte à compte dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi et les règlements en vigueur.

Les dispositions du présent article sont applicables, d'une manière générale, à toutes les valeurs mobilières émises par la société.

Droits et obligations attachées aux actions

1 - Chaque action donne droit, dans les bénéfices, l'actif social et le boni de liquidation, à une part nette proportionnelle à la quotité de capital qu'elle représente.

Elle donne le droit de participer, dans les conditions fixées par la loi et les présents statuts, aux assemblées générales et au vote des résolutions.

2 - Les actionnaires ne sont responsables du passif social qu'à concurrence de leurs apports.

Les droits et obligations attachés à l'action suivent le titre quel qu'en soit le titulaire.

La propriété d'une action emporte de plein droit adhésion aux statuts et aux décisions de l'assemblée générale des actionnaires.

3 - Chaque fois qu'il sera nécessaire de posséder plusieurs actions pour exercer un droit quelconque, en cas d'échange, de regroupement, d'attribution de titres, d'augmentation ou de réduction de capital, de fusion ou de toute opération sociale, les propriétaires de titres isolés, ou en nombre inférieur à celui requis, ne peuvent exercer ce droit qu'à condition de faire leur affaire personnelle du groupement et, éventuellement, de l'achat ou de la vente du nombre de titres nécessaires.

ARTICLE 30 – DROIT D'INFORMATION ET DE CONTROLE DES ACTIONNAIRES

Avant chaque assemblée, le conseil d'administration doit mettre à la disposition des actionnaires les documents nécessaires pour permettre à ceux-ci de se prononcer en connaissance de cause et de porter un jugement informé sur la gestion et la marche des affaires de la société.

A compter de la communication prévue ci-dessus, tout actionnaire a la faculté de poser par écrit, dans les conditions légales et réglementaires applicables, des questions auxquelles le conseil d'administration sera tenu de répondre au cours de l'assemblée.

A toute époque, tout actionnaire a le droit d'obtenir communication des documents que le conseil d'administration a obligation, selon les cas, de tenir à sa disposition au siège social, ou de lui adresser, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

ARTICLE 33 – AFFECTATION ET REPARTITION DU RESULTAT

Si les comptes de l'exercice approuvés par l'assemblée générale font apparaître un bénéfice distribuable tel qu'il est défini par la loi, l'assemblée générale décide de l'inscrire à un ou plusieurs postes de réserves dont elle règle l'affectation ou l'emploi, de le reporter à nouveau ou de le distribuer.

L'assemblée générale peut accorder aux actionnaires pour tout ou partie du dividende mis en distribution ou des acomptes sur dividende, une option entre le paiement du dividende en numéraire ou en actions dans les conditions légales.

Les pertes, s'il en existe, sont après l'approbation des comptes par l'assemblée générale, reportées à nouveau, pour être imputées sur les bénéfices des exercices ultérieurs jusqu'à extinction.

La part de chaque actionnaire dans les bénéfices et sa contribution aux pertes est proportionnelle à sa quotité dans le capital social.

21.2.4. Conditions de modification des droits des actionnaires

Les statuts de la Société ne prévoient aucune règle particulière dérogeant au droit commun des sociétés.

21.2.5. Assemblées générales d'actionnaires (articles 23 à 29 des statuts)

ARTICLE 23 – QUORUM ET MAJORITE

Les assemblées générales délibèrent dans les conditions fixées par la loi.

L'assemblée générale ordinaire prend toutes les décisions autres que celles qui sont réservées à la compétence de l'assemblée générale extraordinaire par la loi et les présents statuts. Elle ne délibère valablement sur première convocation que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. Sur deuxième convocation, aucun quorum n'est requis. Elle statue à la majorité des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

L'assemblée générale extraordinaire est seule habilitée à modifier les statuts dans toutes leurs dispositions. Elle ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins, sur première convocation, le quart et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions ayant le droit de vote. A défaut de ce dernier quorum, la deuxième assemblée peut être prorogée à une date postérieure de deux mois au plus à celle à laquelle elle avait été convoquée. Elle statue à la majorité des deux tiers des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

En cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication admis par la loi dans les conditions exposées à l'article 24 ci-après, seront réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, les actionnaires qui participent aux assemblées par visioconférence ou par des moyens de télécommunication.

ARTICLE 24 – CONVOCATION DES ASSEMBLEES GENERALES

Les assemblées générales sont convoquées soit par le conseil d'administration, soit par les commissaires aux comptes, soit par un mandataire désigné en justice dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi.

