



Société anonyme au capital social de 241 163,60 Euros  
Siège social : 102, rue Etienne Dolet  
92240 Malakoff  
478 129 968 RCS Nanterre

#### DOCUMENT DE REFERENCE



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 8 juillet 2016 sous le numéro R.16-065. 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](http://www.theraclion.com)) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)).

## TABLE DES MATIERES

<b>1. PERSONNE RESPONSABLE .....</b>	<b>8</b>
1.1. RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE.....	8
1.2. ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE.....	8
<b>2. CONTROLEUR LEGAL DES COMPTES .....</b>	<b>9</b>
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
<b>3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES .....</b>	<b>10</b>
<b>4. FACTEURS DE RISQUES.....</b>	<b>12</b>
4.1. RISQUES RELATIFS A L'ACTIVITE DU GROUPE 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 MARCHÉ.....	30
4.7. ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES .....	32
4.8. FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES .....	35
<b>5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR .....</b>	<b>36</b>
5.1. HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE .....	36
5.2. INVESTISSEMENTS .....	40
<b>6. APERÇU DES ACTIVITES DU GROUPE .....</b>	<b>42</b>
6.1. PRESENTATION GENERALE .....	44
6.2. LES MARCHES CLINIQUES ADRESSES PAR THERACLION .....	58
6.3. CONCURRENCE ET AVANTAGES COMPARATIFS DE LA TECHNOLOGIE DE THERACLION.....	65
6.4. ETUDES CLINIQUES.....	70
6.5. STRATEGIE ET DEVELOPPEMENT .....	85
<b>7. ORGANIGRAMME.....</b>	<b>96</b>
7.1. ORGANISATION DU GROUPE .....	96
7.2. FILIALES ET PARTICIPATIONS.....	96

<b>8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS .....</b>	<b>97</b>
8.1. IMMOBILISATIONS CORPORELLES IMPORTANTES EXISTANTES OU PLANIFIEES.....	97
8.2. QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES .....	97
<b>9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT DE LA SOCIETE ..</b>	<b>98</b>
9.1. PRESENTATION GENERALE .....	98
9.2. SITUATION FINANCIERE DU GROUPE AU 31 DECEMBRE 2015 COMPAREE AU 31 DECEMBRE 2014 .....	98
9.3. ANALYSE DU BILAN AU 31 DECEMBRE 2015 ET AU 31 DECEMBRE 2014.....	100
<b>10. TRESORERIE ET CAPITAUX.....</b>	<b>103</b>
10.1. INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT DE LA SOCIETE .....	103
10.2. FLUX DE TRESORERIE .....	107
10.3. INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT .....	108
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 .....	108
10.5. SOURCES DE FINANCEMENT NECESSAIRES A L'AVENIR .....	108
<b>11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES.....</b>	<b>109</b>
11.1. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT .....	109
11.2. PROPRIETE INTELLECTUELLE.....	110
<b>12. INFORMATION SUR LES TENDANCES .....</b>	<b>121</b>
12.1. PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE.....	121
12.2. CHIFFRE D'AFFAIRES DU PREMIER SEMESTRE 2016 .....	121
12.3. PERSPECTIVES D'AVENIR ET OBJECTIFS .....	123
<b>13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE.....</b>	<b>125</b>
<b>14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE .....</b>	<b>126</b>
14.1. COMPOSITION DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GENERALE.....	126
14.2. DIRECTION GENERALE .....	130
14.3. CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DE LA DIRECTION GENERALE .....	131
<b>15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES.....</b>	<b>136</b>
15.1. REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS .....	136

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 .....	139
15.3. BSA OU BCE ATTRIBUES AUX ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS.....	139
<b>16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION .</b>	<b>140</b>
16.1. ECHEANCE DU MANDAT DES ADMINISTRATEURS ET DE LA DIRECTION GENERALE.....	140
16.2. CONTRATS DE SERVICE LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE A LA SOCIETE.....	141
16.3. COMITES.....	141
16.4. DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE .....	143
<b>17. SALARIES .....</b>	<b>146</b>
17.1. RESSOURCES HUMAINES.....	146
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 .....	147
17.3. INTERESSEMENT ET PARTICIPATIONS DU PERSONNEL.....	151
<b>18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....</b>	<b>152</b>
18.1. REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE.....	152
18.2. DROITS DE VOTE.....	155
18.3. DECLARATION RELATIVE AU CONTROLE DE LA SOCIETE .....	156
18.4. ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE .....	156
<b>19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES .....</b>	<b>157</b>
19.1. TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES.....	157
19.2. RAPPORTS SPECIAUX DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2013, 2014 ET 2015.....	158
<b>20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE.....</b>	<b>160</b>
20.1. INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES.....	160
20.2. INFORMATIONS FINANCIERES PRO-FORMA.....	190
20.3. DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES .....	190
20.4. POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES .....	190
20.5. PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE .....	190
20.6. CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE.....	190
<b>21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....</b>	<b>191</b>

21.1. CAPITAL SOCIAL.....	191
21.2. ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS.....	211
<b>22. CONTRATS IMPORTANTS.....</b>	<b>225</b>
22.1. CONTRATS CONCLUS AVEC OSEO.....	225
22.2. CONTRATS CONCLUS AVEC LES FOURNISSEURS.....	230
<b>23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS.....</b>	<b>232</b>
<b>24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC.....</b>	<b>233</b>
<b>25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS.....</b>	<b>234</b>
<b>26. GLOSSAIRE.....</b>	<b>235</b>

## 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 2014 et le rapport établi par les contrôleurs légaux figurent dans le document de référence enregistré le 2 septembre 2015 sous le numéro R. 15-064 en page 156 et suivantes ;
- le rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014 figure dans le document de référence enregistré le 2 septembre 2015 sous le numéro R. 15-064 en pages 154 et 155 ;
- 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 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 2013 figure dans le document de base enregistré le 20 mars 2014 sous le numéro I.14-010 en pages 146 et 147.

Le lecteur est invité à se reporter à ces informations.

Le document de référence 2014 enregistré le 2 septembre 2015 sous le numéro R. 15-064 est disponible sur le site Internet de la Société ([www.theraclion.fr](http://www.theraclion.fr), rubrique Investisseurs \ Documentation \ Comptes et rapports financiers), ainsi que sur le site internet de l'AMF ([www.amf-France.org](http://www.amf-France.org)).

Le document de base enregistré le 20 mars 2014 sous le numéro I.14-010 est disponible sur le site Internet de la Société ([www.theraclion.fr](http://www.theraclion.fr), rubrique Investisseurs \ Documentation \ Documentation IPO), ainsi que sur le site internet de l'AMF ([www.amf-France.org](http://www.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. Le terme le « Groupe » désigne le groupe THERACLION composé de la Société et de sa filiale Theraclion Asia-Pacific Ltd située à Hong-Kong.

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 donnés 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 l'exercice clos le 31 décembre 2015 figurant au paragraphe 20.1 dudit document de référence.*

*Le rapport du contrôleur légal pour l'exercice consolidé clos le 31 décembre 2015, figurant aux pages 188 et 189 dudit document de référence contient l'observation suivante :*

- *« Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 3 « Principes, règles et méthodes comptables » de l'annexe relative aux conditions d'application du principe de continuité d'exploitation. »*

*Les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2014 incorporées par référence dans le présent document de référence et présentées dans le document de référence enregistré le 2 septembre 2015 sous le numéro R. 15-064 en page 156 et suivantes, ont fait l'objet d'un rapport du contrôleur légal, figurant en pages 154 et 155 dudit document de référence, 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. »*

*Les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2013 incorporées par référence dans le présent document de référence et présentées dans le document de base enregistré le 20 mars 2014 sous le numéro I.14-010 en page 148 et suivantes, ont fait l'objet d'un rapport du contrôleur légal, figurant en pages 146 et 147 dudit document de base, 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 » qui expose la situation financière de votre société au 31 décembre 2013 ainsi que les mesures annoncées par la direction pour permettre à votre société de couvrir ses besoins de trésorerie. »*

A Malakoff,  
Le 7 juillet 2016

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 12 mai 2016  
Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant au cours de l'année 2022 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

### 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 12 mai 2016  
Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant au cours de l'année 2022 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

### 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 consolidés des exercices clos au 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2015, 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 :

<b>ACTIF (en euros)</b>	<b>31/12/2015</b>	<b>31/12/2014</b>
Actif immobilisé net	1 893 933	1 426 322
Actif circulant	7 362 550	6 857 945
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>9 256 483</b>	<b>8 284 267</b>
<b>PASSIF (en euros)</b>	<b>31/12/15</b>	<b>31/12/2014</b>
Capitaux propres	756 798	2 773 895
Autres fonds propres	5 005 073	3 955 042
Dettes	3 453 458	1 543 830
<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>9 256 483</b>	<b>8 284 267</b>

#### ▪ Compte de résultat simplifié :

<b>COMPTE DE RESULTAT (en euros)</b>	<b>31/12/2015 (12 mois)</b>	<b>31/12/2014 (12 mois)</b>
Chiffre d'affaires	1 530 922	799 689
<i>dont vente Equipement</i>	<i>1 407 011</i>	<i>773 900</i>
<i>dont location d'équipement et facturation à l'acte</i>	<i>81 850</i>	
<i>dont vente de consommables</i>	<i>42 075</i>	<i>25 789</i>
Subventions d'exploitation	61 130	14 000
Autres produits	5 404	5 988
Charges d'exploitation	(8 838 400)	(5 778 778)
<b>Résultat d'exploitation</b>	<b>(7 240 944)</b>	<b>(4 959 102)</b>
<b>Résultat financier</b>	<b>(178 307)</b>	<b>(183 257)</b>
<b>Résultat courant avant impôts</b>	<b>(7 419 251)</b>	<b>(5 142 359)</b>
<b>Résultat exceptionnel</b>	<b>180 123</b>	<b>(18 045)</b>
Impôts sur les bénéfices	826 383	526 344
<b>Résultat net</b>	<b>(6 412 745)</b>	<b>(4 634 060)</b>

#### ▪ Flux de trésorerie :

<b>(en euros)</b>	<b>31/12/2015 (12 mois)</b>	<b>31/12/2014 (12 mois)</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles</b>	(4 978 660)	(5 177 675)
<i>Dont CAF</i>	<i>(6 031 469)</i>	<i>(4 320 254)</i>
<i>Dont Variation du BFR</i>	<i>1 052 808</i>	<i>(857 421)</i>
<b>Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement</b>	(824 779)	(493 185)

(en euros)	31/12/2015 (12 mois)	31/12/2014 (12 mois)
<b>Flux de trésorerie liés aux activités de financement</b>	5 284 648	9 535 250
<b>Variation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie</b>	(518 971)	3 864 390
<i>Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture</i>	4 272 084	407 694
<i>Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture</i>	3 753 293	4 272 084

#### ▪ **Capitaux propres et endettement consolidés au 31 mai 2016**

En application du paragraphe 127 des recommandations du CESR de février 2005 (mises à jour par l'ESMA en mars 2013) en vue d'une application cohérente du règlement de la Commission européenne sur les prospectus n° 809/2004 (Références : ESMA/2013/319 ; CESR/05-054b), la situation des capitaux propres au 31 mai 2016 et de l'endettement financier net au 31 mai 2016 est telle que détaillée ci-après :

Capitaux propres et endettement	en K €
<b>Total des dettes courantes :</b>	<b>350</b>
<b>Total des dettes non courantes (hors partie courante des dettes long terme)*</b>	<b>4 553</b>
<b>Capitaux propres (au 31/05/2016 )</b>	<b>2 840</b>

Endettement Financier net de la Société	en K €
<b>D - Liquidité (A+B+C)</b>	<b>2 542</b>
<b>E - Créances financières à court terme</b>	<b>0</b>
<b>I - Dettes financières courantes à court terme (F+G+H)</b>	<b>350</b>
<b>J - Endettement financier net à court terme (I-E-D)</b>	<b>-2 192</b>
<b>N - Endettement financier net à moyen et long termes (K+L+M)*</b>	<b>4 553</b>
<b>O - Endettement financier net (J+N)</b>	<b>2 361</b>

\* Comprend les avances remboursables enregistrées en autres fonds propres dans les comptes consolidés clos au 31 décembre 2015

Un financement de 433 K€ est reçu en juin, dans le cadre du projet TUCE en collaboration avec la société SuperSonic Imagine. Cette nouvelle tranche vient récompenser le succès de l'étape clé n°6. Il est précisé que les engagements contractuels mentionnés dans les annexes des comptes consolidés au 31 décembre 2015 n'ont pas évolué de manière significative à la date d'enregistrement du présent prospectus.

#### ▪ **Chiffre d'affaires au cours du premier semestre 2016**

La Société a diffusé un communiqué de presse en date du 7 juillet 2016 relatif à son chiffre d'affaires du premier trimestre 2016 qui est décrit ci-dessous. Ce communiqué de presse est reproduit au chapitre 12.2 du présent document de référence.

En K€	2016	2015	% vs 2015
Ventes équipements	294	0	
Locations d'équipements	101	32	212%
Ventes de consommables	56	6	880%
Ventes de services	13	0	
<b>Chiffre d'affaires 1er Semestre 2016</b>	<b>463</b>	<b>38</b>	<b>1119%</b>

## 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'acquiescer ou de souscrire des actions du Groupe. Dans le cadre de la préparation du présent document de référence, le Groupe a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, 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.*

*Le Groupe attire plus particulièrement l'attention des lecteurs sur les risques liés aux contraintes pouvant freiner ou entraver le déploiement commercial ainsi que sur ceux liés au financement à court terme du Groupe (insuffisance de financement au regard des obligations à moins de douze mois).*

*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 le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives, peuvent ou pourraient exister.*

### 4.1. RISQUES RELATIFS A L'ACTIVITE DU GROUPE 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, le Groupe 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\*.

Le Groupe 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 à partir de son appareil existant l'Echopulse®. Cela permettra à terme de faire de l'Echopulse une véritable plateforme de traitement à la disposition du personnel soignant, 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 potentiel commercial.

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 du Groupe 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. Le Groupe 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 préopératoires. Après de la recherche clinique appliquée validant ces nouvelles indications potentielles, le Groupe compte obtenir les agréments nécessaires au sein de l'Union Européenne.

A une échéance de 2 à 3 ans, le Groupe 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 réglementaire permet d'avoir la rigueur clinique d'un « *Pre-Market Approval* » (PMA\*) via un essai clinique multicentrique 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 16 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 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 du Groupe, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

#### **4.1.3. 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 induit par la maturité de la technologie.

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.

#### **4.1.4. 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 des 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.

#### **4.1.5. 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, HAIFU et ALPINION 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 la Société 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 dans les indications concernées »).

Le Groupe 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. Le Groupe 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, le Groupe estime cependant que l'arrivée de quelques solutions concurrentielles équivalentes pourrait avoir un effet positif sur l'adoption des marchés visés.

### **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 sur la 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 d'avenir 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 dix zones à savoir la Russie, la Turquie, la Tunisie, la Bulgarie, la Pologne, Taiwan, la Corée, Singapour, l'Egypte et l'Arabie Saoudite 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 Allemagne, en Italie, 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 d'avenir, 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 au travers d'une filiale, 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, David Auregan Directeur Financier, Jose Abellan Vice-Président Business Development Germany 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 souscription 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), Vincent Gardès (Directeur Général de Vexim SA) et Jean-Yves Burel. 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, mandataires sociaux et membres du conseil d'administration de Theraction détiennent désormais 5,48% du capital.

### **4.3. RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES**

#### **4.3.1. 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). En Allemagne 1,5 million d'allemands sont désormais couverts pour les traitements Echopulse des adénofibromes du sein et 1 million pour le traitement des nodules thyroïdiens via leur assurance publique.

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 aux Etats-Unis 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 » un remboursement dérogatoire et transitoire qui permet de financer une étude qui a pour objectif de compléter des données manquantes pour pouvoir accéder à un remboursement permanent. Un dossier a été déposé début 2016 et est en cours d'évaluation (voir le chapitre 6.5.2 du présent document de référence).

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.

#### **4.3.2. Risques liés à la réglementation 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

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 et la plupart de l'Asie font l'objet d'homologations spécifiques.

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 Columbia et de Bellevue Hospital, la Société prévoit de réaliser un essai pivot multicentrique 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 2018.

De même la procédure de certification de l'Echopulse® serait attendue au plus tôt à fin 2018.

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.

### 4.3.3. 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 (Audit de renouvellement du marquage CE prévu au cours du troisième trimestre 2016). 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 1<sup>er</sup> 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.

#### **4.3.4. 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, 16 patientes ont déjà été traitées avec une très bonne tolérance. Cette étape sera suivie d'une étude multicentrique. Une demande de pré-IDE spécifique pour cette étude a été envoyée et une rencontre au siège de la FDA a eu lieu au cours du mois de septembre 2015. Ceci afin d'établir la structure de l'étude multicentrique pivot dont le dossier serait soumis au cours du second semestre 2016.

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.

#### **4.3.5. 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, Arabie Saoudite, Corée et Taiwan).

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.

#### **4.3.6. 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.

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 2016 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 (50 patients sur 50 traités, un suivi à plus long terme est en cours) (cf 6.4.3.1. « Etude clinique en Angleterre évaluant l'efficacité d'un traitement périphérique des fibroadénomes »), à Tübingen à l'hôpital Universitaire (27 patients, recrutement terminé, suivi à deux ans en cours), et à Charlottesville, Université de Virginie aux Etats-Unis (16 patientes sur 20 traitées). Une autre étude sur les fibroadénomes du sein avec une méthode permettant la réduction drastique du temps de traitements, initiée en 2015, est en cours à Sofia – Bulgarie (Hôpital universitaire de Sofia), avec sept patientes traitées à ce jour.

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 thyroïdiens avec une méthode permettant la réduction drastique du nombre de traitements, initiée en 2015, est en cours à Sofia – Bulgarie (Hôpital universitaire de Sofia), avec quinze patients traités à ce jour. Une demande de pré-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 2016.

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.

#### **4.3.7. 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.

#### **4.3.8. 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.

#### **4.3.9. 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 LIÉS À LA PROPRIÉTÉ 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.

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.

Le portefeuille de brevets exploité par Theraclion est décrit au chapitre 11.2.1 « Brevets » du présent document de référence. Les contrats de licence conclus par Theraclion sont décrits au chapitre 11.2.2 « Accords de licence ».

#### **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 2015, les pertes nettes consolidées cumulées (résultat de l'exercice 2015 inclus) s'élevaient à 26 307 K€. Ces pertes résultent des frais de recherches et de développement, des coûts de l'effort commercial, des coûts marketing et des coûts 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 qu'attendue 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, le Groupe 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 le Groupe 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. En 2015, le Groupe a réalisé deux placements privés auprès d'un cercle restreint d'investisseurs, dont un placement TEPA et a mis en place une ligne de financement en fonds propres. En mai 2016, le Groupe a réalisé un placement privé auprès d'un cercle restreint d'investisseurs. Il n'a jamais eu recours à des emprunts bancaires.

L'exploitation de le Groupe 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 5 177 675 euros et 4 978 660 euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2014 et 2015.

Le Groupe 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, le Groupe envisage plusieurs alternatives pour financer ses opérations de développement futures.

Il existe un risque lié à la permanence des dispositifs d'incitation à l'investissement, en particulier la défiscalisation liée à l'impôt de solidarité sur la fortune.

Le niveau du besoin de financement et son échelonnement dans le temps dépendent d'éléments qui échappent au contrôle du Groupe 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 du Groupe pour de nouvelles indications ;
- des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés ; et
- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour ses programmes de commercialisation et de développement de marchés.

Il se peut que le Groupe 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 le Groupe. Si les fonds nécessaires n'étaient pas disponibles, le Groupe 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 le Groupe 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 du Groupe, 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 salariés et de ses dirigeants, la Société a, depuis sa création, émis et attribué des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et des bons de souscription d'actions (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 :

- 356 297 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« **BCE** ») représentant potentiellement 456 188 actions ;
- 50 515 bons de souscription d'actions (« **BSA** ») représentant potentiellement 202 060 actions ;
- 55 000 bons de souscription d'actions au profit de KEPLER CHEUVREUX (« **BSA<sub>KEPLER</sub>** ») dans le cadre d'un programme d'*equity line* représentant potentiellement 55 000 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 BSA KEPLER	En cas d'exercice des BCE	En cas d'exercice des BSA	TOTAL
<b>Nombre d'actions créées</b>	4 830 772	55 000	202 060	456 188	<b>713 248</b>
<b>Capital social après émission</b>		4 885 772	5 032 832	5 286 960	<b>5 544 020</b>
<b>Dilution</b>		1,13%	4,01%	8,63%	<b>12,87%</b>

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 1,5 million 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 31/12/2015	Remboursements cumulés effectués au 31/12/15(1)	Solde à rembourser au 31/12/15	Reste à percevoir au 31/12/15
Récapitulatif des aides remboursables						
30 juin 2005	Bpi France	60 000	60 000	60 000	0	0
19 juillet 2005	Bpi France	223 000	223 000	223 000	0	0
1 décembre 2005	Bpi France	500 000	500 000	200 000	300 000	0
21 février 2008	Bpi France	1 300 000	1 300 000	500 000	800 000	0
25 mai 2009	Contrat TUCE (3)	4 684 416	3 548 812	0	3 548 812	1 135 604
<b>Total aides remboursables</b>		<b>6 767 416</b>	<b>5 631 812</b>	<b>983 000</b>	<b>4 648 812</b>	<b>1 135 604</b>
Récapitulatif des subventions (TUCE)						
2009 à 2014	Contrat TUCE	2 223 100	1 890 100			333 000
<b>Total des subventions TUCE</b>		<b>2 223 100</b>	<b>1 890 100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>333 000</b>
<b>TOTAL</b>		<b>8 990 516</b>	<b>7 521 912</b>	<b>983 000</b>	<b>4 648 812</b>	<b>1 468 604</b>

(1) : En période subséquente, la société a remboursé 200 K€ supplémentaire sur le contrat du 21 février 2008 et 150 K€ sur le contrat du 1 décembre 2005

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

(3) Tuce : sur les 3,5 M€ perçus, 0,7 M€ sont perçus en 2012, 0,9 M€ en 2013, 0,9 M€ en 2014 et 1,1 M€ en 2015

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 1<sup>er</sup> décembre 2005 pour 0,5 million d'euros (solde de 0,2 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 0,6 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 (5,6 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 2013 et 2014 pour des montants respectifs de 377 K€ et 495 K€. Le montant comptabilisé au titre du CIR au 31 décembre 2015 s'élève à 826 K€ qui reste à percevoir.

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.

#### 4.6. RISQUES DE MARCHE

##### **4.6.1. Risque de liquidité – Insuffisance de financement au regard des obligations à moins de 12 mois**

Le Groupe 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 du Groupe s'est effectué par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital (pour un montant cumulé de 27 millions d'euros au 31 décembre 2015). Le Groupe a également perçu un montant cumulé de 2,5 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 31 décembre 2015, le Groupe avait reçu un montant cumulé de 5,6 millions d'euros d'aides et avances remboursables de la part d'OSEO, elle avait remboursé 1,0 million d'euros. Il reste un montant maximal de 1,1 million d'euros à percevoir, correspondant aux deux dernières étapes clés (voir le chapitre 22.1.3 du présent document de référence).

A la date d'enregistrement du présent document de référence, le Groupe n'a pas de dette bancaire et n'est donc pas exposé à un risque de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

Au 31 mai 2016, la trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe s'élèvent à 2,5 millions d'euros.

Au 30 juin 2016, la trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe s'élèvent à 2,0 millions d'euros. Compte tenu de l'évolution de ses dépenses et des perspectives de croissance, le Groupe estime sa consommation de trésorerie sur les 12 prochains mois à 4,8 millions d'euros, soit une moyenne mensuelle de 0,4 million d'euros. Il en résulte un besoin en fonds de roulement de 2,8 millions d'euros jusqu'à mi-juillet 2017.

Le Groupe examine différentes sources de financement, en capital, en emprunt, ou autres solutions non dilutives, pour garantir la continuité d'exploitation à cette échéance et au-delà.

Plus globalement, le Groupe estime que l'atteinte d'un équilibre de ses comptes d'exploitation annuels nécessitera plusieurs années. Dès lors, il considère qu'il lui faudra obtenir de nouveaux financements, en fonds propres et/ou en dette, de manière à financer son activité d'ici là.

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

#### **4.6.2. 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.

#### **4.6.3. 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 2015, le montant des charges payées par la Société au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élevait à 40 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
<b><u>Multirisque professionnelle</u></b>	Allianz		
<b>Responsabilité civile Incendie, Tempête, Grêle, Neige, Assistance</b>			
* contenu des locaux professionnels		85 000 €	350 €
avec en plus			
- une garantie Archives, moules, autres supports d'information		50 000 €	350 €
- une garantie Fonds et valeurs de		8 000 €	350 €
<b>Dégâts des eaux, responsabilité civile dégâts des eaux</b>			
* contenu des locaux professionnels		85 000 €	350 €
avec en plus			
- une garantie Archives, moules, autres supports d'information		50 000 €	350 €
- une garantie Fonds et valeurs de		8 000 €	350 €
<b>Vol / vandalisme</b>			
* contenu des locaux professionnels		70 000 €	350 €
avec en plus			
- une garantie Archives, moules, autres supports d'information		50 000 €	350 €
- une garantie Fonds et valeurs de		8 000 €	350 €
Bris des glaces et des enseignes		9 000 €	120 €
Dommages électriques		8 500 €	350 €
Bris de matériel informatique		35 000 €	350 €
Pertes pécuniaires		10 000 €	350 €
Frais supplémentaires d'exploitation		570 000 €	350 €

Risques couverts	Assureur	Montant des garanties	Franchise par sinistre
<p><b><u>Bris de machines en Exploitation</u></b></p> <p><b>Dommages matériels ou Vol ou Tentative de vol en locaux – En France</b></p> <p>* Site THERACLION</p> <p>* Site logistique Sté SHURGARD</p> <p>* Centres hospitaliers</p> <p>* Salons, congrès, expositions</p> <p><b>Dommages matériels ou Vol ou Tentative de vol en locaux – En C.E.E.</b></p> <p>* Centres hospitaliers</p> <p>* Autres sites stockage-logistique</p> <p>* Salons, congrès, expositions</p>	Allianz	<p>400 000 €par sinistre</p> <p>400 000 €par sinistre</p> <p>150 000 €par sinistre</p> <p>150 000 €par sinistre</p> <p>150 000 €par sinistre</p>	10% des dommages avec un minimum de 300 €et un maximum de 3 000 €
<p>* Centres hospitaliers</p> <p>* Autres sites stockage-logistique</p> <p>* Salons, congrès, expositions</p>		<p>150 000 €par sinistre</p> <p>150 000 €par sinistre</p> <p>150 000 €par sinistre</p>	

<p><b><u>Responsabilité Civile</u></b></p> <p><b>Tous dommages confondus y compris corporels</b> <i>dont (intervenant en déduction du capital mentionné)</i></p> <p>* Faute inexcusable</p> <p>* Dommages matériels et immatériels <i>dont (intervenant en déduction du capital mentionné)</i> - Dommages immatériels non consécutifs</p> <p>* Tous dommages de pollution accidentelle</p> <p>* Dommages corporels, matériels et immatériels consécutifs résultant de la Responsabilité civile produit</p>	CHUBB	<p>6 000 000 €par année d'assurance</p> <p>250 000 € par victime avec un maximum de 1 000 000 € par année d'assurance</p> <p>6 000 000 €par sinistre</p> <p>150 000 €par année d'assurance</p>	<p>3 000 €par victime</p> <p>1 000 €</p> <p>3 000 €</p> <p>3 000 €</p> <p>15 000 €</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------

<p><b><u>Défense Pénale et Recours</u></b></p> <p><b>Défense Pénale- Recours</b></p>		<p>300 000 €par année d'assurance</p> <p>6 000 000 €par année d'assurance</p> <p>15 000 €</p>	<p>Seuil d'intervention par litige 1 500 €</p>
<p><b><u>Déplacements professionnels / Missions</u></b></p> <p><b>Accidents corporels</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Décès accidentel</li> <li>* Invalidité permanente</li> <li>* Préjudice de vie quotidienne (si taux d'invalidité supérieure à 30%)</li> <li>* Frais de recherche, de secours et de sauvetage</li> </ul> <p><b>Voyages d'affaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Annulation ou modification du voyage</li> <li>* Bagages, effets personnels, matériel professionnels, objets de valeur</li> <li>* Responsabilité civile vie privée : dommages corporels, matériels, immatériels consécutifs</li> </ul> <p><b>Sûreté des personnes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Kidnapping, demande de rançon</li> <li>* Evacuation politique, évacuation consécutive à une catastrophe naturelle, évacuation après kidnapping</li> </ul>	<p>CHUBB</p>	<p>5 000 000 €par événement</p> <p>150 000 €par personne assurée</p> <p>150 000 €</p> <p>20 000 €</p> <p>20 000 €</p> <p>20 000 €</p> <p>5 000 €</p> <p>5 000 €</p> <p>7 500 000 €par évènement</p> <p>300 000 €par évènement</p> <p>50 000 €par évènement</p>	
<p><b><u>Marchandises transportées</u></b></p> <p><b>Transports publics confiés à des professionnels</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Facultés maritimes :</li> <li>* Facultés terrestres :</li> <li>* Facultés aériennes :</li> <li>* Facultés fluviales :</li> <li>* Pour tous les autres moyens d'expédition (colis ou paquet confié à l'administration postale)</li> </ul>	<p>CNA</p>	<p>Par expédition, par lieu de séjour en cours normal de transport et par sinistre ou évènement :</p> <p>200 000 €</p> <p>200 000 €</p> <p>200 000 €</p> <p>200 000 €</p> <p>20 000 €</p>	<p>Sans franchise</p> <p>10% du montant du sinistre avec un minimum de 150 €et un maximum de 760 €</p>

<p><b>Transports privés (en propre compte)</b> * Transports de marchandises effectués à bord de véhicules appartenant à l'assuré ou à ses collaborateurs</p> <p><b>En séjours expositions</b> * Pour les expositions, salons ou manifestations professionnelles</p>		<p>50 000 € par véhicule de société par transport et par sinistre ou évènement</p> <p>90 000 € par lieu d'exposition</p>	<p>10% du montant du sinistre avec un minimum de 760 € et un maximum de 1 525 €</p>
<p><b><u>Responsabilité civile des dirigeants</u></b></p>	<p>CNA</p>	<p>1 000 000 €</p>	
<p><b><u>Responsabilité études cliniques</u></b></p> <p>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.</p>	<p>HDI Gerling CHUBB Allianz</p>	<p>Montant fixé par patient et par protocole en fonction de chaque programme d'études cliniques.</p>	

#### 4.8. FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES

Le Groupe 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 le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou son développement, pas plus, à la connaissance de le Groupe, 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, tête du Groupe, 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](mailto:contact@theraclion.com)

Site Internet : [www.theraclion.com](http://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** L'activité commerciale de la Société en 2015 a été marquée par la structuration des équipes de marketing et ventes. Theraclion dispose désormais de bureaux de représentation et de ses propres équipes en Grande Bretagne, Allemagne, Italie, d'une filiale à Hong-Kong ainsi que d'un réseau de distribution notamment en Egypte, Taïwan et Corée du Sud. Theraclion a vendu des Echopulses® dans six nouveaux pays en 2015.

Cette structuration progressive de la Société a permis de plus que doubler les ventes par rapport à l'exercice précédent.

L'Asie représentant un potentiel commercial très important pour Theraclion, afin d'y accélérer son déploiement, Theraclion a ouvert une filiale à Hong-Kong en Mars 2015 dirigée par Dennis Guo.

En juin 2015, la Société a levé 4 millions d'euros dans le cadre d'un placement privé. Le 18 mars 2015, Theraclion a mis en place une ligne de financement en fonds propres avec Kepler Cheuvreux pouvant représenter jusqu'à 400 000 actions Theraclion.

En juin 2015, des membres de la direction et des collaborateurs clés ont investi, via un rachat d'actions, plus de 300 000 € dans le capital de la Société. Cela représentait près de 60 000 actions acquises, soit 1,38% du capital total à la date d'investissement.

En juillet 2015, la Société a reçu un financement de 1 089 000 € de Bpifrance correspondant à la réalisation de l'étape-clé EC05 du projet TUCE

En novembre 2015, Deutsche Bank Wealth Management acquiert auprès de Truffle Capital 200 000 actions Theraclion.

En novembre 2015, la technologie BEAMOTION qui permet une réduction du temps de traitement par Echopulse jusqu'à cinq fois est marquée CE, ce qui permet sa commercialisation dans toute l'Europe ainsi qu'en Suisse et dans tous les pays non-européens acceptant le marquage CE.

## 2016

La Société a déposé en janvier 2016 une demande de Forfait Innovation, dossier jugé recevable en avril. Les éléments que la Société a transmis dans le projet de demande de remboursement dérogatoire n'ont pas permis d'obtenir un avis d'éligibilité favorable à ce jour. En effet, la Société a reçu le 21 juin 2016 de la part de la HAS une demande de clarification de définition des critères du sous-groupe de femmes chez qui un traitement doit être considéré.

La Société planifie donc un dépôt d'une actualisation de la demande initiale en fonction des motifs énoncés dans l'avis de la HAS. Une réunion officielle s'est tenue à cet effet le 28 juin 2016 dans les locaux de la HAS. Les délais d'instruction augmenteront de ce fait de 90 jours. Les discussions avec la HAS et la DGOS devraient aboutir à la fin de l'année 2016.

Les données de suivi à 3 ans de l'étude clinique menée à l'Université de Sofia en Bulgarie ont montré la persistance de la réduction de volume. Chez ces patients, une réduction constante de 80% du volume entre 1 an et 3 ans après traitement avec Echopulse a été observée sans aucun cas de récurrence.

Sur le premier semestre 2016, le nombre de traitements est en augmentation de 184% par rapport à la même période de 2015, l'utilisation de l'échothérapie pour le traitement des nodules bénins de la Thyroïde connaît une forte accélération et confirme la stratégie de Theraclion.

Le 2 mai 2016, Theraclion a levé 1,8 million d'euros dans le cadre d'un placement privé auprès d'investisseurs institutionnels.

En K€	2016	2015	% vs 2015
Ventes équipements	294	0	
Locations d'équipements	101	32	212%
Ventes de consommables	56	6	880%
Ventes de services	13	0	
<b>Chiffre d'affaires 1er Semestre 2016</b>	<b>463</b>	<b>38</b>	<b>1119%</b>

Au premier semestre le Groupe a enregistré 5 accords commerciaux, deux commandes d'Echopulse en Allemagne et trois contrats de mise à disposition de matériels contre paiement à l'acte, deux en Allemagne et un en Italie. Un des Echopulses commandés en Allemagne reste à facturer à la clôture du trimestre. Après installation de ce système, le nombre de sites proposant l'échothérapie en Allemagne sera de neuf. Le triplement du nombre de sites en 2015, entraîne la forte progression des locations d'équipements et des ventes de consommables.

Theraclion a entamé des discussions avec un groupe Chinois en vue d'établir un partenariat afin de commercialiser l'Echopulse en Chine. Le marché chinois de la chirurgie des nodules bénins de la Thyroïde est évalué à plus de 2 milliards de dollars. Ces discussions pourraient conduire à la création d'une société commune en Chine.

## 5.2. INVESTISSEMENTS

### 5.2.1. Principaux investissements réalisés depuis 2013

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 2013	Exercice 2014	Exercice 2015
Immobilisations incorporelles	193 139	140 009	647 343
Immobilisations corporelles	151 802	228 007	207 670
Immobilisations financières	24 375	186 806	751
<b>TOTAL</b>	<b>369 316</b>	<b>554 823</b>	<b>855 764</b>

*Les investissements en immobilisations financières en 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 2015, 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 DU GROUPE**

### ***PRESENTATION LIMINAIRE DE L'ACTIVITE DU GROUPE***

#### **Une technologie innovante, unique et solidement protégée**

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 plus de 10 ans de recherche et de développement, le Groupe 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, celle des Ultrasons Focalisés de Haute Intensité, l'Echopulse (EP) 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.

#### **Des bénéfices uniques pour l'ensemble des acteurs**

- Patients : durée d'intervention réduite, amélioration de la qualité de vie post opératoire, récupération immédiate, traitement unique.
- Praticiens : augmentation du nombre de patients traités, possibilité d'adresser différentes pathologies via un dispositif unique, sécurité, efficacité et facilité.
- Systèmes de santé : réduction des coûts.

#### **Des résultats encourageants sur les études cliniques**

- Premiers résultats de l'étude menée par l'Université de Tübingen (Allemagne) qui confirme la destruction des tumeurs dans 90% des cas après examen à 12 mois.
- Confirmation des résultats cliniques à deux et trois ans du suivi à long terme des nodules thyroïdiens et des fibroadénomes.

Le Groupe envisage d'orienter ses études vers des pathologies malines dont le processus d'autorisation de mise sur le marché est plus long que pour les pathologies bénignes.

#### **Prise en charge des remboursements**

- A la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société ne bénéficie de codes de remboursements qu'auprès de certaines compagnies d'assurance allemandes et italiennes.
- Des remboursements en Allemagne (15 polices d'assurance prennent en charge le remboursement du traitement, le nombre d'assurés éligibles progresse constamment) et en Italie ; dossier de remboursement à l'étude en France (« Forfait Innovation »). Le Forfait Innovation ainsi que ses implications pour l'activité du Groupe sont décrits au chapitre 6.5.2 du présent document de référence.
- Focalisation sur les Centres Académiques prestigieux et les Centres Privés pour la pénétration des marchés.
- Début imminent de l'étude clinique aux Etats-Unis : (dépôt du dossier prévu au cours de l'été 2016, la FDA devant ensuite se prononcer sous 60 jours sur l'approbation du début des essais cliniques).

#### **Un process de commercialisation qui progresse**

- Des ventes en direct dans les 4 plus gros marchés EMEA : Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie.
- Une filiale à Hong-Kong (trois machines vendues en 2015 à Hong-Kong, en Corée du Sud et à Taiwan).
- Discussions en cours avec une société chinoise en vue d'accélérer la pénétration du marché chinois, ce qui pourrait aboutir à la création d'une société commune en Chine.

A la date d'enregistrement du présent document, la base installée d'Echopulse est donnée dans le tableau ci-dessous, tout le parc est équipé de la technologie Beamotion :

Pays	Echopulses vendus	Echopulses loués ou facturés à l'acte
<b>Allemagne</b>	<b>6</b>	<b>3</b>
<b>France</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Grande Bretagne</b>	<b>1</b>	-
<b>Espagne</b>	<b>1</b>	-
<b>Suisse</b>	-	<b>1</b>
<b>Turquie</b>	<b>1</b>	-
<b>Hong-Kong</b>	<b>1</b>	-
<b>Corée du Sud</b>	<b>1</b>	-
<b>Taiwan</b>	<b>1</b>	-
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>5</b>

### Industrialisation de la production de l'Echopulse

- Négociation de contrats-cadre de sous-traitance avec CANON Bretagne en cours

Le nombre de traitements connaît une forte accélération. Les traitements pour l'indication Thyroïde dont la commercialisation débute fin 2014 connaissent une forte croissance :

Nombre de traitements depuis le 1 <sup>er</sup> janvier					
	juin-16	juin-15	Variance	% Variance	31/12/2015
Thyroid	113	13	100	+769%	45
Breast	43	56	-13	-24%	98
TOTAL	156	69	87	+126%	143
% traitements commerciaux	80%	64%	+1600pts	+16%	59%

Les traitements commerciaux sont à la charge du patient.

## 6.1. PRESENTATION GENERALE

Groupe français créé 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 34 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 plus de 10 ans de recherche et de développement, le Groupe a mis au point une solution innovante d'échothérapie : l'Echopulse® qui combine dans la même machine un échographe qui repère des tumeurs cibles et guide le système de traitement qui procède à 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 600 patients traités à ce jour et les patientes traitées pour le sein ont conservé leur capacité 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 du présent document de référence pour les estimations des incidences sur ces pathologies).

Les résultats des études cliniques menées en France, Bulgarie, Italie et Allemagne ont généré six articles dans des publications internationales en 2014 et 2015<sup>1</sup> (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, 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 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.

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 500 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 logiciels 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.

---

<sup>1</sup> 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

En 2015, le chiffre d'affaires est composé de vente d'équipement, de consommable et de prestations de services. A cela s'ajoute une offre développée par le Groupe 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, le Groupe 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. Dans le même esprit, le Groupe offre une possibilité de location d'équipement pour une durée limitée avec option d'achat. Il s'agit aussi de favoriser la pénétration de l'Echopulse sur de nouveaux marchés. A la date d'enregistrement du présent document de référence, sur les dix-huit sites de traitement il y a deux systèmes en location et trois Echopulses sont mis à disposition dans le cadre de contrat de paiement à l'acte. Ces équipements sont, en application des normes comptables françaises, comptabilisés en immobilisation lorsqu'ils sont loués ou mis à disposition pour une durée supérieure à douze mois. Dans le cas contraire, ils sont comptabilisés en stock.

Le nombre de traitements connaît une forte accélération. Les traitements pour l'indication Thyroïde dont la commercialisation débute fin 2014 connaissent une forte croissance :

Nombre de traitements depuis le 1 <sup>er</sup> janvier					
	juin-16	juin-15	Variance	% Variance	31/12/2015
Thyroid	113	13	100	+769%	45
Breast	43	56	-13	-24%	98
TOTAL	156	69	87	+126%	143
% traitements commerciaux	80%	64%	+1600pts	+16%	59%

Les traitements commerciaux sont à la charge du patient.

L'Echopulse® est une technologie de rupture qui ouvre une ère nouvelle dans le traitement des pathologies visées. Pour se faire connaître, le Groupe a multiplié ses interventions auprès de la communauté scientifique et ainsi participé à une vingtaine de congrès en 2015 en Asie, en Europe et aux Etats-Unis.

Le marché visé représente un parc de plus de 7 500 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, le Groupe 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, le Groupe a initié un programme visant à obtenir le remboursement des procédures auprès de des assurances santé (« Krankenkassen ») et en a d'ores et déjà obtenus pour le fibroadénome et les nodules thyroïdiens auprès de 16 assurances. Enfin, en France, des mesures dérogatoires sont en cours de soumission via le Forfait Innovation soumis en janvier 2016.
- 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). Le Groupe 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 et en Corée.

THERACLION a conclu des accords de distribution avec des sociétés spécialisées, très bien introduites sur leur marché, en Russie, Tunisie, Turquie, Egypte, Arabie Saoudite, Singapour, Corée et Taiwan. 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. Le Groupe 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](http://www.echotherapie.com).

Durant cette phase dite de « pré-lancement » et à date du présent document de référence, le Groupe a mis des machines à disposition des centres à titre gracieux dans le cadre d'essais cliniques : un Echopulse® au sein de l'Université de Virginie (Charlottesville – Etats-Unis) et un Echopulse® auprès de l'Hôpital Universitaire de Sofia (Bulgarie); et dans le cadre de démonstrations commerciales à l'hôpital des Diaconesses. 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.

### 6.1.1. Historique des HIFU et de THERACLION

Depuis la découverte par Pierre et Jacques Curie des effets de la piézo-électricité<sup>1</sup> en 1880 puis des travaux de Paul Langevin aboutissant à l'invention du « triplet » en 1918 à l'origine du développement des ultrasons<sup>2</sup>, 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 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 thérapie 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 thérapie, technique médicale visant à employer la chaleur à des fins thérapeutiques. La thérapie 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, INSIGHTTEC, 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 »).

---

<sup>1</sup> 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.

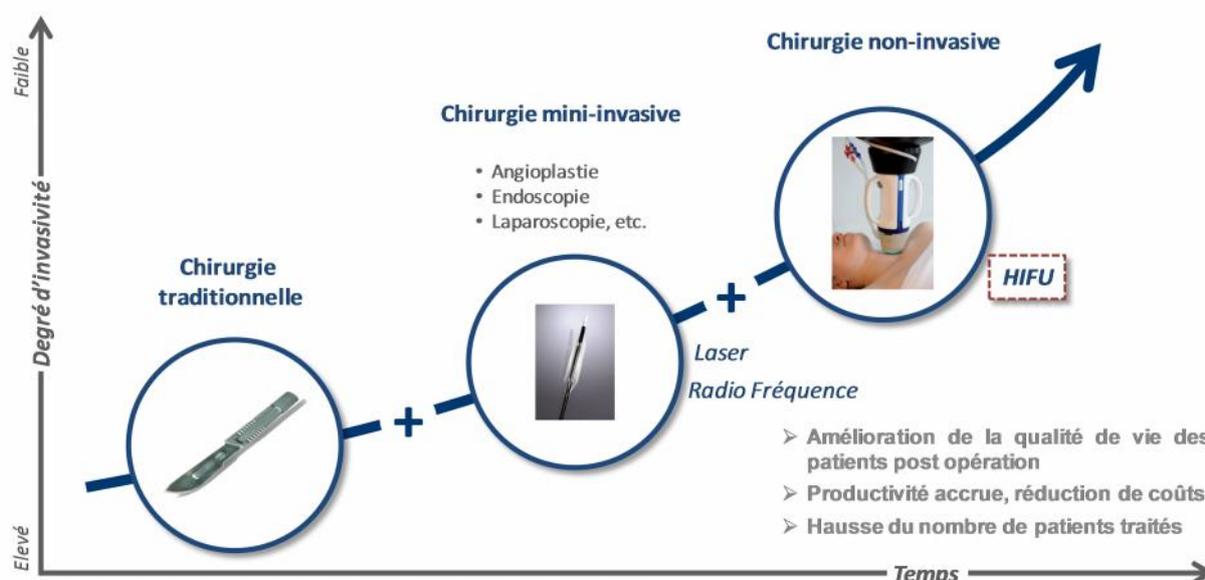
<sup>2</sup> Les ultrasons sont des ondes mécaniques et élastiques pouvant être diffusées par les gaz, les liquides, les parties métalliques de solides ou les tissus mous, notamment la chair et les organes. La fréquence des ultrasons est trop élevée (supérieure à 20 kHz) pour être audible pour l'oreille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

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 1<sup>er</sup> novembre 2007 pour le traitement des nodules thyroïdiens bénins puis, le 1<sup>er</sup> 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.