Elles sont réunies au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Lorsque les actions de la société sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou si toutes ses actions ne revêtent pas la forme nominative, elle est tenue, trente-cinq (35) jours au moins avant la réunion de toute assemblée de publier au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO) un avis de réunion contenant les mentions prévues par les textes en vigueur.

La convocation des assemblées générales est réalisée par l'insertion dans un journal habilité à recevoir les annonces légales dans le département du siège social et, en outre, au Bulletin des Annonces Légales et Obligatoires (BALO).

Tout actionnaire pourra également, si le conseil d'administration le décide au moment de la convocation de l'assemblée, participer et voter aux assemblées par visioconférence ou par tous moyens de télécommunication permettant leur identification, dans les conditions et suivants les modalités prévues par les dispositions législatives et réglementaires applicables.
Toute assemblée irrégulièrement convoquée peut être annulée. Toutefois, l'action en nullité n'est pas recevable lorsque tous les actionnaires étaient présents ou représentés.

ARTICLE 25 – ORDRE DU JOUR DE L'ASSEMBLEE

L'ordre du jour des assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Toutefois, un ou plusieurs actionnaires représentant au moins 5 % du capital (ou une association d'actionnaires répondant aux conditions légales) ont la faculté de requérir, dans les conditions prévues par la loi, l'inscription à l'ordre du jour de projets de résolutions. La demande est accompagnée du texte des projets de résolutions qui peuvent être assortis d'un bref exposé des motifs.

Ces projets de résolutions, qui doivent être portés à la connaissance des actionnaires, sont inscrits à l'ordre du jour et soumis au vote de l'assemblée.

L'assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour. Néanmoins, elle peut, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs administrateurs et procéder à leur remplacement.

L'ordre du jour de l'assemblée ne peut être modifié sur deuxième convocation.

Lorsque l'assemblée est appelée à délibérer sur des modifications de l'organisation économique ou juridique de l'entreprise sur lesquelles le comité d'entreprise a été consulté en application de l'article L. 2323-6 du Code du travail, l'avis de celui-ci lui est communiqué.

ARTICLE 26 – ADMISSION AUX ASSEMBLEES

Tout actionnaire peut participer personnellement, par mandataire ou par correspondance, aux assemblées générales, de quelque nature qu'elles soient.

Il est justifié du droit de participer aux assemblées générales dans les conditions et modalités fixées par la loi et les règlements.

L'inscription ou l'enregistrement comptable des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité est constaté par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

Les actionnaires qui n'ont pas libéré leurs actions des versements exigibles n'ont pas accès à l'assemblée.

ARTICLE 27 – REPRESENTATION DES ACTIONNAIRES ET VOTE PAR CORRESPONDANCE

27.1 Représentation des actionnaires

Un actionnaire peut se faire représenter par un autre actionnaire, par son conjoint, par son partenaire avec lequel il a conclu un pacte civil de solidarité ou par toute autre personne, physique ou morale, de son choix.

Tout actionnaire peut recevoir les pouvoirs émis par d'autres actionnaires en vue d'être représentés à une assemblée, sans autres limites que celles résultant des dispositions légales fixant le nombre maximal des voix dont peut disposer une même personne tant en son nom personnel que comme mandataire.

27.2 Vote par correspondance

A compter de la convocation de l'assemblée, un formulaire de vote par correspondance et ses annexes sont remis ou adressés, aux frais de la société, à tout actionnaire qui en fait la demande par écrit.

La société doit faire droit à toute demande déposée ou reçue au siège social au plus tard six (6) jours avant la date de réunion.

ARTICLE 28 – BUREAU DE L'ASSEMBLEE

Les assemblées d'actionnaires sont présidées par le président du conseil d'administration ou, en son absence, par un administrateur délégué à cet effet par le conseil d'administration. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

En cas de convocation par les commissaires aux comptes, par un mandataire de justice ou par les liquidateurs, l'assemblée est présidée par celui ou par l'un de ceux qui l'ont convoquée.

Sont scrutateurs de l'assemblée les deux membres de ladite assemblée disposant du plus grand nombre de voix et acceptant cette fonction.

Le bureau de l'assemblée en désigne le secrétaire qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

ARTICLE 29 – PROCES VERBAUX DES DELIBERATIONS

Les délibérations des assemblées d'actionnaires sont constatées par des procès-verbaux établis par les membres du bureau et signés par eux.

Ils indiquent la date et le lieu de réunion, le mode de convocation, l'ordre du jour, la composition du bureau, le nombre d'actions participant au vote et le quorum atteint, les documents et rapports soumis à l'assemblée, un résumé des débats, le texte des résolutions mises aux voix et le résultat des votes.