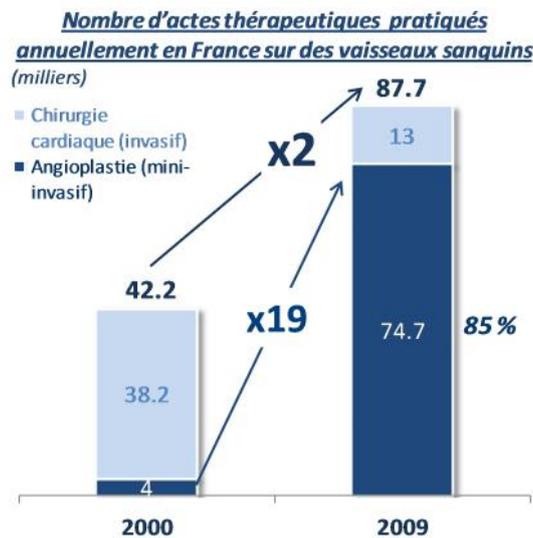
La technologie développée par THERACLION s'inscrit dans une tendance de fond d'évolution des méthodes de traitement traditionnelles invasives, comme la chirurgie, vers des solutions de moins en moins invasives, permettant une amélioration de la qualité de vie des patients, une productivité accrue, une 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 dépens 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 d'un dispositif de thérapie allié à un dispositif intégré d'imagerie, l'imagerie servant à guider le praticien lors du traitement. Grâce à l'alliance de l'imagerie par ultrasons et des HIFU, l'Echopulse® permet aux praticiens de détruire ces tumeurs sans incision 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®*

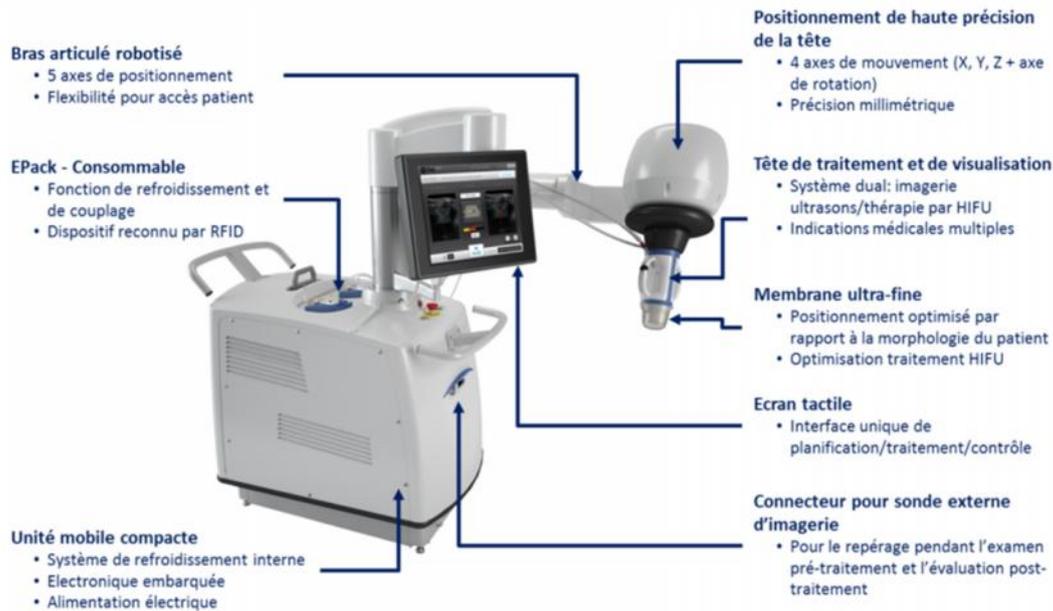
Le dispositif Echopulse® a été conçu afin de répondre à une triple contrainte de sécurité, d'efficacité et de facilité d'utilisation.

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 E-Pack® à usage unique.

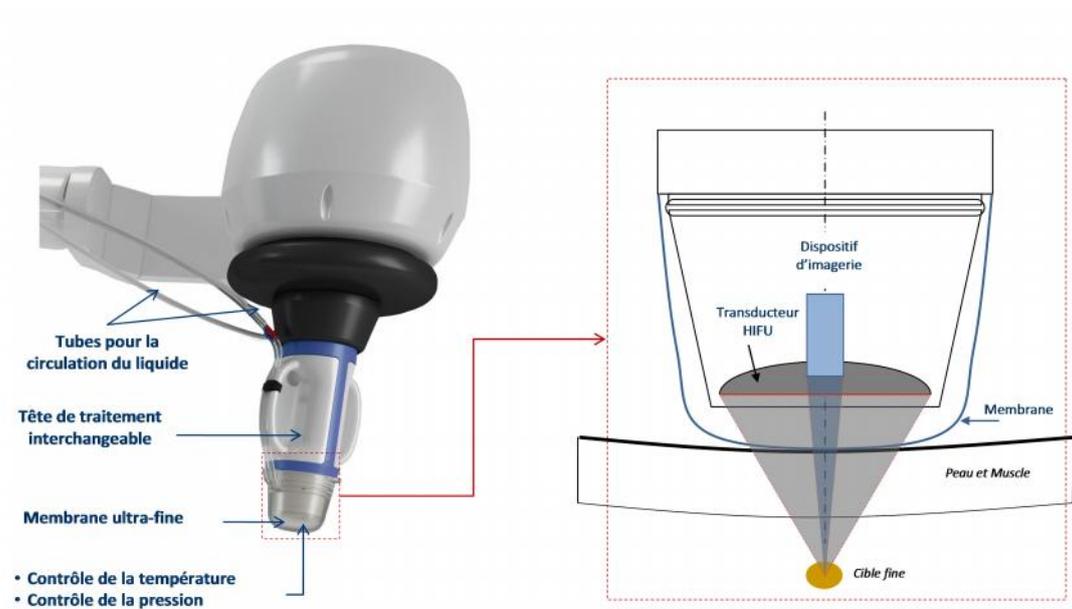
- *Une unité de visualisation et de traitement (VTU) pour le traitement par HIFU guidé par imagerie échographique*

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, autrement appelé HIFU, provoquant une augmentation rapide de la température sur une très petite zone tissulaire de 4,7 x 5,2 x 7,3 mm. Cette augmentation de température produit, par effet thermique pouvant atteindre 85°C, une microlésion de coagulation engendrant une nécrose tissulaire.

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

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 ultrasonore pour l'examen avant et après traitement ;
- 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.

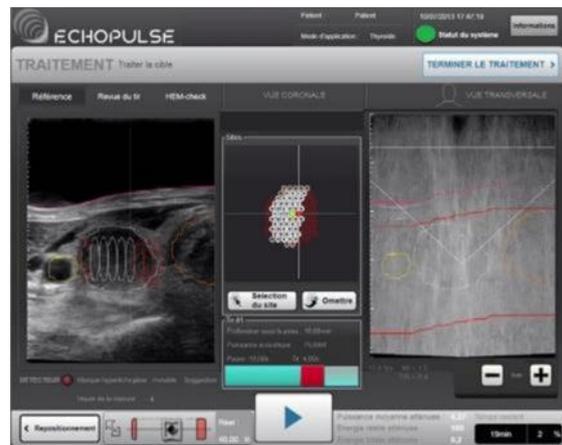
## IMAGERIE – PRE-TRAITEMENT – POSITIONNEMENT



## 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.

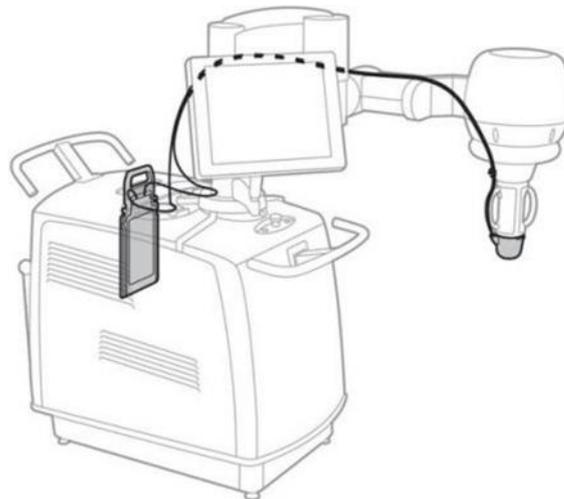
Le consommable est composé :

- 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<sup>1</sup> ;
- 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®

<sup>1</sup>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 à son dispositif Echopulse®. Le Groupe travaille en étroite collaboration avec ses clients pour continuer d'améliorer l'ergonomie du dispositif et permettre une intégration de plus en plus fluide de l'Echopulse dans la routine de soins cliniques.

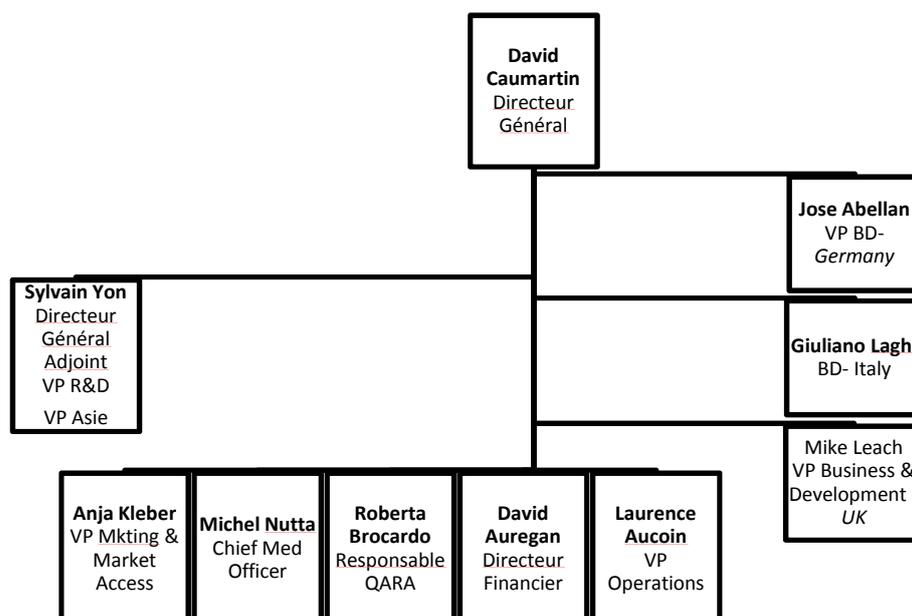
Le Groupe travaille d'ores et déjà au développement d'une nouvelle génération d'appareils dotés de fonctionnalités plus évoluées. THERACLION compte également bénéficier de sa collaboration avec la société SUPERSONIC IMAGINE avec laquelle elle travaille dans le cadre du Projet TUCE (se référer au paragraphe 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.

### 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.

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 impulsienne 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.
- **David Auregan – Directrice Financière.** David a débuté sa carrière au sein du cabinet d'audit Arthur Andersen. Depuis 2010, David Auregan était Directeur Financier de EFESO Consulting (Alternext, ALEFE) où il a contribué à multiplier la valeur de la société par 3 en cinq ans. Auparavant, il a travaillé comme responsable de l'analyse et de la planification financière chez Carrier et comme analyste financier et manager de projet « Cash-Flow » chez GE Healthcare. David est diplômé de l'EDHEC et est titulaire d'un MBA de l'Université de Newcastle. Il est certifié Six Sigma Black Belt.
- **Laurence Aucoin – VP Opérations.** Laurence a cumulé plus de 25 ans d'expériences variées dans le service, la production de ligne, la logistique et la production, notamment chez Healthcare.
  - **Autres membres de l'équipe**

Les effectifs moyens de Theraclion sont passés de 11 à 30 au cours des trois dernières années. A ceux-ci s'ajoutent 3 personnes sous contrat extérieur, présentes dans l'entreprise. L'essentiel de ces effectifs (17 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 trois PhD. Le Groupe 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 maîtrise 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 maîtrise 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 - 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

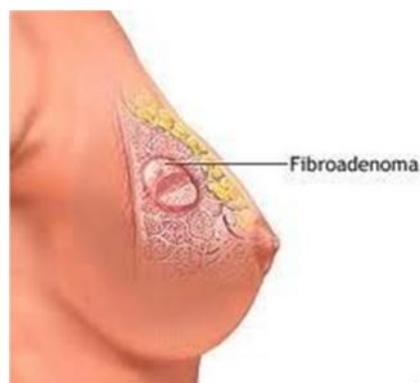
A ce jour, avec son dispositif Echopulse®, THERACLION cible deux marchés de traitement non-invasif par HIFU : les nodules thyroïdiens bénins ainsi que les adénofibromes du sein.

### 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<sup>1</sup>. Bien qu'étant observée à tout âge, cette pathologie concerne très majoritairement les femmes de 15 à 30 ans<sup>2</sup>. 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 nacréée 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 récurrence est très faible après traitement.

<sup>1</sup>Fine RE, Staren ED. Percutaneous radiofrequency-assisted excision of fibroadenomas. Am J Surg 2006;192:545-547

<sup>2</sup> 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%<sup>1</sup>. Avant 30 ans, la surveillance radioclinique des adénofibromes est de mise afin d'éviter la multiplication d'éventuelles interventions chirurgicales dans le temps, cependant 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<sup>2</sup>. 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<sup>3</sup>. L'adénofibrome représente entre 30% et 75% de toutes les biopsies mammaires, selon l'âge de la population échantillonnée<sup>4</sup>.

Conséquence du développement de l'imagerie du sein, les tumeurs bénignes du sein représentent un pourcentage croissant des pathologies mammaires<sup>5</sup>. Au cours des 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<sup>6</sup>.

### **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.

---

<sup>1</sup> Tumeurs bénignes et tumeurs rares, B. de KORVIN, Hôpital-Sud - Hôtel-Dieu Rennes

<sup>2</sup> Tumeurs bénignes et tumeurs rares, B. de KORVIN, Hôpital-Sud - Hôtel-Dieu Rennes

<sup>3</sup> Fine RE, Staren ED. Percutaneous radiofrequency-assisted excision of fibroadenomas. *Am J Surg* 2006;192:545-547

<sup>4</sup> Dent DM, Cant PJ. Fibroadenoma. *World J Surg* 1989;13(6):706-10.

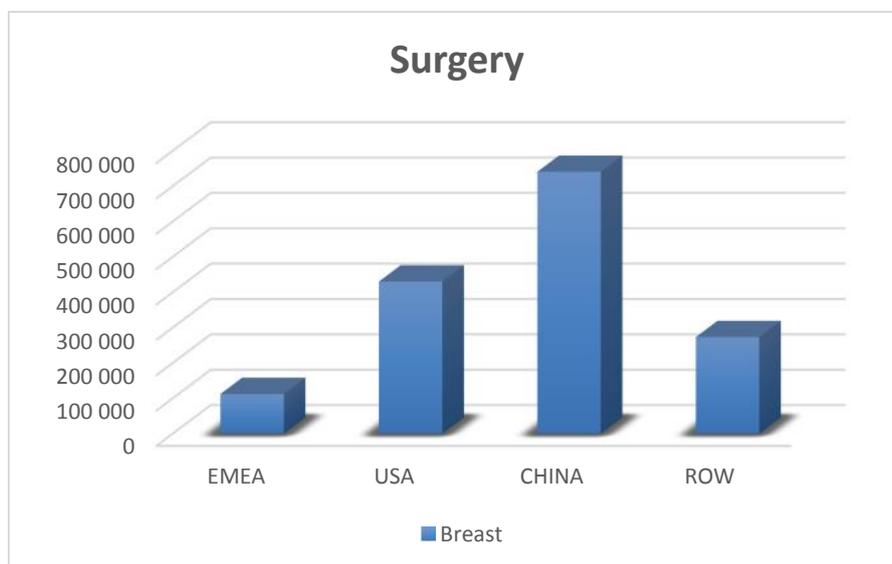
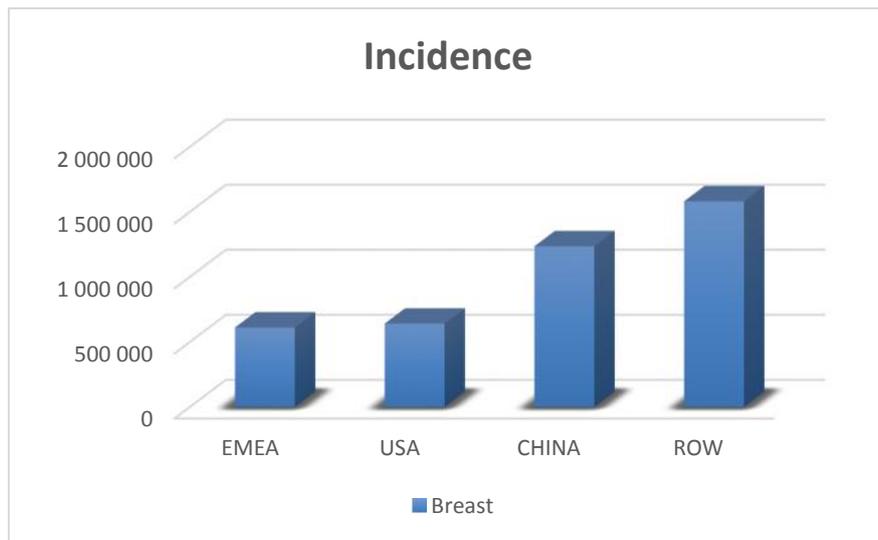
Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas. *J Gen Intern Med* 1998;13(9):640-5

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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 utilisée (chirurgie) implique des conséquences importantes pour la patiente (souvent anesthésie générale, toujours des 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 1 700 € 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 occurrences en milieu 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

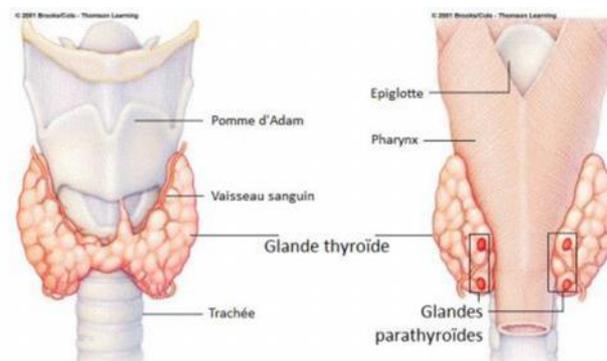
## 6.2.2. Les nodules thyroïdiens

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 thyrocytes\*, délimitant une cavité, appelée espace folliculaire, qui contient la substance colloïde\*. Les thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes, représentent plus de 99 % des cellules de la glande. Les thyrocytes 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<sup>1</sup>, 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.

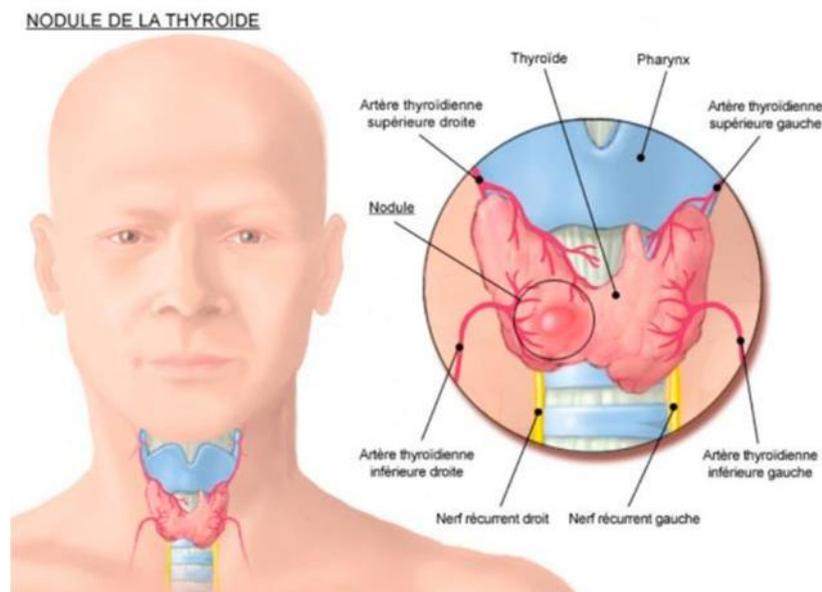
<sup>1</sup>La parathormone est l'hormone antagoniste de la calcitonine.

Les taux de sécrétion de T3 et de T4 sont commandés par l'hypophyse\*, au moyen de l'hormone thyroïdienne\* (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'hyperthyroïdie. L'hyperthyroïdie peut s'expliquer par la présence de nodules toxiques sur la thyroïde, produisant un excès de TSH. Elle peut avoir comme conséquence la maladie de Basedow, qui se caractérise par des phénomènes d'asthénie, d'amaigrissement, d'hyperhidrose, 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%<sup>1</sup> des nodules ; ce cancer est rarement mortel avec un taux de survie après 5 ans supérieur à 94%<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Guide ALD30 – Cancer de la thyroïde, Haute Autorité de Santé, mai 2010

<sup>2</sup> 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%<sup>1</sup> 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%<sup>2</sup>.

Les nodules cancéreux ou douteux (environ 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 radiofréquence ou laser apparaissent mais restent une pratique utilisée que dans quelques centres 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.

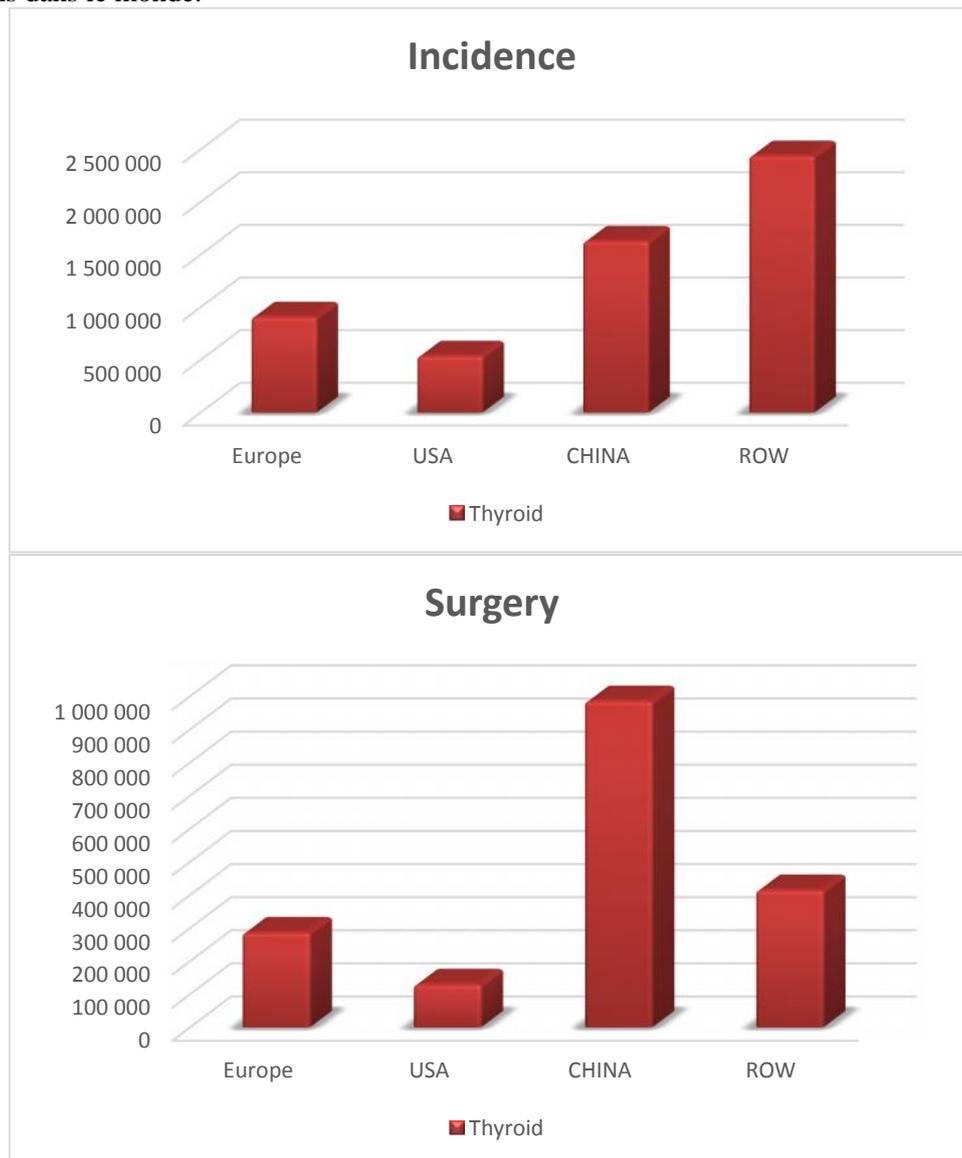
Le marché potentiel lié au traitement par échothérapie des nodules thyroïdiens bénins est significatif. En Europe le nombre de procédures de thyroïdectomie (ICD-9-CM) est estimé à environ 287 000. Theraclion estime pouvoir remplacer environ 60% de ces procédures par de l'échothérapie (en Europe et aux Etats-Unis; en Chine 20% et en ROW 15%). Le facteur majeur limitant étant l'indication (tous les chirurgies ne sont pas des chirurgies pour un nodule bénin) et la taille du nodule.