Les procès-verbaux sont établis sur un registre spécial tenu au siège social dans les conditions réglementaires.

Si, à défaut du quorum requis, une assemblée ne peut délibérer régulièrement, il en est dressé procès-verbal par le bureau de ladite assemblée.

21.2.6. Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle

Les statuts de la Société ne prévoient aucune règle particulière dérogeant au droit commun des sociétés.

21.2.7. Franchissements de seuils statutaires (article 11.3 des statuts)

Toute personne physique ou morale agissant seule ou de concert qui vient à posséder un nombre d'actions représentant une quotité de capital ou des droits de vote supérieure aux seuils fixés par la loi, informe la société dans le délai réglementaire, à compter du franchissement du seuil de participation, du nombre total d'actions ou de droits de vote qu'elle possède.

Cette information est également donnée dans les mêmes délais lorsque la participation en capital ou en droits de vote devient inférieure aux seuils fixés par la loi.

La personne tenue à cette information précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.

Si cela est requis par les règles du marché d'instruments financiers autre qu'un marché réglementé sur lequel les titres de la société sont admis aux négociations, cette personne informe également l'Autorité des marchés financiers, dans un délai et selon des modalités fixés par son règlement général, à compter du franchissement du seuil de participation. Le cas échéant, cette information est portée à la connaissance du public dans les conditions fixées par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

L'actionnaire qui n'aurait pas procédé régulièrement aux déclarations prévues par la loi auxquelles il était tenu est privé des droits de vote attachés aux actions excédant la fraction qui n'a pas été régulièrement déclarée pour toute assemblée générale d'actionnaires qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la notification.

Dans les mêmes conditions, les droits de vote attachés à ces actions et qui n'ont pas été régulièrement déclarés ne peuvent être exercés ou délégués par l'actionnaire défaillant.

Le tribunal de commerce du ressort du siège social peut, sur demande du président de la société, d'un actionnaire ou de l'Autorité des marchés financiers, prononcer la suspension totale ou partielle, pour une durée ne pouvant excéder cinq ans, des droits de vote de tout actionnaire qui n'aurait pas procédé aux déclarations prévues.

21.2.8. Modifications du capital (articles 7 et 8 des statuts)

ARTICLE 7 – AUGMENTATION ET REDUCTION DE CAPITAL

1 - Le capital social peut être augmenté par tous procédés et selon toutes modalités prévus par la Loi.

L'assemblée générale extraordinaire est seule compétente pour décider, sur rapport du conseil d'administration, une augmentation de capital.
Les actionnaires ont, proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital, droit auquel ils peuvent renoncer à titre individuel. L'assemblée générale ordinaire peut décider de supprimer ce droit préférentiel de souscription dans les conditions légales.

2 - La réduction du capital est autorisée ou décidée par l'assemblée générale extraordinaire et ne peut en aucun cas porter atteinte à l'égalité des actionnaires.

La réduction du capital à un montant inférieur au minimum légal ne peut être décidée que sous la condition suspensive d'une augmentation de capital destinée à amener celui-ci au moins au minimum légal, à moins que la société ne se transforme en société d'une autre forme n'exigeant pas un capital supérieur au capital social après sa réduction.

A défaut, tout intéressé peut demander en justice la dissolution de la société. Celle-ci ne peut être prononcée si au jour où le Tribunal statue sur le fond, la régularisation a eu lieu.

ARTICLE 8 – AMORTISSEMENT DU CAPITAL

Le capital social pourra être amorti conformément aux dispositions des articles L. 225-198 et suivants du Code de commerce.

22. CONTRATS IMPORTANTS

A l'exception des contrats de licences de brevets décrits au paragraphe 11.2 « Propriété intellectuelle », les contrats importants auxquels la Société est partie sont les suivants :

22.1. CONTRATS CONCLUS AVEC OSEO

22.1.1. Contrat d'aide OSEO ANVAR du 1er décembre 2005

Dans le cadre du développement de son dispositif dédié au traitement non invasif des nodules thyroïdiens par la technologie HIFU, THERACLION et OSEO ANVAR ont conclu en date du 1er décembre 2005 un contrat d'aide à l'innovation d'un montant maximum de 500 000 euros.

L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées, THERACLION a perçu l'intégralité de l'aide de 500 000 euros.

THERACLION devra rembourser cette aide à OSEO ANVAR selon l'échéancier suivant :
- 50 000 euros au plus tard le 31 mars 2010 (déjà remboursé);
- 75 000 euros au plus tard le 31 mars 2011 (déjà remboursé);
- 75 000 euros au plus tard le 31 mars 2014 (déjà remboursé) ;
- 150 000 euros au plus tard le 31 décembre 2015 ;
- 150 000 euros au plus tard le 31 décembre 2016.

Par ailleurs, au plus tard le 31 mars de chaque année, à compter du 1er janvier 2007, THERACLION pourrait verser à OSEO ANVAR une annuité de remboursement égale à :
- 37,00% du produit, hors taxes, des cessions ou concession de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé ;
- 37,00% du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par THERACLION pour ses besoins propres des prototypes, pré-séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Dans ce cas, les sommes versées s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO Innovation, telle que détaillée dans l'échéancier ci-dessus, et le cas échéant, sur la pénultième, étant précisé que ces remboursements ne pourront être supérieurs au montant en principal de l'aide perçue.

22.1.2. Contrat d'aide OSEO Innovation du 21 février 2008

Dans le cadre du développement de son dispositif dédié au traitement non invasif des nodules thyroïdiens et des glandes parathyroïdiennes par la technologie HIFU, THERACLION et OSEO Innovation ont conclu en date du 21 février 2008 un contrat d'aide à l'innovation d'un montant maximum de 1 300 000 euros.

L'ensemble des conditions techniques et financières ayant été réalisées, THERACLION a perçu l'intégralité de l'aide de 1 300 000 euros.

THERACLION devra rembourser cette aide à OSEO Innovation selon l'échéancier suivant :
- 300 000 euros au plus tard le 30 septembre 2011 (déjà remboursé) ;
- 200 000 euros au plus tard le 31 décembre 2014 (déjà remboursé) ;
- 200 000 euros au plus tard le 31 décembre 2015 ;
- 200 000 euros au plus tard le 31 décembre 2016 ;
- 400 000 euros au plus tard le 31 décembre 2017.

Par ailleurs, au plus tard le 31 mars de chaque année, à compter du 1er janvier 2009, THERACLION pourrait verser à OSEO Innovation une annuité de remboursement égale à :

- 48,70% du produit, hors taxes, des cessions ou concession de licences, de brevets ou de savoir-faire, perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé ;
- 48,70% du produit, hors taxes, généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par THERACLION pour ses besoins propres des prototypes, pré-séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Dans ce cas, les sommes versées s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO Innovation, telle que détaillée dans l'échéancier ci-dessus, et le cas échéant, sur la pénultième, étant précisé que ces remboursements ne pourront être supérieurs au montant en principal de l'aide perçue.

22.1.3. Contrats d'aide OSEO ISI du 25 mai 2009

Dans le cadre du développement de son dispositif dédié au traitement non invasif des glandes parathyroïdiennes par la technologie HIFU, THERACLION a conclu avec OSEO Innovation en date du 25 mai 2009 un contrat d'aide au projet d'Innovation Stratégique Industrielle « TUCE » et un contrat bénéficiaire au projet « TUCE » d'un montant global maximum de 8 522 476 euros.

THERACLION, agissant en tant que chef de file du projet TUCE, est associée à SUPERSONIC IMAGINE, entreprise innovante d'imagerie médicale ayant développé un échographe de nouvelle génération l'Aixplorer® (marquée CE depuis 2008 et ayant reçu l'approbation FDA depuis 2009), basé sur une technologie d'imagerie unique améliorant la détection et la caractérisation des lésions en mesurant en temps réel la dureté des tissus avec des images d'une qualité exceptionnelle.

Le projet TUCE vise ainsi à développer un dispositif médical permettant de réaliser l'ablation des glandes parathyroïdiennes de manière non invasive par HIFU en associant une imagerie innovante et un monitoring de l'effet tissulaire. Le contrat a été amendé le 30 novembre 2012 afin d'allonger sa durée et inclure le développement de l'ablation des adénofibromes du sein.

En fonction de la réalisation de certaines phases et étapes clés, décrites ci-dessous, le contrat d'aide OSEO ISI au projet TUCE se décompose entre :

- des subventions pour un montant global maximum de 3 430 940 euros dont 2 223 100 euros pour THERACLION ; et
- des avances remboursables d'un montant global maximum de 5 091 536 euros dont 4 684 416 euros pour THERACLION.