---

<sup>1</sup> Guide ALD30 – Cancer de la thyroïde, Haute Autorité de Santé, mai 2010

<sup>2</sup> <http://knoema.fr/hlyofxb/surgical-operations-and-procedures-performed-in-hospitals-by-icd-9-cm?tsId=1010920>

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

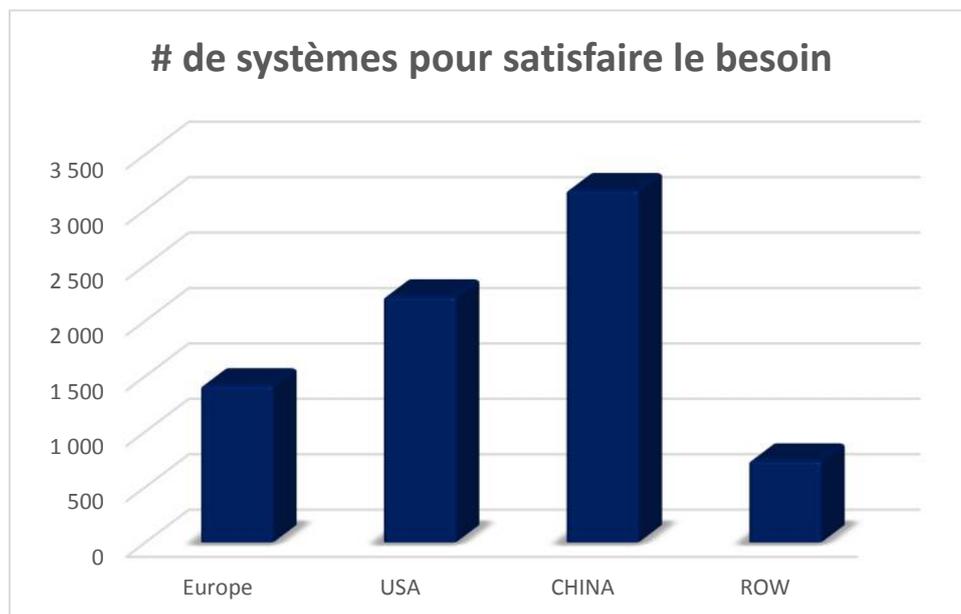


Sources : (1) Cooper et al, *Thyroid 2009*, National Cancer Institute, *Globocan*, bases de données sanitaires France et Allemagne, « Annual Financial Impact of Thyroidectomies for Nodular Thyroid Diseases in China » Lui et al. *Asian Pac J Cancer Prev*, **15 (14)**, 5921-5926

#### 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 concédant 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 9300 machines réparties géographiquement comme suit :



Sur une période de 10 ans, le marché potentiel est le suivant :

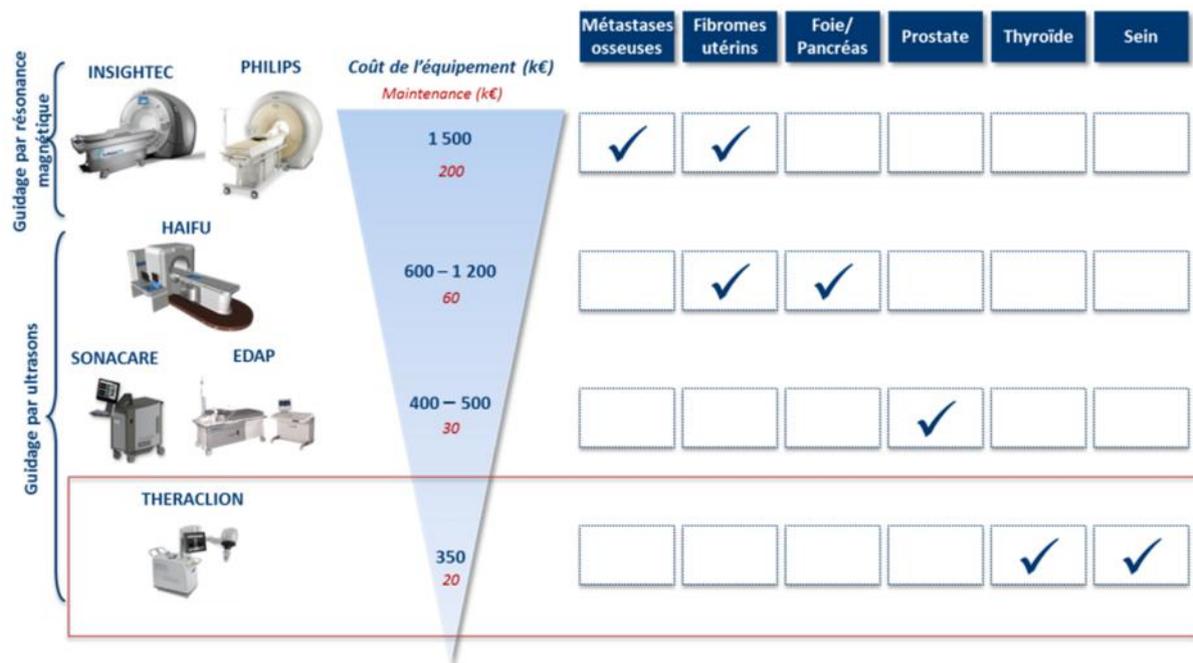
- Marché de l'équipement : 2,8 milliard d'euros, soit 6 100 machines ;
- Marché du consommable : 3.9 milliards d'euros sur une période de 10 ans;
- Marché du service : 1,5 milliard d'euros.

THERACLION se donne l'objectif, au vu de son avance et de son positionnement et en estimant qu'une partie des systèmes vendus seront utilisés pour les 2 indications, 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.

	<b>Echopulse®</b> 	<b>ExAblate®</b> 	<b>Sonalleve®</b> 	<b>Ablatherm®</b> 	<b>Sonablate®</b> 	<b>HAIFU System®</b> 
<b>Technique de guidage</b>	Ultrasons 10MHz	IRM 1,5 T min.	IRM 1,5 T min.	Ultrasons 7,5 MHz	Ultrasons 4MHz	Ultrasons 3,5 à 5 MHz
<b>Accès</b>	Extracorporel	Extracorporel	Extracorporel allongé	Endorectal	Endorectal	Extracorporel
<b>Refroidissement</b>	Membrane intégrée	Externe	Externe	Membrane	Externe	Poches d'eau
<b>Mobilité</b>	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 prône (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 dans les indications concernées

#### 6.3.2.1. Chirurgie traditionnelle, chirurgie mini-invasive et thermoablation

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

	 HIFU	 RF*/Laser/ Cryoablation	 Macrobiopsie	 Chirurgie
<b>Acteurs clés</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Novian Health</li> <li>• AngioDynamics</li> <li>• Icecure</li> <li>• Galil Medical</li> <li>• Sanarus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bard</li> <li>• Hologic</li> <li>• Mamotome</li> </ul>	—
<b>Pathologies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibroadénomes du sein</li> <li>• Nodules thyroïdiens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs de l'Intestin</li> <li>• Nodules thyroïdiens</li> <li>• Tumeurs du sein</li> <li>• Tumeurs du rein</li> <li>• Tumeurs du foie</li> <li>• Tumeurs de la prostate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs du sein</li> </ul>	
<b>Non-invasif (P)</b>	✓✓✓✓	✓	✓	✗
<b>Facilité d'utilisation / absence de dépendance à l'opérateur (H) (P)</b>	✓✓✓	✓	✓	✗
<b>Absence de risques post-opératoires</b>	✓✓✓	✓✓	✓✓	✓
<b>Temps de récupération (P)</b>	✓✓✓	✓✓	✓✓	✗
<b>Durée totale du traitement</b>	✓	✓✓	✓✓	✓

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

Pour le fibroadénome du sein, les acteurs se trouvent principalement dans la chirurgie classique, dans la macrobiopsie (BARD BIOPSY SYSTEMS, HOLOGIC et MAMMOTOME) et de façon beaucoup moins répandue dans la cryoablation (ICECURE MEDICAL, SANARUS, GALIL MEDICAL). La concurrence à l'échothérapie de la thyroïde est la chirurgie classique, la chirurgie au moyen de robot (Intuitive Surgery) et, moins répandue, la thermoablation par radiofréquence, par laser ou par micro-ondes.

### 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® sont des durées d'intervention chirurgicale réduites et l'absence d'hospitalisation, l'amélioration de la qualité de vie post-opératoire (absence de cicatrice, 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. En outre, un avantage majeur de l'échothérapie de la thyroïde est la conservation de l'organe, contrairement à la chirurgie ce qui rend nécessaire un traitement médicamenteux à vie.



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 nécessiter l'intervention, également coûteuse et consommatrice en temps, d'un anesthésiste. Les traitements effectués avec l'Echopulse® peuvent tous être effectués sous anesthésie locale.

- 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 :

- anesthésie : absence d'anesthésie, anesthésie locale, ou simple sédation consciente dans le cas de l'Echopulse®, contre anesthésie générale pour une chirurgie (à l'exception des petits fibroadénomes); l'anesthésiste et la salle de réveil deviennent superflus.
- 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 45 minutes 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.

L'échothérapie est une intervention en ambulatoire, voire en externe de l'hôpital, l'approche est donc révolutionnaire par rapport à la chirurgie classique.

	<b>Chirurgie traditionnelle</b>	<b>Chirurgie Mini-invasive</b>	<b>Echopulse®</b>
<b>Longueur de l'incision</b>	3 à 7 cm	1,3 à 2,5 cm	Aucune
<b>Douleur après traitement</b>	Peut être significative	Modérée	Aucune
<b>Durée totale de la procédure</b>	1h à 2h	30 à 45 minutes (sein) 2h pour la thyroïde	20 minutes à 1h30
<b>Type d'anesthésie</b>	Anesthésie générale	Sédation consciente ou anesthésie générale	Anesthésie locale ou sédation consciente
<b>Durée d'hospitalisation</b>	1-5 jours	1-3 jour	Néant
<b>Temps de récupération</b>	5 – 10 jours	2 - 3 jours	Instantané

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

## 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 »<sup>1</sup> 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 »<sup>2</sup> 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 »<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> Thyroid. 2004 Dec; 14(12):1072-6

<sup>2</sup> Thyroid. 2009 Oct; 19(10):1085-91

<sup>3</sup> Thyroid. 2011 Sep;21(9):965-73

#### **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 neurolepanalgesie\*. 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.

#### **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<sup>123</sup> de la thyroïde était normalisée. Ce cas a été publié dans AJNR<sup>1</sup>.

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 du Groupe, 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.

---

<sup>1</sup> AJNR Am J Neuroradiol. 2010 Nov;31(10):1967-8

L'inclusion des patients s'est terminée en 2013. Ceux-ci sont désormais suivis sur une période de 36 mois afin de vérifier les bénéfices à long terme de l'échothérapie.

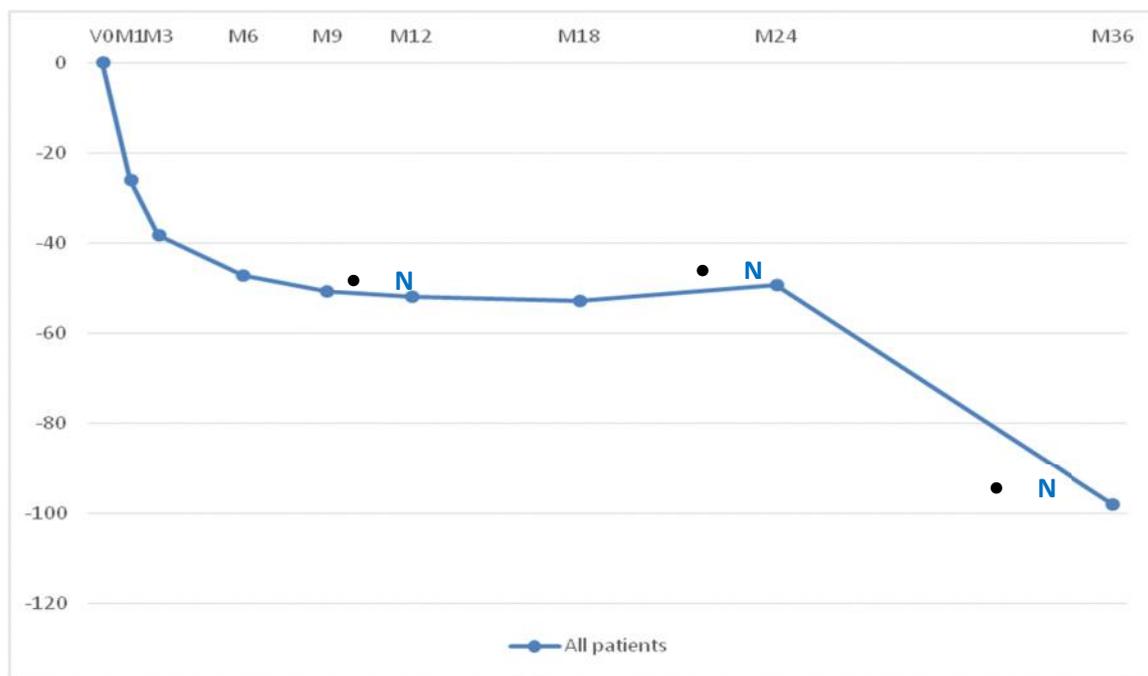
**Réduction du volume des nodules thyroïdiens dans le temps (en %) :**

<b>Réduction en volume n = nombre de patients</b>	<b>Début n=20</b>	<b>7 jours n=20</b>	<b>1 mois n=20</b>	<b>3 mois n=20</b>	<b>6 mois n=19</b>	<b>9 mois n=19</b>	<b>12 mois n=20</b>	<b>18 mois n=13</b>	<b>24 mois n=18</b>	<b>36 mois n=2</b>
<b>Moyenne (cc)</b>	<u>4.96</u>	<u>4.94</u>	<u>3.58</u>	<u>3.06</u>	<u>2.75</u>	<u>2.55</u>	<u>2.44</u>	<u>2.48</u>	<u>2.39</u>	<u>0.07</u>
<b>Moyenne (%)</b>		<u>-2%</u>	<u>-26%</u>	<u>-38%</u>	<u>-47%</u>	<u>-51%</u>	<u>-52%</u>	<u>-53%</u>	<u>-49%</u>	<u>-98%</u>

Source : *THERACLION – Récapitulatif d'une étude clinique réalisée 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. 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 36 mois afin de mesurer la réduction du volume moyen des nodules thyroïdiens sur une période de trois ans post traitement. Les résultats définitifs à 36 mois seront obtenus début 2017.

**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 (poster) par le Professeur Kovatcheva lors du Congrès de la Société Européenne/Américaine de la Thyroïde à Orlando et au Congrès de la Focused Ultrasound System, Londres en 2015. Les résultats du suivi à six mois ont fait l'objet d'une publication dans la revue Radiology en 2015<sup>1</sup>.

#### 6.4.1.6. Etude portant sur le traitement des nodules thyroïdiens bénins à l'aide de la méthode Beamation (méthode réduction du temps de la procédure)

Cette étude monocentrique a été initiée à Sofia au sein du service du Pr Kovatcheva. L'étude a obtenu l'approbation du comité d'éthique de l'Université d'Usbale le 14/05/2015. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérabilité de la nouvelle procédure appelée Beamation visant à diminuer le temps de traitement. Le recrutement de cette étude est en cours. A ce jour, 22 patients ont été inclus sur les 30 patients prévus.

Les résultats préliminaires montrent une décroissance du volume du nodule moins rapide qu'avec l'ancienne procédure, car les premiers cas incluent la courbe d'apprentissage et l'ajustement de nouveaux paramètres. Néanmoins, nous avons besoin de collecter plus de données pour confirmer ou infirmer ces résultats sur la durée de l'étude.

<b><u>Reduction en volume</u></b> <b><u>n = nombre de patients</u></b>	<b><u>Début</u></b> <b><u>n=24</u></b>	<b><u>7 jours</u></b> <b><u>n=22</u></b>	<b><u>3 mois</u></b> <b><u>n=17</u></b>	<b><u>6 mois</u></b> <b><u>n=16</u></b>	<b><u>12 mois</u></b> <b><u>n=0</u></b>
<b><u>Moyenne (cc)</u></b>		<b><u>2,9</u></b>	<b><u>2,01</u></b>	<b><u>1,9</u></b>	
<b><u>Moyenne (%)</u></b>	<b><u>0</u></b>	<b><u>-5,0</u></b>	<b><u>-25,7</u></b>	<b><u>-26</u></b>	

<sup>1</sup> 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

#### 6.4.1.7. Historique des études menées sur les nodules thyroïdiens par la société Theraclion

Type d'étude clinique	Hôpital	Nombre de patients traités	Nombre de séances d'HIFU
<b>THYROÏDE</b>			
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, Frankfort, Allemagne	12	12
Traitement par HIFU du nodule thyroïdien bénin	Reggio Emilia, Arcispedale S. Maria Nuova, Italie	4	2
Etude Nodule thyroïdien bénin, méthode réduction du temps de la procédure	CHU de Sofia, Bulgarie	22	30

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<sup>1</sup>.

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.

<sup>1</sup> AJR Am J Roentgenol. 2010 Oct;195(4):830-5

Cinq patients souffrant d'hyperparathyroïdie secondaire à leur dialyse ont également été traités par HIFU, sans effet indésirable grave mais avec une efficacité variable<sup>1</sup>.

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).

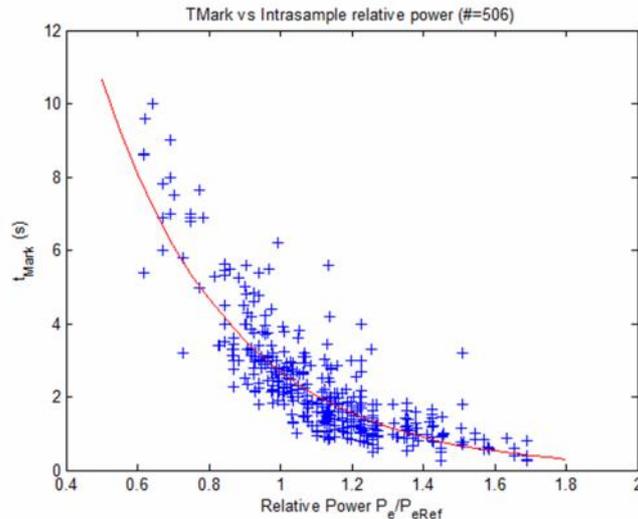
En tout lors de cette première phase, plus de 500 lésions individuelles ont été créées et étudiées, permettant d'établir un modèle sophistiqué de contrôle de la puissance *in-situ*. Ce modèle est basé sur la relation entre le temps d'apparition de phénomène d'ébullition, visible à l'échographie, et la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

##### **▪ Validation *ex vivo* du modèle de contrôle**

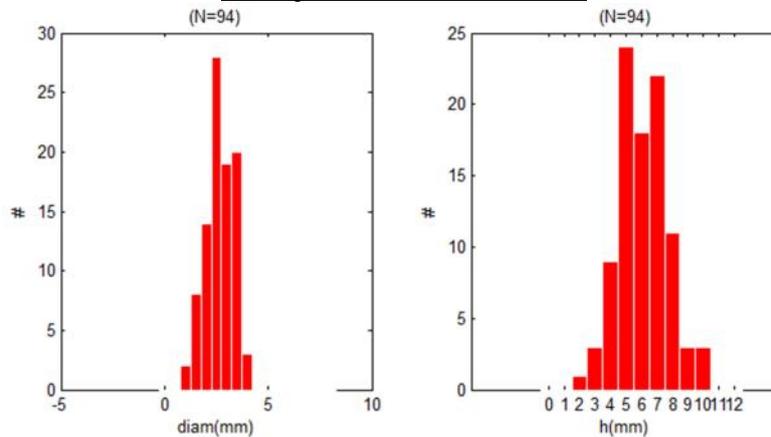
La deuxième phase des études *ex vivo* a permis de démontrer comment le modèle proposé permet de contrôler de façon fiable la taille des lésions créées par HIFU. Un total de 600 tirs HIFU ont été effectués au cours de cette phase avec différentes procédures candidates. La Figure 1 présente les résultats 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 environnementales (épaisseur de la peau, profondeur de traitement).

---

<sup>1</sup> Nephrol Dial Transplant. 2012 Jan;27(1):76-80



*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.*



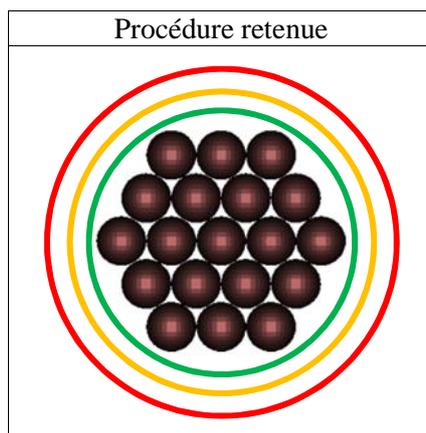
*Figure 2 – Histogramme de variation des tailles de lésion pour la procédure de traitement retenue (diamètre et hauteur)*

#### ▪ 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 maîtrise du traitement HIFU :

- obtention de taille de lésion contrôlée avec une bonne connaissance des marges de traitement attendues, comme présenté ;
- 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 brûlure 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 maîtrise 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 maîtrise des marges (erreur attendue latéralement de +/- 0,8mm) ;
- la maîtrise 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 Treatment of Breast Fibroadenoma » par les Professeurs Kovatcheva, Stoinov, Boulanger, Guglielmina, Poncelet, Laurent et Abehsera.

Suite aux résultats positifs de ces premières études. La société a continué ses efforts de recherche et développement afin d'évaluer l'efficacité et la tolérabilité de nouvelles procédures de traitement permettant soit de diminuer le volume de nodules traités soit de diminuer le temps de traitement. Il s'agit d'améliorer la prise en charge des fibroadénomes en particulier en termes de durée de traitement.

### 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. Le suivi initialement prévu a été prolongé lors d’un amendement en juillet 2015. L’objectif de l’amendement est d’évaluer les résultats de la procédure à long terme (36 mois). A ce jour, nous disposons d’une analyse intermédiaire montrant les résultats en termes d’efficacité et de tolérabilité à 12 mois. Les résultats de cette analyse ont été compilés aux résultats de l’étude multicentrique France (voir paragraphe ci-dessous). Cette étude a démontré d’excellents résultats avec peu d’événements indésirables et aucun événement indésirable grave.

### 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 autres investigateurs participants étant les Docteurs Jean-Noël Guglielmina et Marc Abehsera de l’Hôpital Américain de Paris et 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, cette étude a démontré d’excellents résultats avec peu d’événements indésirables et aucun événement indésirable grave.