22.1.4. Etapes-clés du projet, livrables associés et conditions particulières pour la poursuite du projet :

Etapes clés	Date prévisionnelle	Principaux résultats attendus	Conditions particulières pour la poursuite du projet
EC1	T0 + 12 mois	• L01 : Appareil conforme au cahier des charges • L02 : Compte-rendu final sur l'acquisition de l'image • L03 : Compte-rendu sur la faisabilité de la mesure de température	Présentation d'un rapport confirmant la validation in vitro* des modes d'élastographie et de contrôle de la température tissulaire. Présentation des derniers bilans et comptes de résultats de la société THERACLION, vérification par OSEO de la capacité de cette société à poursuivre le programme et mise en place des conditions d'apports en fonds propres si nécessaire.
EC2	T0 + 24 mois	• L04 : Appareil marqué CE • L05 : Elaboration des essais cliniques pilote • L06 : Conclusion sur la pré-étude de l'intégration complète des systèmes	Présentation du certificat de marquage CE du dispositif robotisé. Présentation des derniers bilans et comptes de résultats de la société THERACLION, vérification par OSEO de la capacité de cette société à poursuivre le programme et mise en place des conditions d'apports adéquates.
EC3	T0 + 36 mois	• L07 : Lancement des essais pivot (sein) • L14A : Bilan intermédiaire des améliorations techniques apportées à l'appareil	Fourniture à OSEO des justificatifs d'une augmentation des fonds propres par apports en numéraire de 5 000 000 € sous forme d'augmentation de capital entièrement libéré prime d'émission comprise et/ou d'obligations convertibles, et/ou de comptes courants d'associés bloqués jusqu'au 31/12/2016
EC4	T0 + 48 mois	• L09A : Bilan intermédiaire des essais cliniques pivot en Europe (sein) • L14B : Bilan des améliorations techniques apportées à l'appareil • L15B : Lancement des essais pivot (cou)	Présentation des derniers bilans et comptes de résultats de la société THERACLION, vérification par OSEO de la capacité de cette société à poursuivre le programme et mise en place des conditions d'apports adéquates.
EC5	T0 + 60 mois	• L08 : Bilan de la conception du système intégré • L09B : Bilan des essais cliniques pivot en Europe (sein) • L17 : Lancement des essais pivot aux USA (sein)	
EC6	T0 + 72 mois	• L10 : Bilan intermédiaire des essais cliniques pivot aux USA (sein) • L11 : Appareil intégré fonctionnel • L16B : Bilan des essais cliniques pivot en Europe (cou)	
EC7	T0 + 84 mois	• L12 : Bilan des essais cliniques pivot aux USA • L13 : Marquage CE du système intégré	

T0 : date de démarrage effectif du projet = Mai 2009. Les étapes-clef EC01 à EC03 ont été réalisées avec succès.

22.1.5. Echéancier des versements maximaux par type d'aide, par partenaire et par étape clé (en milliers euros) :

Bénéficiaires	Premier versement en subventions	Versements maximal en subvention par étape-clé [a]							Total des versements en subventions
		EC 01 (réalisé en 2011)	EC 02 (réalisé en 2012)	EC 03 (réalisé en 2013)	EC 04 (réalisé en 2014)	EC 05 (réalisé en 2015)	EC 06	EC07[b]	
THERACLION	907	937		46				333	2 223
SUPERSONIC IMAGINE	810	204		13				181	1 208
Total	**1 717 060**	**1 141**		**59**				**514**	**3 431**

(a) Montant maximal versé au titre de la prochaine étape clé (hors report des montants non versés au titre des EC précédentes)
(b) Solde (15% minimum)

Bénéficiaires	Premier versement en avances rembours ables (réalisé)	Versements maximal en avance remboursable par étape-clé [a]							Total des versements en avances remboursables
		EC 01 (réalisé en 2011)	EC 02 (réalisé en 2012)	EC 03 (réalisé en 2013)	EC 04 (réalisé en 2014)	EC 05 (réalisé en 2015)	EC 06	EC 07[b]	
THERACLION			692	868	900	1 089	433	703	4 684
SUPERSONIC IMAGINE			77	0	51 000	191	27	61	407
Total			**769**	**868**	**951 000**	**1 280**	**460**	**764**	**5 092**

(a) Montant maximal versé au titre de la prochaine étape clé (hors report des montants non versés au titre des EC précédentes)
(b) Solde (15% minimum)

Les avances remboursables seront considérées comme intégralement remboursées lorsque le total des versements effectuées par THERACLION actualisés au taux annuel de 5,36% (taux résultant de l'application de la communication de la Commission Européenne concernant la méthode de fixation des taux de référence et d'actualisation à la date de décision de l'attribution de l'aide par OSEO Innovation majoré de 100 points de base), atteint le montant total, actualisé au même taux, de l'aide versée.

A compter d'un seuil de déclenchement correspondant à l'atteinte d'un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal à 120 millions d'euros sur la vente par THERACLION de produits et de services pour le traitement des pathologies des glandes parathyroïdiennes, THERACLION devra verser à OSEO Innovation des retours financiers sur la base de 2% de son chiffre d'affaires généré par l'exploitation des produits issus du projet, pendant une période de huit ans après l'atteinte de ce seuil de déclenchement, ces retours financiers étant plafonnés à 4 millions d'euros.

Ces versements seront effectués par THERACLION au plus tard quatre mois après la date de clôture de chaque exercice social. Les sommes non versées dans ce délai seront majorées de pénalités de retard au taux de 0,7% par mois calendaire de retard.

La comptabilisation des avances remboursables est faite en dettes financières, comme rappelé au chapitre 20.4.

22.1.6. Récapitulatif des aides en cours OSEO – BPI en cours

Date des contrats	Intitulé	Montant total	Montants cumulés perçus au 31/12/2014	Remboursements cumulés effectués au 31/12/2014 (1)	Solde à rembourser au 31/12/2014	Reste à percevoir au 31/12/2014 (2)
Récapitulatif des aides remboursables						
30 juin 2005	Bpi France	60 000	60 000	60 000	-	-
19 juillet 2005	Bpi France	223 000	223 000	223 000		-
1er décembre 2005	Bpi France	500 000	500 000	200 000	300 000	-
21 février 2008	Bpi France	1 300 000	1 300 000	300 000	1 000 000	-
25 mai 2009	Contrat TUCE (3)	4 684 416	2 459 812	-	2 459 812	2 224 604
Total aides remboursables		6 767 416	4 542 812	783 000	3 759 812	2 224 604
Récapitulatif des subventions TUCE				N/A		
de 2009 à 2014	Contrat TUCE	2 223 100	1 890 100			333 000
Total des subventions TUCE		2 223 100	1 890 100	-	-	333 000
Total		**8 990 516**	**6 432 912**	**783 000**	**3 759 812**	**2 557 604**

(1): En période subséquente, la Société a remboursé 200 K€ supplémentaires sur le contrat du 21 février 2008.

(2): sous réserve du franchissement de certaines étapes scientifiques

(3): TUCE : sur les 2,5 M€ perçus, 0,7 M€ ont été perçus en 2012, 0,9 M€ en 2013 et 0,9 M€ en 2014

22.2. CONTRATS CONCLUS AVEC LES FOURNISSEURS

Afin d'établir des relations durables avec ses principaux fournisseurs permettant de sécuriser les approvisionnements des différents composants de l'Echopulse® ainsi que la production de l'Echopulse® et des consommables, THERACLION a conclu les contrats-cadre de sous-traitance suivants :

- Signature le 22 octobre 2010 d'un contrat cadre d'une durée de trois ans entre la société VALTRONIC (société Suisse basée aux Charbonnières spécialisée dans la fabrication OEM de systèmes médicaux complexes et/ou miniaturisés) et THERACLION, aux termes duquel VALTRONIC se chargera de l'approvisionnement de l'ensemble des pièces non critiques, ainsi que de l'assemblage et de la vérification des systèmes Echopulse® qui seront livrés fonctionnels et prêts à être libérés par THERACLION ; ce contrat a été renouvelé pour une durée de trois ans ;

- Signature le 24 septembre 2010 d'un contrat cadre d'une durée de cinq ans entre la société STATICE SANTE (société française basée à Besançon, spécialisée en microtechniques dans la transformation des biomatériaux (silicones implantables, etc.) et THERACLION, aux termes duquel STATICE SANTE se chargera de l'approvisionnement et de l'intégration des kits de consommables ainsi que de la fabrication de la membrane du kit. Les kits de consommables seront livrés prêts à être expédiés chez le client final ;

- Signature le 27 août 2010 d'un contrat cadre d'une durée de cinq ans entre la société IMASONIC (société française basée à Besançon, spécialisée dans le design et la fabrication de transducteurs ultrasonores de spécialité pour les secteurs de la santé et de l'industrie) et THERACLION, aux termes duquel IMASONIC fournira les transducteurs de thérapie, ainsi que le corps du transducteur pour les appareils Echopulse® ;

- Signature le 22 mars 2010 d'un contrat cadre d'une durée de cinq ans entre la société VERMON (société française basée à Tours, spécialisée dans le design et la fabrication de transducteurs ultrasonores destinés au diagnostic médical) et THERACLION, aux termes duquel VERMON fournira la sonde d'imagerie pour les appareils Echopulse® ;