### 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).

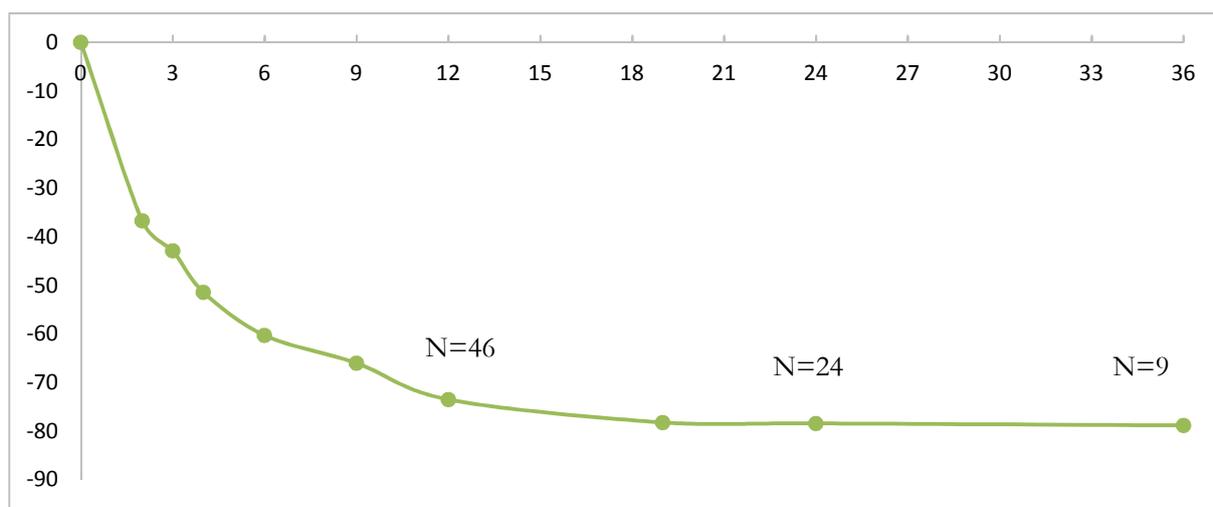
#### **Réduction du volume des adénofibromes dans le temps (en %) :**

<b><u>Volume réduction n = nombre de patient</u></b>	<b><u>2 mois n=46</u></b>	<b><u>4 mois n=43</u></b>	<b><u>6 mois n=48</u></b>	<b><u>9 mois n=25</u></b>	<b><u>12 mois n=46</u></b>	<b><u>18 mois n=25</u></b>	<b><u>24 mois n=24</u></b>	<b><u>36 mois n=9</u></b>
<b><u>Mean</u></b>	<b><u>-33%</u></b>	<b><u>-47%</u></b>	<b><u>-59%</u></b>	<b><u>-66%</u></b>	<b><u>-73%</u></b>	<b><u>-78%</u></b>	<b><u>-78%</u></b>	<b><u>-71,5%</u></b>
<b><u>Ecart type (%)</u></b>	<b><u>19%</u></b>	<b><u>22%</u></b>	<b><u>18%</u></b>	<b><u>14%</u></b>	<b><u>15%</u></b>	<b><u>10%</u></b>	<b><u>14%</u></b>	<b><u>25%</u></b>
<b><u>Median</u></b>	<b><u>-37%</u></b>	<b><u>-51%</u></b>	<b><u>-60%</u></b>	<b><u>-66%</u></b>	<b><u>-73%</u></b>	<b><u>-78%</u></b>	<b><u>-78%</u></b>	<b><u>-78,81%</u></b>

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

Les résultats de ces études 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) :**



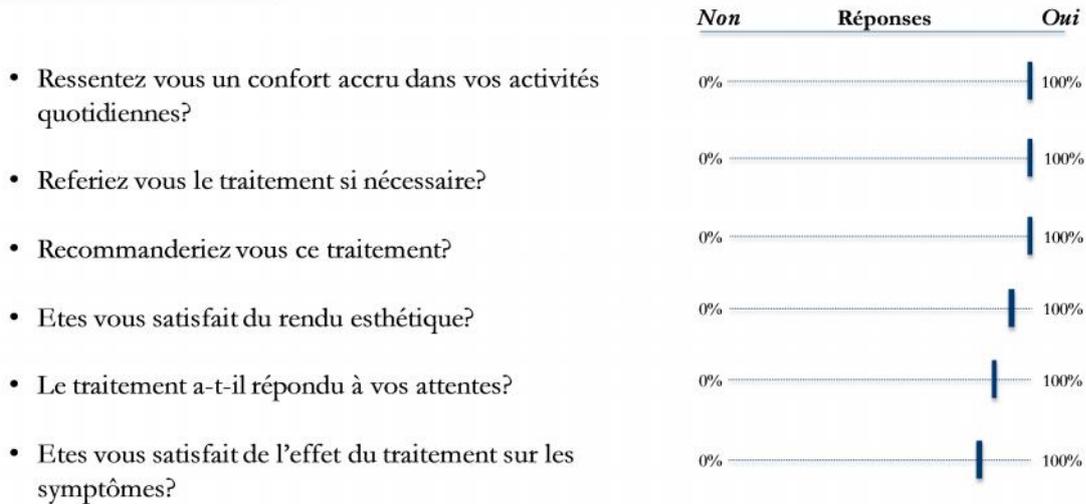
Source : *THERACLION – Récapitulatif de deux études cliniques réalisées par la Société*

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. Etude clinique en Angleterre évaluant l'efficacité d'un traitement périphérique des fibroadénomes**

L'étude est réalisée à St Guy's & St Thomas, King's College, de Londres, Grande Bretagne. L'investigateur principal est le Professeur Michael Douek. L'accord a été conclu avec l'hôpital en juillet 2013, l'avis favorable du Comité d'Ethique de l'établissement a été reçu en septembre 2013. Entre janvier 2014 et décembre 2015, 51 patientes ont été incluses. L'objectif premier de cette étude est de prouver la réduction du temps de traitement par un traitement de la couche périphérique du fibroadénome. Des résultats intermédiaires ont déjà été présentés au congrès de la Focused Ultrasound System, Londres, en octobre 2015 en plus d'avoir été acceptés pour présentation à l'Association of Breast Surgery, Bournemouth (Angleterre) en juin 2015.

Les résultats 6 mois après le traitement font état d'une diminution du volume moyen des 53 adénofibromes de l'ordre de 50%.

#### **6.4.3.5. Etude clinique en Allemagne**

L'Echopulse a été ensuite entre 2013 et 2014 évalué dans le traitement de 27 adénofibromes du sein. Cette étude a été réalisée à l'Université de Tübingen, en Allemagne, avec pour investigateur principal le Professeur Markus Hahn. Le mode d'action observé dans le cadre de cette étude consistait à développer une technique de traitement en ajoutant une marge supplémentaire à l'extérieur de la lésion. Cette étude qui a fait l'objet d'un accord du Comité d'Ethique de l'Hôpital Universitaire le 29/10/2013 porte sur 27 patientes qui ont toutes été traitées à date de l'enregistrement de ce Document de référence.

Le volume des 27 fibroadénomes a été réduit de manière significative chez tous les patients, par rapport aux valeurs de base. Après l'ablation complète ou la réduction du FA les symptômes ont soit disparus ou ont été considérablement réduits. Aucune récurrence de FA n'a été observée à 12 mois après le traitement. Toutes les biopsies réalisées à un an (excepté un seul cas) ont montré une absence de tissu vital.

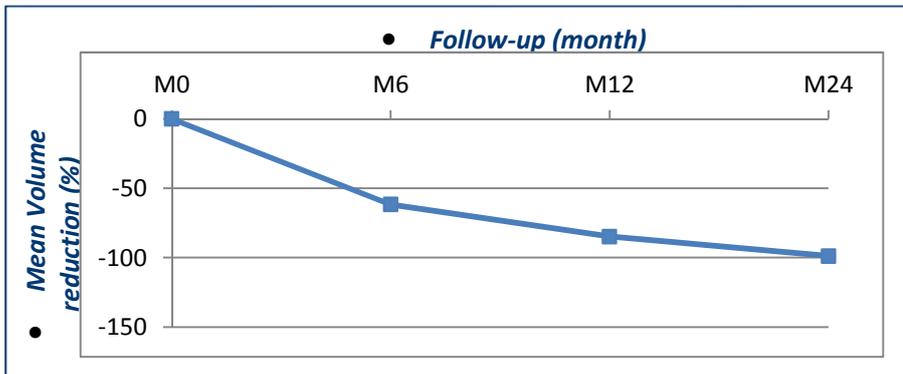
Toutes les patientes de cette étude ont reporté une grande satisfaction par rapport à la procédure et recommanderaient cette procédure à d'autres patientes, y compris des femmes ayant déjà subi d'autres procédures de thermo-ablation.

Un premier article concernant les résultats de cette étude a été publié dans Sénologie en avril 2016.

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

Volume reduction %	M6 n=27	M12 n=27	M24 N=6
Mean (±SD)	61.6 ±46.3	84.8 ±17.1	98.8±1.5

• Mean Baseline Volume 1.1 (±0.8) cc

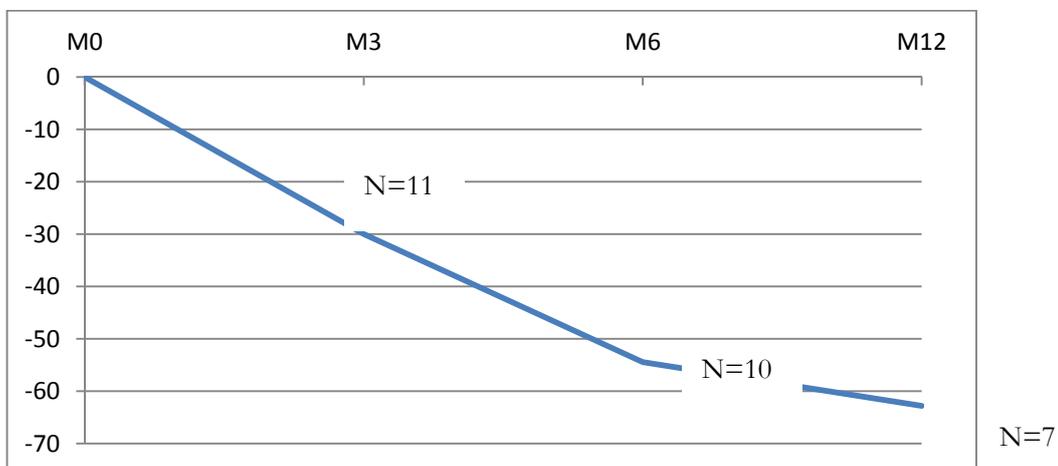


**6.4.3.6. Etude clinique aux Etats-Unis**

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 16 traitées à ce jour. La technique sera présentée par l'Investigateur Principal, le Dr David Brenin au Congrès de la Focused Ultrasound System, Washington – Etats-Unis, en septembre 2016.

L'évaluation des diminutions de volume en fonction du temps sont en cours d'évaluation. En effet à ce jour 16 patientes ont été recrutées et un an de suivi est prévu pour chacune de patientes. Les résultats préliminaires sont disponibles ci-dessous.

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



#### 6.4.3.7. Etude portant sur le traitement des fibroadénomes à l'aide de la méthode Beamotion (méthode réduction du temps de la procédure)

Cette étude a été initiée à Sofia au sein du service du Pr Kovatcheva. L'étude a obtenu l'approbation du comité d'éthique de l'Université d'Usbale le 14/05/2015. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérabilité de la nouvelle procédure appelée Beamotion visant à diminuer le temps de traitement. Le recrutement de cette étude est en cours. A ce jour 8 patientes ont été incluses sur les environ 20 patientes prévues.

Les résultats préliminaires montrent une décroissance du volume du nodule moins rapide qu'avec l'ancienne procédure (les premiers cas incluent la courbe d'apprentissage et l'ajustement de nouveaux paramètres), tout en réduisant le temps de traitement d'un facteur cinq. Cette procédure est en cours d'amélioration afin de reproduire les réductions constatées dans les études précédentes.

<u>Reduction en volume</u> <u>n = nombre de</u> <u>patients</u>	<u>Début</u> <u>n=10</u>	<u>7 jours</u> <u>n=9</u>	<u>3 mois</u> <u>n=6</u>	<u>6 mois</u> <u>n=3</u>	<u>12 mois</u> <u>n=0</u>
<u>Moyenne (cc)</u>	<u>1,79</u>	<u>1,78</u>	<u>1,3</u>	<u>1,00</u>	
<u>Moyenne (%)</u>	<u>0</u>	<u>-5</u>	<u>-30,3</u>	<u>-25,6</u>	

#### 6.4.3.8. Historique des études cliniques réalisées sur le fibroadénome du sein par la société Theraclion

Type d'étude clinique	Hôpital	Nombre de patients traités	Nombre de séances d'HIFU
<b>SEIN</b>			
Etude clinique Bulgarie et France	Sofia/ Paris / Lille / Valenciennes	46	46
Etude en Angleterre	St Guy's StThomas King's college London	51	53
Etude en Allemagne	Université de Tubinguen	27	27
Etude aux USA	University of Virginia Medical center	16	16
Etude en Bulgarie Fastcan	Sofia	9	11

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

#### **6.4.4. Prochaines études cliniques sur les nodules thyroïdiens**

Une étude clinique est en cours de préparation avec l'hôpital Regina Apostolom, Albano Laziale (It). Investigateur principal le Dr. Enrico Papini. Cette étude a pour objectif le traitement non invasif des nodules thyroïdiens par échothérapie sous contrôle échographique. Les premières inclusions sont attendues pour la deuxième partie de l'année 2016.

#### **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 Virginie (UVA) a aussi engagé une réflexion 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 préliminaire 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 2016.

### 6.4.5.3. 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
Fibroadénome du sein	Senologie	First experiences with a HIFU system	M. Hahn	Avril 2016

#### Calendrier prévisionnel des prochaines publications cliniques de THERACLION :

- Résultats à long-terme de l'étude bulgare sur le fibroadénome envisagés fin 2016.
- Résultats de l'étude Tubingen envisagés fin 2016.
- Résultats de l'étude de Londres envisagés au cours du second semestre 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 9001:2008, 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.
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.

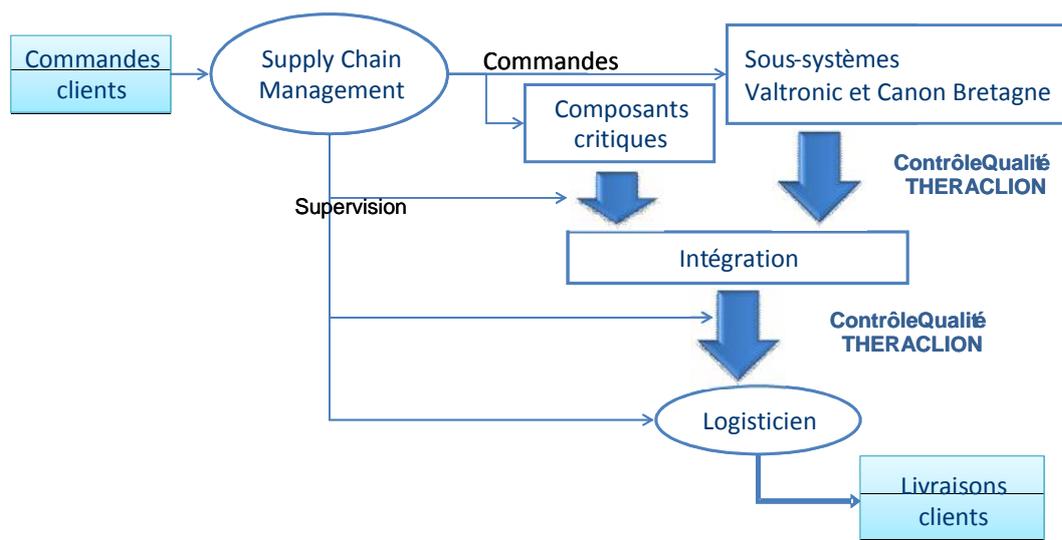
Fournisseurs	Rôles dans la fabrication de l'Echopulse® et des EPack®	Bref description des fournisseurs
STATICE SANTE	Approvisionnement et intégration des kits de consommables Fabrication de la membrane du kit	STATICE SANTE est une société française de services en conception, développement et fabrication 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.

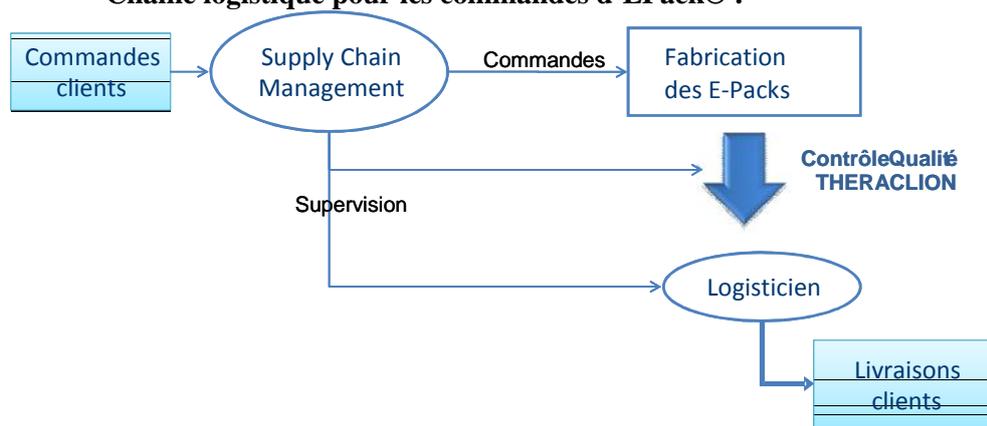
La chaîne logistique de fabrication de l'Echopulse® est pilotée par THERACLION qui passe commande auprès de chacun des fournisseurs des différents éléments et/ou sous-ensembles en précisant les spécificités des éléments nécessaires.

▪ **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. Ultérieurement 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 1 000 euros pour l'adénofibrome et 2 300 euros pour le nodule thyroïdien<sup>1</sup>.

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 l'adénofibrome du sein).

<sup>1</sup> 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, 15 autres assurances permettent à leurs membres de se faire rembourser un traitement HIFU pour un adénofibrome ou un nodule thyroïdien.

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 fin 2016), les procédures pratiquées avec l'Echopulse® doivent faire l'objet d'une soumission d'un dossier de procédure interventionnelle auprès de NICE pour déterminer le montant d'un remboursement forfaitaire. Nous estimons que ces procédures devraient être remboursées entre 1500 euros et 2800 euros.

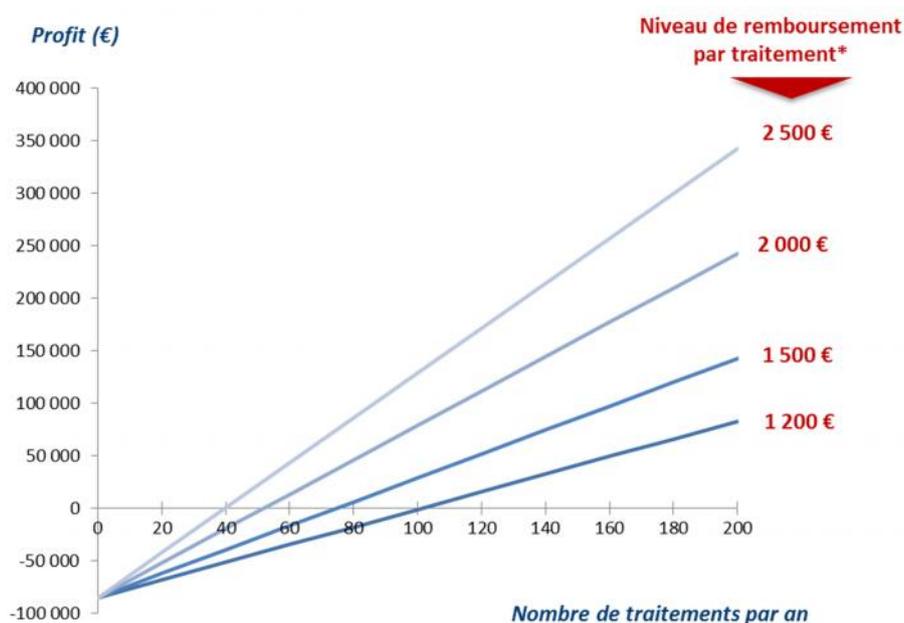
En France : Theraclion a engagé des discussions officielles avec la HAS (Haute Autorité de Santé) sur le premier semestre 2015 a déposé une demande officielle en janvier 2016 de candidature pour l'obtention du forfait innovation. Ce remboursement temporaire de 1 200 euros par acte environ permettrait la conduite d'une étude médico-économique ayant pour but la comparaison de l'échothérapie avec l'excision chirurgicale du fibroadénome. Pendant le déroulement de cette étude, une dizaine de sites en France pourraient alors permettre aux femmes l'accès à l'échothérapie qui serait remboursée par la CPAM (Caisse Primaire d'Assurance Maladie). Les dernières évolutions relatives au Forfait Innovation sont décrites au chapitre 12.2.2 du présent document de référence Les conclusions de cette étude médico-économique serviraient alors de référence aux discussions devant aboutir à une prise en charge définitive de l'échothérapie du fibroadénome, voire d'autres indications.

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.

Pays	Indications	Accès au marché (date autorisation)	Remboursement
Allemagne	Fibroadénome	CE 2012	9 contrats couvrant 1,6 millions d'assurés
Allemagne	Thyroïde	CE 2007	6 contrats couvrant 1,1 millions d'assurés
France	Fibroadénome	CE 2012	Soumission au Forfait Innovation en Janvier 2016
France	Thyroïde	CE 2007	
Italie	Fibroadénome	CE 2012	FASI (nombre d'assurés non significatif)
Italie	Thyroïde	CE 2007	
Espagne	Fibroadénome	CE 2012	
Espagne	Thyroïde	CE 2007	
Royaume Uni	Fibroadénome	CE 2012	
Royaume Uni	Thyroïde	CE 2007	
Suisse	Fibroadénome	CE 2012	
Suisse	Thyroïde	CE 2007	
Autres pays européens	Fibroadénome	CE 2012	
Autres pays européens	Thyroïde	CE 2007	
Hong Kong	Fibroadénome	MDCO 2015	
Hong Kong	Thyroïde	MDCO 2015	
Corée du Sud	Fibroadénome	KFDA - in progress	
Corée du Sud	Thyroïde	KFDA - in progress	
Taiwan	Fibroadénome	TFDA - in progress	
Taiwan	Thyroïde	TFDA - in progress	

Pays	Indications	Accès au marché (date autorisation)	Remboursement
Etats-Unis	Fibroadénome	FDA DeNovo 513(k) - in progress	
Etats-Unis	Thyroïde	FDA DeNovo 513(k) - in progress	
Arabie Saoudite	Fibroadénome	SFDA - in progress	
Arabie Saoudite	Thyroïde	SFDA - in progress	
Chine	Fibroadénome	-	
Chine	Thyroïde	-	
Russie	Fibroadénome	In progress	
Russie	Thyroïde	In progress	
S. Africa	Fibroadénome	2015	
S. Africa	Thyroïde	2015	
Singapore	Fibroadénome	HSA - in progress	
Singapore	Thyroïde	HSA - in progress	
Turquie	Fibroadénome	2014	
Turquie	Thyroïde	2014	

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

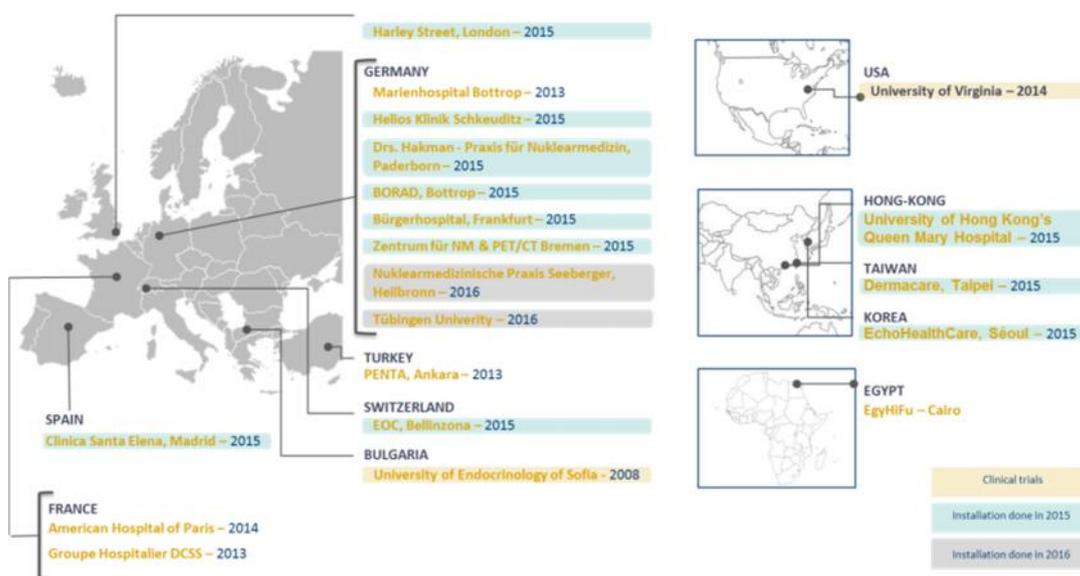
#### 6.5.3.1. Phase de pré-lancement commercial

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](http://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 privées 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 2<sup>nd</sup> trimestre 2016

THERACLION reçoit régulièrement les prospects intéressés pour observer le déroulement d'un traitement, THERACLION a conclu des accords avec de prestigieux sites européens et asiatiques 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 ; le Burger Hospital, Docteur Vorlander
  - 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 ;
  - Honk-Kong : Queen Mary Hospital, Docteur Brian Lang
  - Etats-Unis : Université of Virginia, Docteur Brenin et Docteur Sonka
- **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 avril 2016, THERACLION a reçu spontanément (sans tenir compte donc des demandes arrivant directement dans les sites hospitaliers) 1 202 demandes de patients demandant où ils pourraient bénéficier des avantages de l'échothérapie.