- Signature le 1er juillet 2013 d'un contrat cadre d'une durée de trois ans entre la société JJ&A (société étasunienne basée à Duvall, WA, USA, spécialisée dans le design et la fabrication de générateurs radiofréquence) et THERACLION, aux termes duquel JJ&A fournira le générateur de puissance HIFU pour les appareils Echopulse® ;

- Signature le 29 août 2013 d'un contrat de mise sous séquestre d'une durée d'un an entre la société JJ&A (société étasunienne basée à Duvall, WA, USA, spécialisée dans le design et la fabrication de générateurs radiofréquence), la société Guard-IT (société étasunienne basée à Austin, TX, USA, spécialisée dans la gestion de mise sous séquestre de propriété intellectuelle) et THERACLION. Ce contrat a pour objet la maitrise du dossier de production d'un composant clé du système Echopulse® : il permet la récupération des données nécessaires à la reproduction du composant concerné avec un autre sous-traitant, dans le cas d'une défaillance de la société JJ&A. Si un tel cas devait se produire, la société Guard-IT fournirait le dossier de production du générateur de puissance HIFU contenant les moyens de reproduire les cartes électroniques et les codes source du logiciel embarqué sur ce composant.

Concernant ces différents contrats, la Société n'a pas d'engagement contractuel sur les volumes auprès de ces fournisseurs. Les commandes sont donc établies en fonction des besoins d'approvisionnement de THERACLION.CONTRATS FORCES DE VENTES

Afin de développer l'organisation des ventes, des contrats de consultant ont été poursuivis en France et en Allemagne avec des professionnels de grande expérience commerciale et des qualités irréprochables sous l'aspect du comportement éthique. Le consultant français participe notamment à l'accompagnement de THERACLION auprès de la HAS dans ses démarches relatives à la mise en place du forfait innovation (voir chapitre 6.1 du présent document de référence). Le contrat de consultant qui était en place au Royaume Uni s'est terminé en 2014 et la Société a depuis préféré implanter une force de vente en direct en engageant un Directeur pays. De même, sur l'Italie, le contrat de distribution a pris fin, au profit d'une force de vente en direct.

Les contrats de distribution ont été stipulés avec des organisations de ventes locales bien implantées sur leurs territoires respectifs et qui ont démontré un succès commercial depuis plusieurs années. Les pays concernés par les contrats de distribution sont : la Turquie avec la société Penta, la Russie avec la société Heineman, la Bulgarie avec la société Sapex, la Pologne avec la société Alteris et enfin AB CARE Medical pour l'Egypte.

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

Néant.

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais auprès de la Société ainsi que sur le site Internet de la Société (www.theraclion.com) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).

Pendant la durée de validité du présent document de référence, les documents suivants, ou une copie de ces documents, peuvent être consultés :

- les statuts de THERACLION ;
- tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de THERACLION, dont une partie est incluse ou visée dans le présent document de référence;
- les informations financières historiques incluses dans le présent document de référence.

L'ensemble de ces documents juridiques et financiers relatifs à la Société et devant être mis à la disposition des actionnaires conformément à la réglementation applicable en vigueur peuvent être consultés au siège social de la Société, 102, rue Etienne Dolet – 92240 Malakoff.

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

A la date d'enregistrement du document de référence, la Société ne détient aucune participation dans le capital d'autres sociétés.

26. GLOSSAIRE

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Cette autorité évalue la sécurité d'emploi des produits de santé, assure leur surveillance, contrôle leur qualité en laboratoire et inspecte leurs sites de fabrication, de distribution et d'essais, et mène également des actions d'information pour le bon usage des produits de santé
Biopsie	Prélèvement d'un fragment de tissu ou d'organe à des fins d'examen microscopique
Cellule folliculaire	voir *Thyréocyte*
Crétinisme	Maladie due au manque d'hormones thyroïdiennes ayant pour symptôme un développement physique et mental arrêté, une dystrophie des os et des pièces molles et un métabolisme de base diminué
Dysphonie	Altération de la qualité de la voix se traduisant par la modification, unique ou combinée, de la hauteur, de l'intensité et du timbre de la voix
Echographie	Technologie d'imagerie médicale employant des ultrasons
Epithélial	Adjectif, relatif à l'épithélium, qui désigne un tissu mince formé de couches de cellules juxtaposées qui, notamment, recouvrent les cavités internes ou constituent les glandes
Endocrine	Se dit d'une glande sécrétant des hormones dans la circulation sanguine
Epithélium	Tissu mince formé de couches de cellules juxtaposées qui, notamment, recouvrent les cavités internes ou constituent les glandes
Euthyroïdie	Fonctionnement normal de la glande thyroïde
Exérèse	Opération chirurgicale visant à retirer de l'organisme un élément inutile ou nuisible à ce dernier (tumeur, par exemple)
Exocrine	Ce dit d'une glande sécrétant des substances dans le milieu extérieur de l'organisme : peau, tube digestif, etc.
FDA	Food and Drug Administration. Agence fédérale qui autorise la mise sur le marché des médicaments et des dispositifs médicaux aux Etats-Unis
Follicule	En anatomie, formation entourant un organe et/ou sécrétant ou excrétant une substance
HIFU *(High Intensity Focused Ultrasound)*	Technique médicale permettant de faire l'ablation thermique (destruction par la chaleur) focalisée précisément d'un tissu biologique (pathologique ou non)
Histologique	Adjectif qui désigne l'étude microscopique des tissus vivants
Hormone thyréotrope	Hormone sécrétée par l'hypophyse dont la fonction est de stimuler le fonctionnement de la glande thyroïde