La Société a mis en place le site [www.echoterapie.com](http://www.echoterapie.com) à compter de mars 2015 qui vise à permettre l'accès au plus grand nombre aux informations relatives au traitement par HIFU. Ce site a reçu plus de 120 000 visites depuis sa création.

- **les centres médicaux de pays émergents**, 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.



#### Pré-lancement commercial

- UE 13
- Suisse
- Russie
- Turquie
- Arabie Saoudite / EAU
- Afrique du Sud
- Hong Kong / Singapour
- Inde
- Corée du Sud
- Égypte

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 an en Allemagne, 2 ans en Italie, Grande-Bretagne et 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, 16 patientes sur 21 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)). 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) 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 4<sup>ème</sup> trimestre 2016 ; 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 2<sup>ème</sup> trimestre 2017. 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 2019.

En parallèle, THERACLION a installé un site de référence à Hong Kong, au Queen Mary Hospital, 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 de façon opportuniste 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, ouvrier 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).

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, Arabie Saoudite, Taiwan, Singapour 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 – dont un en Asie) ;
- services (un responsable 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**

La Société possède une filiale à Hong-Kong détenue à 100%, Theraclion Asia-Pacific Ltd dont le capital social s'élève à 1 000 HK\$ et qui a été créée en avril 2015.

L'activité de Theraclion Asia-Pacific Ltd consiste en le développement de l'activité en Asie, c'est-à-dire la vente en direct ou au travers de distributeurs des équipements et consommables Theralion, leur maintenance et la formation des personnels de santé à leur maniement.

Theraclion Asia-Pacific Ltd a été créée en avril 2015 et a clôturé un premier exercice de 8 mois le 31 décembre 2015. Au cours de cet exercice, elle a enregistré une perte nette de 14 509 euros. Le total des capitaux propres ressort à (14 392) euros au 31 décembre 2015. Elle fait partie du périmètre de consolidation du Groupe.

Theraclion et sa filiale à 100% sont liées par une convention de trésorerie donnant lieu à des intérêts calculés aux conditions normales de marché.

## 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 2013	Loyers 2014	Loyers 2015
THERACLION	102, rue Etienne Dolet 92240 Malakoff	Bureaux commerciaux	194 m <sup>2</sup> puis 464 m <sup>2</sup> depuis juin 2013 + 3 places de parking porté à 8 en juin 2013	1 <sup>er</sup> juin 2011	11 juin 2022	57 323 €	96 734 €	95 977 €
THERACLION Asia-Pacific LTD	21/F On Hing Building 1 On Hing Terrace Central	Bureaux commerciaux	1 pièce	15 juin 2015	30 juin 2016			9 484 €

La Société a conclu le 11 juin 2013 un nouveau bail (3/6/9) à la même adresse (intégration du 1<sup>er</sup> 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.

La filiale Theraclion Asia-Pacific LTD a conclu le 15 juillet 2015 un bail d'un an renouvelable pour des périodes de un an, qui porte sur une pièce et des services.

### 8.2. QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES

A la date d'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 consolidés de THERACLION pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 avec les états financiers consolidés du Groupe, 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 consolidés du groupe Theraction sont établis conformément aux dispositions de la législation française et notamment aux dispositions du règlement 99-02 du Comité de réglementation comptable du 29 avril 1999.

#### 9.1.1. Etats financiers pro forma

Néant.

### 9.2. SITUATION FINANCIERE DU GROUPE AU 31 DECEMBRE 2015 COMPAREE AU 31 DECEMBRE 2014

<b>COMPTE DE RESULTAT CONSOLIDE En K€</b>	<b>31/12/2015 (12 mois)</b>	<b>31/12/2014 (12 mois)</b>
Chiffre d'affaires	1 531	800
Subventions d'exploitation	61	14
Autres produits	5	6
Charges d'exploitation	(8 838)	(5 779)
<b>Résultat d'exploitation</b>	<b>(7 241)</b>	<b>(4 959)</b>
<b>Résultat financier</b>	<b>(178)</b>	<b>(183)</b>
<b>Résultat courant avant impôts</b>	<b>(7 419)</b>	<b>(5 142)</b>
<b>Résultat exceptionnel</b>	<b>180</b>	<b>(18)</b>
Impôts sur les bénéfices	826	526
<b>Résultat net</b>	<b>(6 413)</b>	<b>(4 634)</b>

○ Chiffre d'affaires et produits d'exploitation consolidés

En k€	2015 (12 mois)	2014 (12 mois)
Chiffre d'affaires	1 531	800
Subventions d'exploitation	61	14
Autres produits	5	6
<b>Total produits d'exploitation</b>	<b>1 597</b>	<b>820</b>

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, le chiffre d'affaires s'élève à 1 531 K€(contre 800 K€lors de l'exercice précédent). Le développement de l'infrastructure commerciale de Theraction a permis à la société de connaître une forte accélération de son activité commerciale en 2015 avec la signature de 12 accords commerciaux, dont deux par sa filiale asiatique, portant sur la vente ou mise à disposition de matériel et l'enregistrement du premier contrat de service. L'Allemagne, grâce aux accords de remboursement obtenus auprès d'une dizaine de compagnies d'assurance-maladie devient le premier marché de la société. Notre filiale de Hong-Kong a transféré ses deux commandes, de Hong-Kong et Taïwan, et a créé un important portefeuille de prospects. Au total Theraction a réalisé ses premières ventes dans six nouveaux pays en 2015.

Le chiffre d'affaires reconnu en 2014 correspond 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.

Les subventions d'exploitation touchées par la Société s'élèvent à 61 K€contre 14 K€pour l'exercice précédent, en hausse du fait de subventions européennes relatives au programme Marie Curie.

○ Charges d'exploitation

En K€	2015 (12 mois)	2014 (12 mois)
Achats de marchandises	643	1 127
Variation de stocks	384	(735)
Autres achats et charges externes	3 788	2 395
<b>Sous-total</b>	<b>4 815</b>	<b>2 787</b>
Impôts, taxes et versements assimilés	54	159
Salaires et traitements	2 493	1 717
Charges sociales	1 032	763
Amortissements et provisions	375	304
Autres charges	69	49
<b>Sous-total</b>	<b>4 023</b>	<b>2 992</b>
<b>CHARGES D'EXPLOITATION</b>	<b>8 838</b>	<b>5 779</b>

Les charges d'exploitation de cet exercice se sont élevées au total à 8 838 K€(contre 5 767 K€pour l'exercice précédent, soit une augmentation de 53%), comprenant notamment :

- les traitements et salaires pour un montant de 2 493 K€contre 1 717 K€pour l'exercice précédent (+45%) ;
- les charges sociales pour un montant de 1 032 K€contre 763 K€pour l'exercice précédent (+35%) ;
- les autres achats et charges externes pour un montant de 3 788 K€contre 2 395 K€pour l'exercice précédent (+58%).

L'effectif salarié moyen s'élève à 30 salariés en 2015, contre 26 en 2014.

La perte d'exploitation s'élève à -7 241 K€ sur l'exercice 2015 contre -4 959 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 178 K€ contre une perte de 183 K€ pour l'exercice précédent. L'augmentation des charges financières notamment liée aux intérêts sur l'avance remboursable TUCE pour 164 K€ (+ 59 K€ par rapport à 2014 compte tenu de l'augmentation du nominal), est compensée par l'absence d'intérêts dus au titre du compte courant d'associé (56 K€ en 2014) et à la conversion en avril 2014 des obligations convertibles (26 K€ d'intérêts en 2014).

- Résultat exceptionnel

Le résultat exceptionnel au 31 décembre 2015 est un produit de 180 K€ contre une perte nette de 18 K€ au 31 décembre 2014. En 2015, il a été procédé à une vente de matériel de démonstration. Ce matériel ayant été comptabilisé en immobilisation en 2013, la cession figure en produit exceptionnel pour 217 K€. Le matériel de démonstration était totalement amorti à la date de cession.

- 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 495 K€ en 2014 et 826 K€ au titre de 2015. Au 31 décembre 2015, la Société a également enregistré un Crédit d'Impôt Prospection Commerciale pour un montant de 40 K€.

Au 31 décembre 2015, les déficits fiscaux reportables étaient de 31,7 millions d'euros. Ces reports déficitaires ne sont pas limités dans le temps.

- Résultats des exercices 2014 et 2015

Au final, les exercices 2014 et 2015 se sont soldés par des pertes respectives de 4,6 millions d'euros et 6,4 millions d'euros.

### 9.3. ANALYSE DU BILAN AU 31 DECEMBRE 2015 ET AU 31 DECEMBRE 2014

Les totaux des bilans aux 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2015 étaient respectivement de 8,3 millions d'euros et de 9,3 millions d'euros.

- Actif immobilisé

En K€	31/12/2015	31/12/2014
Immobilisations incorporelles	1 308	865
Immobilisations corporelles	418	355
Immobilisations financières	167	206
<b>Actif immobilisé net</b>	<b>1 894</b>	<b>1 426</b>

Au 31 décembre 2015, l'actif immobilisé net d'amortissements se compose majoritairement des « concessions, brevets et droits assimilés » (1 216 K€), des frais de recherche et développement (92 K€) ainsi que des « installations techniques, matériel et outillage » (309 K€).

La variation des immobilisations financières est corrélée à l'évolution du contrat de liquidité de 200 K€ à l'origine mis en place avec la société de Bourse Portzamparc à la suite de l'introduction en Bourse de la Société.

o Actif circulant

En K€	31/12/2015	31/12/2014
Stocks	754	1 298
Créances	2 451	1 116
<i>dont créances clients</i>	<i>1262</i>	<i>345</i>
Disponibilités	3 753	4 272
Autres	333	172
<b>Actif circulant</b>	<b>7 363</b>	<b>6 858</b>

Au 31 décembre 2015, l'actif circulant est essentiellement composé des postes :

- Disponibilités : au 31 décembre 2015, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élèvent à 3 753 K€ (contre 4 272 K€ au 31 décembre 2014). La Société a entrepris en 2015 les démarches nécessaires au renforcement de sa trésorerie via différents placements privés et l'utilisation d'une « Equity Line » qui ont permis de lever 4,7 millions d'euros. 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 des ventes du Groupe en croissance de 119% à 1,7 M€ ont permis de consolider cette position de trésorerie.);
- Stocks de marchandises : 754 K€ (contre 1 298 K€ au 31 décembre 2014) représentés essentiellement par les Echopulses® et les têtes de traitement destinés à la vente. La diminution entre les 2 exercices (-0,5 M€) est à mettre en lien avec la progression des ventes en 2015 ;
- Créances sur l'Etat : correspondent principalement au Crédit Impôt Recherche et à la créance de TVA. 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 2015 : 826 K€ ont été comptabilisés au titre des dépenses engagées au cours de l'exercice 2015. La société n'a pas encore perçu le règlement de ce crédit d'impôt en 2016. La Société a mis en place un préfinancement du CIR de 253 K€
  - 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.

o 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 détails sur les capitaux propres.

Au 31 décembre 2015, les capitaux propres de la Société s'élevaient à 757 K€

o Autres fonds 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 détails sur les capitaux propres.

Ce poste est composé des avances remboursables accordées par des organismes publics : BPI France (ex OSEO Innovation). Au 31 décembre 2015, il reste à percevoir par THERACLION 1,1 million d'euros d'aides remboursables au titre du projet TUCE, sur un montant total prévu de 4,7 millions d'euros.

○ Dettes

<b>En K€</b>	<b>31/12/2015</b>	<b>31/12/2014</b>
Fournisseurs et comptes rattachés	1 642	825
Personnel et comptes rattachés	629	368
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	413	316
Autres impôts, taxes et versements assimilés	35	35
Produits constatés d'avance	494	
Autres dettes	269	
<b>Dettes financières et d'exploitation</b>	<b>3 482</b>	<b>1 544</b>

THERACLION n'a souscrit aucun endettement bancaire.

## 10. TRESORERIE ET CAPITAUX

A titre d'information, les agrégats financiers consolidés illustrant le financement du Groupe sont rappelés ci-dessous :

En K€	31/12/2015 (12 mois)	31/12/2014 (12 mois)
<b>Capacité d'autofinancement</b>	(6 032)	(4 325)
<b>Variation de BFR</b>	1 053	(857)
<b>+ :- Autres</b>	0	5
<b>Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles</b>	<b>(4 979)</b>	<b>(5 178)</b>
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	(825)	(493)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	5 285	9 535
<b>Variation de trésorerie</b>	<b>(519)</b>	<b>3 864</b>

En K€	31/12/2015	31/12/2014
Avances remboursables (Oseo / BPI)	(5 005)	(3 955)
OCA-2013 (dont intérêts)	-	-
Compte-courant d'actionnaires	-	-
(Trésorerie)	3 753	4 272
<b>Endettement Financier Net</b>	<b>(1 252)</b>	<b>(317)</b>

### 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 de 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 d'enregistrement du présent document de référence, la Société a reçu un total de près de 30,7 millions d'euros à travers des augmentations de capital réalisées entre 2004 et 2016 dont 10,9 millions d'euros lors de l'introduction en bourse sur le marché Alternext réalisées en avril 2014 :

Dates	Opération	Montant de fonds levés (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 <small>Ajustement de valeur</small>	1 600
20 décembre 2012	Emission d'actions préférentielles avec BSA <small>Ajustement de valeur</small>	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
29 décembre 2015	Emission d'actions ordinaires par voie de placement privé	152
17 mars au 31 décembre 2015 <sup>(1)</sup>	Exercice de BSA <sub>KEPLER</sub>	544
1 <sup>er</sup> janvier au 30 juin 2016 <sup>(1)</sup>	Exercice de BSA <sub>KEPLER</sub>	376
2 mai 2016	Emission d'actions ordinaires par voie de placement privé	1 771
<b>Total des augmentations de capital réalisées</b>		<b>30 694</b>

(1) Le détail des exercices BSA<sub>KEPLER</sub> 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 31/12/2015	Remboursements cumulés effectués au 31/12/15(1)	Solde à rembourser au 31/12/15	Reste à percevoir au 31/12/15
Récapitulatif des aides remboursables						
30 juin 2005	Bpi France	60 000	60 000	60 000	0	0
19 juillet 2005	Bpi France	223 000	223 000	223 000	0	0
1 décembre 2005	Bpi France	500 000	500 000	200 000	300 000	0
21 février 2008	Bpi France	1 300 000	1 300 000	500 000	800 000	0
25 mai 2009	Contrat TUCE (3)	4 684 416	3 548 812	0	3 548 812	1 135 604
Total aides remboursables		6 767 416	5 631 812	983 000	4 648 812	1 135 604
Récapitulatif des subventions (TUCE)						
2009 à 2014	Contrat TUCE	2 223 100	1 890 100			333 000
Total des subventions TUCE		2 223 100	1 890 100	0	0	333 000
<b>TOTAL</b>		<b>8 990 516</b>	<b>7 521 912</b>	<b>983 000</b>	<b>4 648 812</b>	<b>1 468 604</b>

(1) : En période subséquente, la société a remboursé 200 K€ supplémentaire sur le contrat du 21 février 2008 et 150 K€ sur le contrat du 1 décembre 2005

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

(3) Tuce : sur les 3,5 M€ perçus, 0,7 M€ sont perçus en 2012, 0,9 M€ en 2013, 0,9 M€ en 2014 et 1,1 M€ en 2015

TheracLion comptabilise ces avances remboursables 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)	2013 (12 mois)	2014 (12 mois)	2015 (12 mois)
Créance de CIR comptabilisée à l'actif à l'ouverture	602 175	377 534	534 945
Montant de CIR perçu sur l'exercice	602 175	337 534	534 945
<b>Créance de CIR comptabilisée à l'actif à la clôture</b>	<b>377 534</b>	<b>534 945</b>	<b>826 383</b>
<b>CIR comptabilisé en produit sur l'exercice</b>	<b>377 534</b>	<b>494 945</b>	<b>826 383</b>

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<sub>KEPLER</sub> ») pour un montant global maximum de fonds levés par exercice des BSA<sub>KEPLER</sub> de 3 millions d'euros.

Au cours de la période allant du 18 mars 2015 au 31 décembre 2015, il a été émis et délivré 72 500 actions nouvelles résultant de l'exercice par KEPLER CHEUVREUX de 72 500 BSA<sub>KEPLER</sub> donnant droit à 72 500 actions pour un montant total de fonds levés de 544 K€ (dont 540 K€ de prime d'émission).

Au cours de la période allant du 1<sup>er</sup> janvier au 30 juin 2016, il a été émis et délivré 72 500 actions nouvelles résultant de l'exercice par KEPLER CHEUVREUX de 72 500 BSA<sub>KEPLER</sub> donnant droit à 72 500 actions pour un montant total de fonds levés de 376 K€ (dont 372 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<sub>KEPLER</sub> est décrit au chapitre 21.1.7 du présent document de référence.

o 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 pour une durée égale à la durée de validité du dernier des titres de propriété industrielle inclus dans les brevets de base donnés en licence, soit jusqu'à la clôture de l'exercice 2022. La partie fixe est payable en 4 annuités à partir de février 2015.

## 10.2. FLUX DE TRESORERIE

En K€	31/12/2015 (12 mois)	31/12/2014 (12 mois)
<b>Capacité d'autofinancement</b>	(6 032)	(4 325)
<b>Variation de BFR</b>	1 053	(857)
<b>+ :- Autres</b>	0	5
<b>Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles</b>	<b>(4 979)</b>	<b>(5 178)</b>
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	(825)	(493)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	5 285	9 535
<b>Variation de trésorerie</b>	<b>(519)</b>	<b>3 864</b>

### **10.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles**

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos au 31 décembre 2014 et 2015 s'est élevée respectivement à 5 178 K€ et 4 979 K€. Cette consommation est, au 31 décembre 2015, principalement du fait de l'effort de recherche et développement de la Société, notamment concernant des essais cliniques et de la mise en place d'une organisation commerciale.

### **10.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement**

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les exercices clos au 31 décembre 2014 et 2015 s'est élevée respectivement à 493 K€ et 825 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 2015, les flux de trésorerie liés aux activités de financement se sont élevés à 5,3 M€ correspondant principalement au placement privé de 4 M€ réalisé en juin 2015, au produit de la ligne de financement en fonds propres mise en place à compter de mars 2015 pour 0,4 M€ et à l'obtention d'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 INFLUÉ SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIÈRE DIRECTE OU INDIRECTE SUR LES OPÉRATIONS DE L'ÉMETTEUR**

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 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 décembre 2015, les dépenses de R&D ont progressé de près de 30% (2,6 millions d'euros en 2015 contre 2,1 millions d'euros en 2014). 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)	2015 (12 mois)	2014 (12 mois)
Frais de R&D	2,7	2,1

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
- Dr. Ava KWONG, Chirurgien du sein, Hôpital Universitaire Li Ka Shing, Hong Kong

#### THYROÏDE :

- Pr. Roussanka KOVATCHEVA, Endocrinologue, Hôpital Universitaire de Sofia, Bulgarie
- Dr. Brian Lang , Chirurgien de la Thyroïde, Hopital, Hôpital Universitaire Li Ka Shing, Hong Kong
- Pr. Laurence LEENHARDT, Endocrinologue, Hôpital Universitaire La Salpêtrière, Paris
- Dr. David SONKA, Chirurgien, Université de Virginie, Charlottesville, Etats-Unis

#### 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	<i>Délivré : 03/12/2002 Expiration prévue: 05/01/2021</i>
			FR	FR2778573B1	<i>Délivré : 22/09/2000 Expiration prévue 13/05/2018</i>
104 - Appareil de localisation par utilisation et de traitement par ultrasons	TMS-INSERM	26/05/1999	US	US6676601B1	<i>Délivré : 13/01/2004 Expiration prévue: 26/05/2020</i>
			FR	FR2794018B1	<i>Délivré : 24/05/2002 Expiration prévue 26/05/2019</i>
106 - Milieu de couplage pour ultrasons de puissance	TMS	25/03/1999	US	US6432069B1	<i>Délivré : 13/08/2002 Expiration prévue: 21/03/2020</i>
			FR, DE, GB, IT, BE	EP1038551B1	<i>Délivré : 17/08/2005 Expiration prévue: 17/03/2020</i>
			JP	JP4281938B2	<i>Délivré : 27/03/2009 Expiration prévue: 27/03/2020</i>
109 - Système de manipulation	TMS	12/04/2000	US	US7160259B2	<i>Délivré : 09/01/2007 Expiration prévue:</i>

Famille et Description	Propriétaire	Date de priorité	Pays	Numéro de publication	Statut
de fluide pour appareil de thérapie					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 détachable	THERACLION	03/06/2005	DE, FR, UK, IT, CH	EP1906834B1	Délivré : 18/07/2012 Expiration prévue : 02/06/2026
			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	THERACLION	03/06/2005	CH, DE, DK, FR, UK, IT	EP1909675B1	délivré : 16/10/2013 Expiration prévue : 2/06/2026

Famille et Description	Propriétaire	Date de priorité	Pays	Numéro de publication	Statut
d'imagerie sur le plan médian			US	US8568322B2	<i>délivré : 29/10/2013</i> <i>Expiration prévue : 2/06/2026</i>
			JP	JP4989635B2	<i>Délivré : 01/08/2012</i> <i>Expiration prévue : 02/06/2026</i>
			CN	CN101227869B	<i>Délivré : 12/08/2010</i> <i>Expiration prévue : 02/06/2026</i>
404 - Tête de traitement à ultrasons avec transducteur monté sur isolants électrique	THERACLION	03/06/2005	FR	FR2886552B1	<i>Délivré : 10/09/2010</i> <i>Expiration prévue : 03/06/2025</i>
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	<i>Délivré : 08/04/2009</i> <i>Expiration prévue : 2/06/2026</i>
			CN	CN101232920B	<i>Délivré : 11/01/2012</i> <i>Expiration prévue : 2/06/2026</i>
			JP	JP5180068B2	<i>Délivré : 10/04/2013</i> <i>Expiration prévue : 2/06/2026</i>

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	<i>Délivré : 19/09/2012</i> <i>Expiration prévue: 11/06/2029</i>
			US	US8221338B2	<i>Délivré : 17/07/2012</i> <i>Expiration prévue: 18/12/2027</i>
			CN	CN101563133B	<i>Délivré : 30/05/2012</i> <i>Expiration prévue: 18/12/2027</i>
			JP	JP5190068B2	<i>Délivré : 01/02/2013</i> <i>Expiration prévue: 18/12/2027</i>
407 - Dispositif et méthode de repérage non invasif d'une	THERACLION	08/11/2007	FR, CH, DE, UK, IT	EP2211713B8	<i>Délivré : 31/07/2013</i> <i>Expiration prévue: 06/11/2028</i>