Hypercalcémie	Augmentation anormale du taux de calcium sérique
Hyperéchogène	Adjectif qui désigne, en échographie, une masse solide qui renvoie un fort écho
Hypophyse	L'hypophyse est une glande endocrine située à la base du cerveau dans une petite cavité osseuse qui produit des hormones gérant une large gamme de fonctions corporelles
IDE (*Investigational Device Exemption*)	Permet à un appareil utilisé dans le cadre de recherches d'être utilisé au cours d'une étude clinique, afin de recueillir en toute sécurité et efficacement, les données nécessaires à l'obtention d'une PMA
Incidence	Nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période et pour une population déterminée
In vitro	Se dit d'un test réalisé en dehors d'un organisme vivant ou d'une cellule
In vivo	Se dit d'une recherche effectuée sur un organisme vivant
IRM (Imagerie par résonance magnétique)	Technologie d'imagerie médicale utilisant les propriétés de résonance magnétique nucléaire du corps humain et de ses composants
Lithiase rénale	Présence d'un ou plusieurs calculs dans les voies urinaires
Marquage CE	Déclaration émanant du fabricant certifiant que le produit est conforme aux dispositions légales applicables et aux directives européennes (respect d'un certain nombre de conditions en termes de sécurité, efficacité, traçabilité de la fabrication…)
Métabolite	Substance qui se constitue à partir d'une autre substance au cours du métabolisme
Métabolisme	Ensemble des réactions biochimiques se produisant au sein de l'organisme
Myxœdème	Infiltration cutanée se caractérisant par un gonflement de la face et des membres
Nécrose	Mort d'une cellule ou d'un tissu organique
Nécrose ischémique	Nécrose de coagulation caractérisée par un arrêt de la circulation sanguine
Neurolepanalgésie	Méthode d'anesthésie associant un analgésique (qui agit contre la douleur) et un neuroleptique (qui a une action sédative sur le système nerveux)
Œdème	Rétention pathologique de liquide dans les tissus de l'organisme, en particulier dans le tissu interstitiel
PMA (Pre-Market Approval)	Processus de demande d'obtention d'agrément, généralement requis pour la commercialisation, aux Etats-Unis, de dispositifs de classe III. Il comprend toutes les données techniques, des essais précliniques et cliniques permettant de soutenir la sécurité et l'efficacité du dispositif

PMN ou 510(k) (*Pre-Market Notification*)	Autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis d'un dispositif médical, accordée par la FDA, et qui démontre que ce dispositif médical est aussi sûr et efficace ou tout du moins qu'il correspond en substance à un dispositif qui était ou est déjà commercialisé légalement sur le marché américain, et que, par conséquent, ce nouveau dispositif ne requiert pas d'autorisation préalable de mise sur le marché (PMA)
Ponction cytologique	Prélèvement d'une masse ou d'un liquide pour examen afin de détecter la présence éventuelle de cellules anormales
Prévalence	Mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné calculée en rapportant à cette population totale, le nombre de cas de maladies
Punctiforme	Adjectif qui signifie en forme de point
Sérique	Adjectif relatif au plasma ou sérum sanguin
Substance colloïde	Substance insoluble dans un certain milieu (eau, alcool ...) et qui s'y trouve donc dispersée en particules très fines
Thyréocyte	Cellule folliculaire qui a pour fonction de synthétiser et de disséminer des hormones thyroïdiennes dans le sang
Thyroïdite	Inflammation de la glande thyroïde
Tumeur phyllode	Tumeur du sein bénigne ou maligne qui est, en général, volumineuse et de croissance rapide