<b>Famille et Description</b>	<b>Propriétaire</b>	<b>Date de priorité</b>	<b>Pays</b>	<b>Numéro de publication</b>	<b>Statut</b>
structure tel qu'un nerf.			EP	EP2554113A1	<i>publié le : 06/02/2013</i>
			US	US2010280371A1	<i>publié le : 04/11/2010</i>
			JP	JP5429822	<i>Délivré : 13/12/2013 Expiration prévue : 6/11/2028</i>
			CN	ZL200880115202.3	<i>Délivré : 23/01/2013 Expiration prévue : 06/11/2028</i>
			CN	ZL201210532094.8	<i>Délivré : 16/03/2016 Expiration prévue : 6/11/2028</i>
408 - Systèmes et méthodes de traitement des thyroïdes et parathyroïdes	THERACLION	14/10/2008	US	US2010094178A1	<i>publié le : 15/04/2010</i>
			US	US8353832B2	<i>Délivré : 15/01/2013 Expiration prévue : 03/02/2029</i>
			FR, CH, DE, UK, IT	EP2364184B1	<i>Délivré : 16/04/2014 Expiration prévue : 13/10/2029</i>
			JP	JP5535225	<i>Délivré : 09/05/2014 Expiration prévue : 13/10/2029</i>
			CN	ZL2009801501279	<i>Délivré : 25/11/2015 Expiration prévue : 13/10/2029</i>
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	<i>Délivré : 03/09/2014 Expiration prévue : 3/07/2029</i>
			US	US8608660B1	<i>Délivré : 17/12/2013 Expiration prévue : 3/07/2029</i>
410 - Dispositif de traitement thérapeutique avec contrôle des lésions	THERACLION	08/11/2007	EP	EP2340087A1	<i>publié le : 06/07/2011</i>
			US	US8974391B1	<i>Délivré : 10/03/2015 Expiration prévue : 18/08/2029</i>

Famille et Description	Propriétaire	Date de priorité	Pays	Numéro de publication	Statut
			JP	JP5531015	<i>Délivré : 25/04/2014 Expiration prévue : 18/08/2029</i>
			CN	ZL2009 8 0132841.5	<i>Délivré : 11/03/2015 Expiration prévue : 18/08/2029</i>
412 - Tête de traitement par ultrasons focalisés de haute intensité rotative	THERACLION	10/12/2009	EP	EP2512599A1	<i>publié le : 24/10/2012</i>
			US	US9033886B	<i>Délivré : 19/05/2015 Expiration prévue : 1/05/2031</i>
			CN	CN102781516A	<i>publié le : 14/11/2012</i>
			KR	KR20120123034A	<i>publié le : 07/11/2012</i>
413 - Ballonnet de couplage adapté à une tête HIFU	THERACLION	27/11/2009	EP	EP2504063A1	<i>publié le : 03/10/2012</i>
			US	US9028471	<i>Délivré : 12/05/2015 Expiration prévue : 2/12/2031</i>
			JP	JP5810092	<i>Délivré : 18/09/2015 Expiration prévue : 23/11/2030</i>
			CN	ZL2010800535548	<i>Délivré : 27/01/2016 Expiration prévue : 23/11/2030</i>
			KR	KR20120101661A	<i>publié le : 14/09/2012</i>
			IN	4459/DELNP/2012	<i>non publié</i>
			BR	BR112012012769-1	<i>publié le : 11/12/2012</i>
414 - Agent de couplage pour traitement par ultrasons	THERACLION	25/05/2010	EP	EP2575624A1	<i>publié le : 10/04/2013</i>
			US	US9220659	<i>Délivré : 29/12/2015 Expiration prévue : 20/11/2031</i>
			US	14/979,883	<i>déposé</i>
			JP	JP2013529245A	<i>publié le : 18/07/2013</i>
			CN	ZL2011800219757	<i>Délivré : 27/01/2016 Expiration prévue : 16/05/2031</i>
			KR	KR1020130131216	<i>publié le : 03/12/2013</i>

Famille et Description	Propriétaire	Date de priorité	Pays	Numéro de publication	Statut
			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	EP2938400	publié le : 04/11/2015
			US	US20150305821	publié le : 29/10/2015
			CN	CN104853805A	publié le : 19/08/2015
			KR	KR10-2015-7018263	déposé
420 - Dispositif de traitement d'un tissu et procédé de fonctionnement	THERACLION	23/12/2013	EP	EP2886159A1	publié le : 24/06/2015
			WO	WO2015/096995	publié le : 02/07/2015
421 - Dispositif de traitement d'un tissu et un procédé de préparation d'une image	THERACLION	23/12/2013	EP	EP2886160A1	publié le : 24/06/2015
			WO	WO2015/096994	publié le : 02/07/2015
422 - Appareil de traitement thérapeutique	THERACLION	02/07/2014	WO	WO2016/001238	publié le : 07/01/2016

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	73 <sup>1</sup>	13 <sup>2</sup>
Etats-Unis d'Amérique	14	9
Chine	10	5
Japon	11	2
Corée	0	6
Inde	0	2
Brésil	0	2
Monde (PCT)	na	4
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>41</b>

### 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.

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.

<sup>1</sup> Concernent 15 familles

<sup>2</sup> Concernent 13 familles

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 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).

Ce contrat de transfert de technologie prendra fin à l'expiration des brevets concernés.

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 :

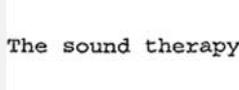
- le prix de vente hors taxes par THERACLION à des tiers du dispositif médical utilisant les Autres Brevets déduction faite des éléments ci-après :
  - remises effectivement accordées conformes aux usages de la profession ;
  - frais de port, d'emballage et de mise en service ;
  - taxes sur les ventes, 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
	063405591	Enregistrée	19/01/2006	19/01/2016	France	10, 44
	063405593	Enregistrée	19/01/2006	19/01/2016	France	10, 44
	093685671	Enregistrée	22/10/2009	22/10/2019	France	10, 44
	1082572	Enregistrée	18/04/2011	18/04/2021	International	10, 44
<b>Theraclion</b>	1232092	Enregistrée	06/10/2014	06/10/2024	International	9, 10, 42
<b>Theraclion</b>	13324785	Enregistrée	03/10/2014	03/10/2024	Union Européenne	9, 10, 42
<b>Theraclion</b>	14/4082688	Enregistrée	09/04/2014	09/04/2024	France	9, 10, 42
<b>Theraclion</b>	303317526	Enregistrée	03/03/2015	02/03/2025	Hong Kong	9, 10, 42
<b>Echopulse</b>	12/3958442	Enregistrée	05/11/2012	05/11/2022	France	9, 10, 37, 42, 44
<b>Echopulse</b>	1157452	Enregistrée	18/02/2013	18/02/2023	International	9, 10, 42, 44
<b>Echotherapie</b>	12/3958437	Enregistrée	05/11/2012	05/11/2022	France	9, 10
<b>PatientPull</b>	134048949	Enregistrée	21/11/2013	21/11/2023	France	35, 45
<b>Senopad</b>	13/3988277	Enregistrée	07/03/2013	07/03/2023	France	10
<b>Senopad</b>	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 :

<b>Nom de domaine</b>	<b>Date de réservation</b>	<b>Échéance renouvellement</b>
<a href="http://www.theraclion.com">www.theraclion.com</a>	31/05/2005	31/05/2018
<a href="http://www.theraclion.fr">www.theraclion.fr</a>	01/06/2005	01/06/2017
<a href="http://www.theraclion.de">www.theraclion.de</a>	27/11/2012	27/11/2016
<a href="http://www.theraclion.ru">www.theraclion.ru</a>	09/09/2013	09/09/2016
<a href="http://www.adenofibrome.fr">www.adenofibrome.fr</a>	31/10/2012	31/10/2016
<a href="http://www.echotherapie.com">www.echotherapie.com</a>	31/10/2012	31/10/2016
<a href="http://www.echotherapie.fr">www.echotherapie.fr</a>	31/10/2012	31/10/2016
<a href="http://www.fibroadenome.fr">www.fibroadenome.fr</a>	31/10/2012	31/10/2016
<a href="http://www.echotherapy.es">www.echotherapy.es</a>	10/12/2015	10/12/2016

## 12. INFORMATION SUR LES TENDANCES

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

Depuis la clôture de l'exercice 2015, THERACLION a poursuivi ses efforts commerciaux en particulier sur l'Asie et l'Europe.

En termes de remboursement, la Société continue à obtenir des accords de remboursements auprès des compagnies d'assurance allemandes. A la date d'enregistrement du document de référence, quinze polices offrent désormais à leurs clients la prise en charge du remboursement pour le traitement non chirurgical des adénofibromes ou des nodules bénins de la thyroïde, couvrant au total plus d'un million cinq cent mille 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 ces derniers mois récompenser les résultats de la Société par plusieurs publications sur les traitements par HIFU de l'adénofibrome du sein et des nodules thyroïdiens:

- Premiers résultats de l'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, qui démontre la destruction complète des tumeurs après examen histologique à douze mois.
- Confirmation des résultats cliniques à deux et trois ans du suivi à long terme respectivement des nodules thyroïdiens et des fibroadénomes.

Les essais cliniques démarrés en 2014 relatifs à 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), doivent être publiés au second semestre 2016. Les résultats intermédiaires présentés lors des congrès ont démontré une réduction du temps de traitement tout en préservant l'efficacité clinique.

Le 2 mai 2016, Theraclion a levé 1,8 million d'euros dans le cadre d'un placement privé auprès d'investisseurs institutionnels, dont Furui Science Co. (300049:CH), un groupe pharmaceutique et de biotechnologie chinois, par l'intermédiaire de sa filiale Furui Medical Science Luxembourg SARL.

### 12.2. CHIFFRE D'AFFAIRES DU PREMIER SEMESTRE 2016

La Société a diffusé un communiqué de presse en date du 7 juillet 2016 relatif à son chiffre d'affaires du premier trimestre 2016 reproduit ci-dessous.

#### **Theraclion réalise de fortes ventes et un développement commercial dynamique au premier semestre 2016**

**Malakoff – 7 juillet 2016 – THERACLION** (Alternext, FR0010120402 – ALTHE, éligible au dispositif PEA-PME), société spécialisée dans l'équipement médical innovant dédié à l'échothérapie, annonce aujourd'hui ses ventes pour le premier semestre 2016, clos au 30 juin 2016. David Caumartin, Directeur Général de Theraclion, déclare : « *Après une clôture exceptionnelle en 2015, Theraclion poursuit sa croissance au premier semestre 2016 avec la signature de 5 accords commerciaux*<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Les accords commerciaux recouvrent les ventes de matériels, et les mises à disposition de matériels au titre desquelles Theraclion facture soit des loyers, soit des sommes « à l'acte ».

*L'Allemagne, grâce aux accords de remboursement obtenus auprès d'une dizaine de compagnies d'assurance-maladie devient le premier marché de la société. Ce premier semestre particulièrement actif prépare non seulement une forte accélération des ventes et des traitements mais remplit aussi notre agenda pour les mois à venir avec des contacts intéressants rencontrés lors de congrès, témoignant de l'adoption croissante de notre solution d'échothérapie. »*

### Déjà 5 accords commerciaux<sup>1</sup> signés au cours du premier trimestre

Au premier semestre 2016, la société a enregistré 5 accords commerciaux<sup>1</sup> : 2 ventes d'Echopulse® en Allemagne et 3 contrats de mise à disposition de matériel contre paiement à l'acte, dont deux en Allemagne et un en Italie. La facturation de l'un des deux systèmes Echopulse vendus en Allemagne n'est pas prise en compte dans le premier semestre.

Les deux systèmes vendus en 2013 et 2014 qui ne font plus l'objet de garantie constructeur, sont maintenant couverts par des contrats de service comptabilisés *pro rata temporis*.

En K€	2016	2015	% vs 2015
Ventes équipements	294	0	
Locations d'équipements	101	32	212%
Ventes de consommables	56	6	880%
Ventes de services	13	0	
Chiffre d'affaires 1er Semestre 2016	463	38	1119%

### Nombre de traitements réalisés au cours du 1<sup>er</sup> semestre 2016

Le triplement du nombre de sites proposant l'échothérapie en routine clinique en 2015 entraîne la forte progression des locations d'équipements et des ventes de consommables. Le nombre de traitements menés en dehors d'une étude clinique sponsorisée par Theraclion a également presque triplé sur la période, 125 traitements ont été réalisés au cours des 6 premiers mois contre 44 en 2015.

	Nombre de traitements depuis le 1 <sup>er</sup> janvier				
	juin-16	juin-15	Variance	% Variance	31/12/2015
Thyroid	113	13	100	+769%	45
Breast	43	56	-13	-24%	98
TOTAL	156	69	87	+126%	143
% traitements commerciaux	80%	64%	+1600pts	+16%	59%

### 9<sup>ème</sup> centre d'échothérapie en Allemagne permettant d'avoir un centre de référence dans presque tous les Länder d'Allemagne

Le groupe privé de cliniques *REGIOMED-KLINIKEN GmbH* est le premier groupe de cliniques inter-régionales couvrant à la fois des établissements en Bavière (2<sup>ème</sup> plus grande région d'Allemagne) et Thuringe. *REGIOMED* pourra désormais proposer l'échothérapie comme alternative thérapeutique non-invasive aux patients souffrant d'un adénofibrome du sein ou de nodules thyroïdiens. Le groupe comprend 4 établissements répartis sur 6 localisations différentes, mais également 12 centres de soins ambulatoires et emploie 4 500 personnes en charge de 65 000 patients hospitalisés et 75 000 patients en hôpital de jour chaque année.

« Ce 9<sup>ème</sup> centre en Allemagne confirme l'engouement que l'échothérapie a créé en Allemagne : environ un tiers de tous les traitements ont lieu aujourd'hui en Allemagne, » explique Anja Kleber, VP Marketing et Market Access de Theraclion. « Dans presque tous les états fédéraux, les patients ont maintenant accès à notre technologie. »

## **Theraclion reçoit de Bpifrance un nouveau financement de 0,4 M€ dans le cadre du programme « Innovation Stratégique Industrielle »**

Theraclion annonce également l'obtention d'un nouveau financement dans le cadre de son projet TUCE en collaboration avec la société SuperSonic Imagine (Euronext : SSI, FR0010526814, éligible PEAPME).

Le projet TUCE vise à associer la technologie d'échothérapie à la solution d'imagerie innovante de SuperSonic Imagine. L'effet du traitement sur les tissus pourra être monitoré et validé en temps réel. L'obtention de ce nouveau financement de 433 K€, sous forme d'avances récupérables de Bpifrance, fait suite à celui de 1 089 K€ de juillet 2015. Ce nouveau financement récompense le succès d'une étape clé dans le développement qui inclut notamment les résultats des études cliniques en Europe et les résultats intermédiaires des essais sur le sein menés aux Etats-Unis.

*« Nous sommes ravis de constater les avancées du projet TUCE, porté par Theraclion, qui s'inscrit dans le cadre de notre programme « Innovation Stratégique Industrielle ». Nous soutenons les futurs champions de l'industrie française et nous renouvelons aujourd'hui notre soutien à Theraclion qui développe un dispositif médical innovant dans le traitement non invasif des tumeurs et nous nous réjouissons du succès des premiers traitements »,* déclare Nicole Tannières, Responsable de suivi de projets à la direction de l'Expertise de Bpifrance.

### **Forte adoption clinique en Asie et avancé d'un futur partenariat stratégique en Chine**

Rapidement après le recrutement d'un nouveau directeur du *Business Development* pour Theraclion en Asie, le premier centre de référence pour le marché asiatique, à la fois pour le traitement par échothérapie de l'adénofibrome du sein et des nodules thyroïdiens bénins, a ouvert ses portes. Depuis novembre 2015, 45 traitements ont été réalisés à l'Université de Hong-Kong – Hôpital Queen Mary, par le Dr. Brian Lang, professeur agrégé de l'Université de Hong-Kong et chef du service de chirurgie endocrinienne des hôpitaux Queen Mary et Tung Wah.

L'hôpital Queen Mary est le premier hôpital en Asie et à Hong-Kong à proposer l'échothérapie pour le traitement des nodules thyroïdiens bénins. Naturellement, les médias hongkongais ont été fortement intéressés de découvrir cette alternative non-invasive à la chirurgie et 8 d'entre eux ont assisté à la première conférence de presse organisée avec le Dr. Brian Lang. Au cours de cette conférence, le Dr. Brian Lang a présenté les résultats préliminaires montrant une réduction de volume de 60% à 6mois.

*« Fort de cette réussite clinique, Theraclion recherche activement un futur partenaire stratégique pour accéder au marché chinois. Cela pourrait aboutir à la création d'une joint-venture et nous nous félicitons de l'occasion, »* conclut Sylvain Yon, Directeur Général Adjoint et VP Asie de Theraclion.

### **12.3. PERSPECTIVES D'AVENIR ET OBJECTIFS**

THERACLION a rencontré la FDA le 1<sup>er</sup> Septembre 2015 en audience pour discuter du protocole clinique DeNovo 513(k). Cette réunion a permis de simplifier l'étude multicentrique pivot en multicentrique prospective.

Theraclion a déposé en janvier 2016 un dossier de candidature au Forfait Innovation qui a été jugé recevable en avril (voit chapitre 6.5.2 du présent document de référence). Theraclion était la première entreprise à déposer une candidature au Forfait Innovation, demande de prise en charge dérogatoire, dans sa version définitive comme décrétée le 16 février dernier.

La société a reçu, le 21 juin 2016, une demande de précisions de la part de la Haute Autorité de Santé (HAS) dans le cadre de l'instruction de son dossier de Forfait Innovation. Les éléments transmis dans le cadre du projet de demande de remboursement dérogatoire n'ont pas permis d'obtenir un avis d'éligibilité favorable à ce jour. La demande reçue le 21 juin 2016 porte sur la définition des critères d'éligibilité du sous-groupe de femmes pour lesquelles un traitement doit être considéré. Un dépôt d'actualisation de la demande initiale relative aux motifs énoncés dans l'avis de la HAS est ainsi planifié.

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 clients à cette même période une nouvelle indication qui devrait être certifiée CE.

Sous dix ans, d'ici 2026, 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.

En Allemagne, à ce jour, l'échotérapie au moyen d'un Echopulse® est proposée en routine clinique sur huit sites et 16 contrats d'assurance remboursent les traitements. La société poursuit sa stratégie d'augmentation progressive et parallèle du nombre d'assurés et du nombre de sites de traitement.

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 des sept membres suivants :

Nom	Mandat	Age	Membre indépendant <sup>(1)</sup>	Participation au comité des rémunération et des nominations <sup>(2)</sup>	Date d'entrée au conseil d'administration	Date d'expiration du mandat actuel <sup>(3)</sup>	Adresse professionnelle
Jean-Yves Burel	Président du conseil d'administration	65		✓	2010	2019	102, Rue Etienne Dolet 92240 Malakoff
Truffle Capital Représenté par Dr. Philippe Pouletty	Administrateur	58		✓	2010	2019	5, Rue de la Baume 75008 Paris
Vincent Gardès	Administrateur	43	✓	✓	2015	2019	79, Rue Saint-Jean 31130 Balma
François Lacoste	Administrateur	66			2016	2019	130, Boulevard du Montparnasse 75014 Paris
Bernd von Polheim	Administrateur	67	✓		2012	2020	Georg-Kalb-Strasse 14 82049 Pullach, Munich (Allemagne)
Samuel Levy	Administrateur	33	✓		2016	2020	
Wolfram Eichner	Administrateur	66	✓		2016	2020	

(1) Au regard de la recommandation n°8 du Code Middledex et comme indiqué au chapitre 16.4.3 du présent document de référence.

(2) Les comité des rémunérations et des nominations est décrit au chapitre 16.3.1 du présent document de référence.

(3) Le mandat d'administrateur à l'issue de l'assemblée générale annuelle devant statuer sur les comptes

#### 14.1.2. Evolution de la composition du conseil d'administration depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015

Le conseil d'administration, lors de sa réunion du 24 mars 2016, a constaté la démission de Laurent Levy de son mandat d'administrateur.

L'assemblée générale mixte du 12 mai 2016 a nommé Samuel Levy et Wolfram Eichner en tant qu'administrateurs et a renouvelé le mandat d'administrateur de Bernd von Polheim pour une durée de quatre ans soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer en 2020, sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

### 14.1.3. 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 rapportant 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.
- **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-Président 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.
- **Samuel Levy** est administrateur indépendant de THERACLION depuis le 12 mai 2016. Il a co-fondé Allurion Technologies en 2009, société de droits américain qui développe des dispositifs de perte de poids sans intervention. Il est actuellement Président d'Allurion Technologies. Il est diplômé de Yale et de Harvard Medical School.
- **Wolfram Eichner** est administrateur indépendant de THERACLION depuis le 12 mai 2016. Il bénéficie de 25 années d'expérience dans le domaine pharmaceutique, notamment au sein de Beiersdorf AG et de Fresenius Kabi. Il y a notamment acquis une forte expérience dans le domaine du développement de médicaments aux Etats-Unis, au Canada et en Europe. Il a été membre du conseil d'administration de BPI de 2001 à 2005. Il détient également une compétence financière développée au sein de ComInvest Asset Management GmbH dont il a été analyste santé de 2006 à 2010. Depuis 2011, il intervient en tant que Manager et analyste de Apus Capital, fonds d'investissement allemand. Wolfram Eichner est diplômé de l'université d'Hannovre. Il est titulaire d'un doctorat réalisé au centre de recherche de biotechnologie de Braunschweig ainsi que d'un MBA de l'Université de Giessen/Friedberg. Il est également titulaire d'une certification d'analyste financier.

#### 14.1.4. 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
<b>Jean-Yves Burel</b>	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
<b>Truffle Capital représenté par Dr. Philippe Pouletty</b>	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)
<b>Vincent Gardès</b>	Membre de l'International Board de KDIGO (Fondation à but non lucratif)	Directeur Général de Vexim
<b>François Lacoste</b>	n/a	n/a
<b>Bernd von Polheim</b>	Directeur Général, GnResound (GnHearing), Allemagne	Directeur Régional/Président, GE Healthcare, Allemagne
<b>Samuel Levy</b>	Président d'Allurion Technologies	President/Director at Allurion Technologies, Inc. Director, Vensica Medical, Ltd Director, Aegis Women's Health Technologies, Inc. Venture Partner, iXLife Capital
<b>Wolfram Eichner</b>	Manager et analyste de Apus Capital	Directeur Général de Apus Capital

#### 14.1.5. 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).

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

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

#### 14.1.7. Déclaration sur la détention d'actions de la Société

A la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, les mandataires sociaux ci-après détiennent des actions de la Société :

Mandataire	Actions		Droits de vote <sup>(2)</sup>	
	Nombre	%	Nombre	%
Truffle Capital <sup>(1)</sup>	2 675 017	55,46%	5 018 570	66,08%
François Lacoste	203 200	4,21%	406 400	5,35%
David Caumartin	24 160	0,50%	24 160	0,32%
Vincent Gardes	1 933	0,04%	1 933	0,03%
Jean-Yves Burel	2 900	0,06%	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 conformément 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.

#### **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**

<b>Nom-Prénom</b>	<b>Autres mandats et fonctions actuellement exercés dans d'autres sociétés</b>	<b>Autres mandats et fonctions exercés dans d'autres sociétés au cours cinq dernières années et non exercés à la date du présent document</b>
<b>David Caumartin</b>	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.

### 14.3.2. Rémunérations des mandataires sociaux non dirigeants

L'assemblée générale des actionnaires lors de sa réunion du 28 avril 2015 a décidé d'allouer 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 exercices suivants jusqu'à décision contraire.

*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 31/12/2014 (en euros)	Jetons de présence versés au titre de l'exercice clos le 31/12/2015 (en euros)
<b>Philippe Pouletty</b> (représentant de Truffle Capital, Administrateur)		
- jetons de présence	0	0
- autres rémunérations	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Tilman Drucke <sup>(1)</sup></b> (Administrateur)		
- jetons de présence	4 000	1 000
- autres rémunérations	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>4 000</b>	<b>1 000</b>
<b>Lazlo Hegedüs <sup>(1)</sup></b> (Administrateur)		
- jetons de présence	3 500	1 000
- autres rémunérations	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>3 500</b>	<b>1 000</b>
<b>Annette Hasenburg <sup>(1)</sup></b> (Administrateur)		
- jetons de présence	3 500	1 000
- autres rémunérations	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>3 500</b>	<b>1 000</b>
<b>Bernd von Polheim</b> (Administrateur)		
- jetons de présence	3 500	6 500
- autres rémunérations	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>3 500</b>	<b>6 500</b>

<b>Vincent Gardès <sup>(2)</sup> (Administrateur)</b>		
- jetons de présence	N/A	4 500
- autres rémunérations	N/A	0
<b>TOTAL</b>	<b>N/A</b>	<b>4 500</b>
<b>Laurent Lévy <sup>(3)</sup> (Administrateur)</b>		
- jetons de présence	N/A	0
- autres rémunérations	N/A	0
<b>TOTAL</b>	<b>N/A</b>	<b>0</b>
<b>François Lacoste <sup>(4)</sup> (Administrateur)</b>		
- jetons de présence	N/A	4 500
- autres rémunérations	N/A	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>N/A</b>	<b>4 500</b>
<b>Samuel Levy <sup>(5)</sup> (Administrateur)</b>		
- jetons de présence	N/A	N/A
- autres rémunérations	N/A	N/A
<b>TOTAL</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>
<b>Wolfram Eichner <sup>(6)</sup> (Administrateur)</b>		
- jetons de présence	N/A	N/A
- autres rémunérations	N/A	N/A
<b>TOTAL</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>14 500</b>	<b>18 500</b>

- (1) Le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 28 avril 2015, a constaté la démission de Annette Hasenburg, Tilman Druke 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 et le conseil d'administration, lors de sa réunion du 24 mars 2016, a constaté sa démission de son mandat d'administrateur ;
- (4) Monsieur François Lacoste a été nommé administrateur par l'assemblée générale ordinaire des actionnaires lors de sa réunion du 28 avril 2015 ;
- (5) Monsieur Samuel Levy a été nommé administrateur par l'assemblée générale ordinaire des actionnaires lors de sa réunion du 12 mai 2016 ;
- (6) Monsieur Wolfram Eichner a été nommé administrateur par l'assemblée générale ordinaire des actionnaires lors de sa réunion du 12 mai 2016 ;

### 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 Druke : 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* ».

<b>Tableau n° 5 - Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social</b>				
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**

Néant

## 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

<i>Tableau n°1 de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social</i>		
<b>Jean-Yves Burel (Président du conseil d'administration)</b>	<b>Exercice clos le 31/12/2014 (en euros)</b>	<b>Exercice clos le 31/12/2015 (en euros)</b>
Rémunération dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau n°2)	4 500	7 500
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
<b>TOTAL</b>	<b>4 500</b>	<b>7 500</b>
<b>Stefano Vagliani<sup>(1)</sup> (Directeur général jusqu'au 03/07/2014)</b>	<b>Exercice clos le 31/12/2014(en euros)</b>	<b>Exercice clos le 31/12/2015 (en euros)</b>
Rémunération dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau n°2)	85 909	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
<b>TOTAL</b>	<b>85 909</b>	<b>Néant</b>
<b>David Caumartin<sup>(2)</sup> (Directeur général depuis le 30/09/2014)</b>	<b>Exercice clos le 31/12/2014 (en euros)</b>	<b>Exercice clos le 31/12/2015 (en euros)</b>
Rémunération dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau n°2)	73 500 <sup>(3)</sup>	249 604
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
<b>TOTAL</b>	<b>73 500</b>	<b>249 604</b>

(1) 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 ;

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

(3) 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 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 69.350 euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015 et 190 965 euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014. 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 31/12/2014 (en euros)		Montants au titre de l'exercice clos le 31/12/2015 (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	4 500	4 500	7 500	7 500
- avantages en nature	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	4 500	4 500	7 500	7 500
Stefano Vagliani <sup>(1)</sup> (Directeur général depuis le 15/05/2013)	Montants au titre de l'exercice clos le 31/12/2014 (en euros)		Montants au titre de l'exercice clos le 31/12/2015 (en euros)	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
- rémunération fixe	85 909	85 909	0	0
- rémunération variable	0	40 320	0	0
- rémunération exceptionnelle	0	42 000	0	0
- jetons de présence	0	0	0	0
- avantages en nature	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	85 909	168 229	0	0

<b>David Caumartin <sup>(2)</sup></b> <b>(Directeur général depuis le 30/09/2014)</b>	<b>Montants au titre de l'exercice clos le 31/12/2014 (en euros)</b>		<b>Montants au titre de l'exercice clos le 31/12/2015 (en euros)</b>	
	<b>Montants dus</b>	<b>Montants versés</b>	<b>Montants dus</b>	<b>Montants versés</b>
- rémunération fixe	52 500	52 500	181 924	181 924
- rémunération variable	21 000	0	67 680	21 000
- rémunération exceptionnelle	0	0	0	0
- jetons de présence	0	0	0	0
- avantages en nature	0	0	5 186	5 186
<b>TOTAL</b>	<b>73 500</b>	<b>52 500</b>	<b>254 790</b>	<b>208 110</b>

(1) 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 ;

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

### 15.1.2. 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 :

<b>Dirigeants mandataires sociaux</b>	<b>Contrat de travail</b>	<b>Régime de retraite supplémentaire</b>	<b>Indemnités ou avantage dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions</b>	<b>Indemnité relative à une clause de non concurrence</b>
<b>Jean-Yves BUREL</b> 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
<b>David CAUMARTIN</b> 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

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**

Les 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, ainsi que les caractéristiques desdits bons, sont décrits 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.

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

#### 16.1.1. Conseil d'administration

Nom ou dénomination sociale	Date de 1 <sup>ère</sup> nomination	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
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 2020 sur les comptes de l'exercice clos en 2019
Samuel Levy	12/05/2016	Assemblée Générale devant se tenir en 2020 sur les comptes de l'exercice clos en 2019
Wolfram Eichner	12/05/2016	Assemblée Générale devant se tenir en 2020 sur les comptes de l'exercice clos en 2019

La composition du conseil d'administration est présentée de manière plus détaillée au chapitre 14.1 du présent document de référence.

#### 16.1.2. Direction générale

La direction générale est assurée par Monsieur David Caumartin, en sa qualité de Directeur Général. Il a été nommé pour la première fois le 30 septembre 2014 jusqu'à l'assemblée générale devant se tenir en 2018 sur les comptes de l'exercice clos en 2017.

Une biographie détaillée du Directeur Général ainsi que l'information sur ses mandats sont présentés au chapitre 14.1 du présent document de référence.

## 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 d'administration 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 d'administration ;
- 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 présente 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 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 Middlednext de décembre 2009 (ci-après le « **Code Middlednext** »).

La Société estime se conformer aux principes de gouvernement d'entreprise définis par le Code Middlednext dans la mesure où les principes édictés sont compatibles avec l'organisation, la taille et les moyens de la Société. Le tableau ci-dessous récapitule les recommandations du Code Middlednext adoptée par la Société.

Recommandations du Code Middlednext	Appliquée	En cours d'application	Ne sera pas appliquée	En cours de réflexion
<i>I. Le pouvoir exécutif</i>				
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	X <sup>(1)</sup>			
R4 : régimes de retraites supplémentaires	X <sup>(2)</sup>			
R5 : stock-options et attributions gratuites	X			
<i>II. Le pouvoir de surveillance</i>				
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			

Recommandations du Code Middledext	Appliquée	En cours d'application	Ne sera pas appliquée	En cours de réflexion
R15 : mise en place d'une évaluation des travaux du conseil		X		

- (1) La Société n'a pas, et ne souhaite pas, octroyer d'indemnité de départ à ses dirigeants.
- (2) La Société n'a pas, et ne souhaite pas, accorder de régime de retraite supplémentaire à ses dirigeants. Le directeur général de la Société bénéficie uniquement du régime de retraite complémentaire obligatoire dont relèvent les cadres de la Société, tel que mentionné au chapitre 15.1.2 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 d'investissement significatives de la Société et notamment :

- 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'administration 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 peut 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 du présent document de référence, la Société dispose de quatre administrateurs indépendants dont elle considère qu'ils répondent, depuis leur nomination, aux critères d'indépendance du Code Middlenext ci-dessus, à savoir : Messieurs Vincent Gardès, Bernd von Polheim, Samuel Levy et Wolfram Eichner.

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.

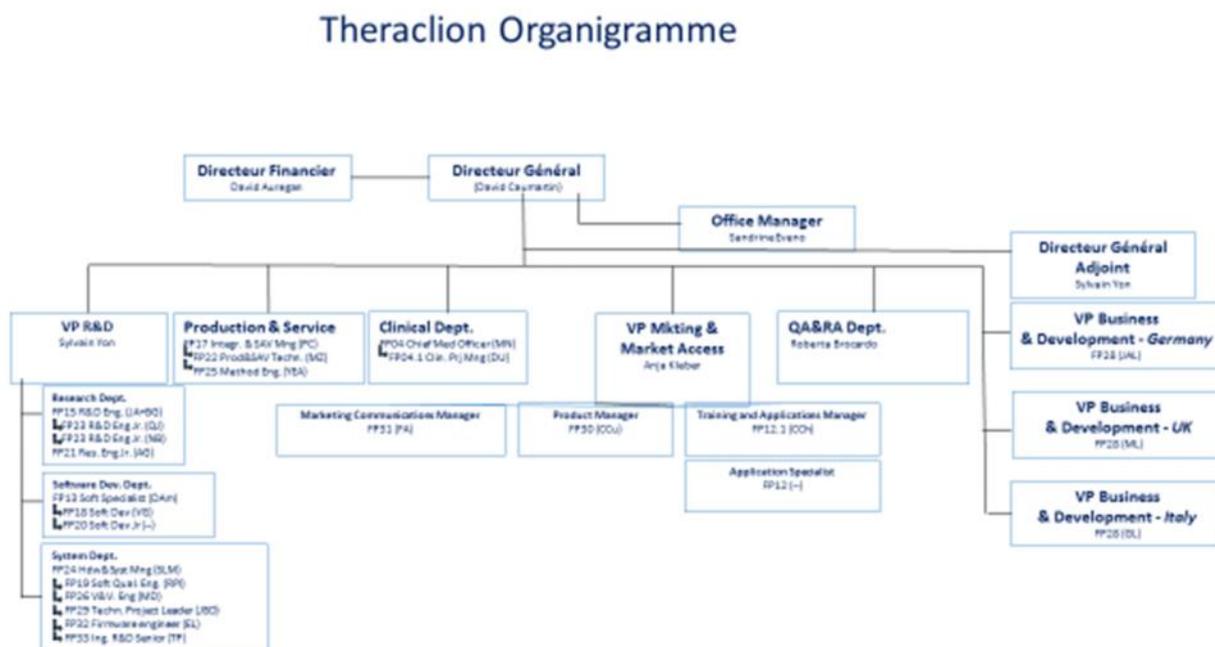
A la date du présent document de référence, la Société dispose néanmoins de procédures de contrôle interne, en particulier dans les domaines scientifique, comptable et financier, en vue de l'accomplissement de ses orientations stratégiques. Dans le cadre de son développement, la Société entend améliorer 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 35 personnes.

##### Evolution des effectifs

Evolution de l'effectif moyen sur la période	Au 31/12/2014	Au 31/12/2015
Cadres	19	25
Non Cadres	3	1
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>26</b>

Par ailleurs, 1 personne est employée à Hong-Kong par sa filiale à 100%, Theraclion Asia-Pacific Ltd.

Tous les salariés sont employés sous contrat de travail à durée indéterminée à temps plein, excepté trois salariés en contrat de travail à durée déterminée.

### 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 14.1.7 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 <sup>(1)</sup>		BSA-2015-1 <sup>(2)</sup>	
	Emis et attribués	Souscrits	Emis et attribués	Souscrits
Tilman Druke	2 000	2 000		
Lazlo Hegedüs	2 000	2 000		
Annette Hasenburg	1 500	1 500		
Bernd von Polheim	1 500	1 500		
Jean-Yves Burel			7 553	0
Vincent Gardès			7 553	0
Laurent Levy				
François Lacoste				
<b>TOTAL</b>	<b>7 000</b>	<b>7 000</b>	<b>15 106</b>	<b>0</b>

(3) 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.

(4) 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
<b>Date de l'Assemblée Générale ou du Conseil d'administration ayant attribué le plan</b>	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
<b>Nombre de BSA émis</b>	7 000	15 106
<b>Nombre d'actions total pouvant être souscrites</b>	28 000 <sup>(1)</sup>	15 106
<b>Point de départ d'exercice des bons</b>	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)
<b>Nombre de BSA souscrits</b>	7 000	0 <sup>(2)</sup>
<b>Prix de souscription du bon</b>	1,56 €	1,12 €
<b>Date d'expiration</b>	14/10/2023	28/04/2025
<b>Modalités d'exercice du Bon</b>	<p>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 :</p> $X = 50 \% \text{ des BSA-2013-1B} \times (\text{nombre de mois écoulés à compter de la date de nomination de chacun des bénéficiaires en qualité d'administrateur} / 48)$ <p>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</p>	<p>A hauteur d'un nombre X de BSA avec <math>X = \text{BSA-2015-1} \times (\text{nombre de mois de présence continue à compter du premier jour d'une année suivant le début du mandat social du bénéficiaire} / 36)</math></p>
<b>Prix d'exercice</b>	3,9 € par action soit 15,60 € par bon	10,02 €
<b>Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence</b>	0	0
<b>Nombre de bons annulés ou caducs</b>	0	15.106
<b>Solde des BSA susceptibles d'être exercés à la date du présent document de référence</b>	7 000	0
<b>Nombre actions susceptibles d'être émises suivant exercices des BSA restant en circulation à la date du présent document de référence</b>	28 000	0

(1) Compte tenu de la division de la valeur nominale 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.

### 17.2.3. 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	BCE-2016-1
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	
José Abellan	Salarié					32 000	
Michael Leach	Salarié					32 000	
Philippe Cuscito	Salarié					18 000	
David Auregan	Salarié						32 000
<b>TOTAL</b>		<b>5 340</b>	<b>15 620</b>	<b>7 500</b>	<b>3 500</b>	<b>291 000</b>	<b>32 000</b>

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
<b>Date de l'Assemblée Générale ou du Conseil d'administration ayant attribué le plan</b>	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
<b>Nombre de BCE émis</b>	9 639	15 620	10 000
<b>Nombre d'actions total pouvant être souscrites</b>	38 556 <sup>(1)</sup>	62 480 <sup>(1)</sup>	40 000 <sup>(1)</sup>
<b>Point de départ d'exercice des bons</b>	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)
<b>Nombre de BCE souscrits</b>	9 639	15 620	10 000
<b>Prix de souscription du bon</b>	Gratuit	Gratuit	Gratuit
<b>Date d'expiration</b>	15/07/2019	17/02/2022	14/10/2023
<b>Modalités d'exercice du Bon</b>	<p>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 :</p> <p><math>X = (50\% \text{ des BCE détenus par le bénéficiaire}) * (\text{Nombre de mois écoulés depuis la date d'entrée dans la Société du bénéficiaire} / 48)</math></p> <p>-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</p>	<p>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 :</p> <p><math>X = 7.810</math> multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 1er octobre 2011 / 24)</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<b>Prix d'exercice</b>	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
<b>Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence</b>	17 196	0	0
<b>Nombre de bons annulés ou caducs</b>	0	7 810	6 250
<b>Solde des BCE susceptibles d'être exercés à la date du présent document de référence</b>	5 340	7 810	3 750
<b>Nombre actions susceptibles d'être émises suivant exercices des BCE restant en circulation à la date du présent document de référence</b>	21 360	31 240	15 000

(1) Compte tenu de la division de la valeur nominale par 4 décidée par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 30 octobre 2013.

	<b>BCE 2013-2B</b>	<b>BCE 2015-1</b>	<b>BCE-2016-1</b>
<b>Date de l'Assemblée Générale ou du Conseil d'administration ayant attribué le plan</b>	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	Conseil d'administration du 19 janvier 2016 sur délégation de compétence de l'assemblée générale du 28 avril 2015
<b>Nombre de BCE émis</b>	3 500	323 000	32 000
<b>Nombre d'actions total pouvant être souscrites</b>	14 000 <sup>(1)</sup>	323 000	32 000
<b>Point de départ d'exercice des bons</b>	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)	25 avril 2017 et en fonction de la réalisation des critères d'exercice (cf modalités ci-dessous)
<b>Nombre de BCE souscrits</b>	3 500	323 000	32 000
<b>Prix de souscription du bon</b>	Gratuit	Gratuit	Gratuit
<b>Date d'expiration</b>	14/10/2023	28/04/2025	19/01/2026
<b>Modalités d'exercice du Bon</b>	<p>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 :</p> <p><math>X = 50 \%</math> des BCE-2013-2B multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 1er janvier 2013 / 48)</p> <p>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.</p>	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 ;</li> <li>- A hauteur d'un nombre X de BCE-2015-1 attribués au Bénéficiaire calculé ainsi :</li> </ul> <p><math>X = 37,50\%</math> 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)</p> <p>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</p>	<p>A hauteur de 50% des BCE-2016-1 attribués au Bénéficiaire au titre de la présence continue du Bénéficiaire concerné au sein de la Société dans les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A hauteur de 12,50% des BCE-2016-1 attribués au Bénéficiaire en cas de présence continue du Bénéficiaire concerné depuis la Date d'Attribution jusqu'au 31 décembre 2016 ;</li> <li>- A hauteur d'un nombre X de BCE-2016-1 attribués au Bénéficiaire calculé ainsi :</li> </ul> <p><math>X = 37,50\%</math> des BCE-2016-1 multiplié par (nombre de mois de présence continue du Bénéficiaire au sein de la Société écoulés entre le 1er janvier 2017 et le 1er janvier 2020 / 36)</p> <p>A hauteur de 50% des BCE-2016-1 attribués au Bénéficiaire à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018 en cas de réalisation des Objectifs des BCE-2016-1 par le Bénéficiaire concerné, appréciée souverainement par le conseil d'administration</p>
<b>Prix d'exercice</b>	3,9 € par action soit 15,60 € par bon	10,02 €	6,52 €
<b>Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence</b>	0	0	0
<b>Nombre de bons annulés ou caducs</b>	0	32 000	0
<b>Solde des BCE susceptibles d'être exercés à la date du présent document de référence</b>	3 500	291 000	32 000
<b>Nombre actions susceptibles d'être émises suivant exercices des BCE restant en circulation à la date du présent document de référence</b>	14 000	291 000	32 000

(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 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

A la date d'enregistrement du présent document de référence, le capital et les droits de vote de la Société sont répartis comme suit :

Actionnaires	Nombre d'actions	% de capital	Nombre de droits de vote <sup>(1)</sup>	% de droits de vote
FCPR TRUFFLE VENTURE	530 112	10,97%	1 060 224	14,11%
FCPI EUROPE INNOVATION 2004	62 307	1,25%	124 614	1,66%
FCPI EUROPE INNOVATION 2006	221 480	4,58%	442 960	5,90%
FCPR TRUFFLE CAPITAL II	500 510	10,36%	969 986	12,91%
FCPI FORTUNE	96 600	2,00%	193 200	2,57%
FCPI TRUFFLE FORTUNE 5	84 450	1,75%	168 900	2,25%
FCPI TRUFFLE FORTUNE 6	51 058	1,06%	51 058	0,68%
FCPI INNOVATION PLURIEL	71 403	1,48%	110 531	1,47%
FCPI UFF INNOVATION 7	292 025	6,05%	525 429	6,99%
FCPI UFF INNOVATION 8	179 488	3,72%	358 976	4,78%
FCPI UFF INNOVATION 10	199 689	4,13%	385 585	5,13%
FCPI UFF INNOVATION 14	143 985	2,98%	287 970	3,83%
FCPI UFF INNOVATION 15	71 724	1,48%	71 724	0,95%
FCPI UFF INNOVATION 16	68 792	1,42%	68 792	0,92%
FCPI UFF INNOVATION 17	36 442	0,75%	36 442	0,48%
FCPI TRUFFLE DEVELOPPEMENT	55 000	1,14%	55 000	0,73%
<b>Sous-total fonds gérés par Truffle Capital</b>	<b>2 665 065</b>	<b>55,17%</b>	<b>4 911 391</b>	<b>65,36%</b>
G1J Ile de France	74 910	1,55%	149 820	1,99%
Mandataires sociaux et salariés <sup>(2)</sup>	264 123	5,47%	467 323	6,22%
Institutionnels	632 288	13,09%	632 288	8,41%
Furui Medical Science Luxembourg SARL <sup>(3)</sup>	377 000	7,80%	377 000	5,02%
Autres actionnaires au nominatif	167 911	3,48%	335 707	4,47%
Actions propres <sup>(4)</sup>	9 021	0,19%	-	-
Public	640 454	13,26%	640 454	8,52%
<b>TOTAL</b>	<b>4 830 772</b>	<b>100,00%</b>	<b>7 594 995</b>	<b>100,00%</b>

(1) Les actions inscrites au nominatif depuis au moins deux ans ont un droit de vote double conformément et à l'article 13 des statuts, le droit de vote double des actions de la Société est décrit au chapitre 18.2 du présent document de référence ;

(2) La participation des mandataires sociaux est décrite au chapitre 14.1.6 du présent document de référence ;

(3) Furui Medical Science Luxembourg SARL a souscrit ses actions dans le cadre du placement privé réalisé par la Société le 2 mai 2016 et décrit au chapitre 12.1 du présent document de référence ;

(4) Actions inscrites au contrat de liquidité conclu avec Portzamparc au 30 juin 2016.

A la date d'enregistrement du présent document de référence et à la connaissance de la Société, aucun actionnaire autre que ceux mentionnés dans le tableau ci-dessus ne détient, seul ou de concert, plus de 5% du capital et des droits de vote de la Société.

- **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-off* » 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 seize fonds : Truffle Venture FCPR, Truffle Capital II FCPR, 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 et TRUFFLE DEVELOPPEMENT 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 2015, au 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2013 :

Actionnaires	Au 31/12/2015				Au 31/12/2014				Au 31/12/2013				
	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 <sup>(1)</sup>	Cat. C <sup>(2)</sup>			
Fonds gérés par Truffle Capital	2 675 017	5 018 570	61,24%	70,29%	2 888 700	5 305 001	76,49%	80,26%	0	2 419 596	4 473 808	84,78%	84,55%
GIJ Ile de France	74 910	149 820	1,71%	2,10%	74 910	138 742	1,98%	2,10%	12 552	51 280	76 384	2,24%	1,44%
François LACOSTE	203 200	406 400	4,65%	5,69%	203 200	406 400	5,38%	6,15%	203 200	0	406 400	7,12%	7,68%
Autres mandataires sociaux et salariés	60 923	60 923	1,39%	0,85%	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Autres actionnaires inscrits au nominatif	167 911	335 707	3,84%	4,70%	168 581	335 377	4,46%	5,07%	167 496	0	334 992	6,48%	6,33%
Institutionnels	619 288	619 288	14,18%	8,67%									
Actions propres	17 736	0	0,41%	0	17 024	0	0,45%	0	0	0	0	0	0
Public	549 287	549 287	12,57%	7,69%	424 088	424 088	11,23%	6,42%	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>4 368 272</b>	<b>7 139 995</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>3 776 503</b>	<b>6 609 608</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>383 248</b>	<b>2 470 876</b>	<b>5 291 584</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

(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 2015 et depuis le début de l'année 2016, 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 réalisées par les mandataires sociaux sous leur seule responsabilité et elles n'engagent pas la responsabilité de la Société. 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
<b>Année 2015</b>				
TRUFFLE CAPITAL Administrateur	-	-	1 675 009 €	-
Jean-Yves BUREL Président du Conseil d'administration	15 005 €	-	-	-
David CAUMARTIN Directeur Général	125 004 €	-	-	-
Vincent GARDES Administrateur	10 001 €	-	-	-
<b>Année 2016</b>				
TRUFFLE CAPITAL Administrateur	-	-	258 374 €	-

### 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.

A la date du présent document, les actionnaires suivants bénéficient de droits de vote double.

Actionnaires	Actions à Droit de vote double
<b>Fonds gérés par Truffle Capital</b>	<b>2 268 553</b>
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 Olivier ESNAULT	29 600
Indivision Famille LEBON	63 196
Madame Julie GOUGNE	400
Monsieur Guy Dourlens	20
Monsieur Jean-Claude Dussaux	50
<b>TOTAL</b>	<b>2 676 729</b>

### 18.3. DECLARATION RELATIVE AU CONTROLE DE LA SOCIETE

A la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, les fonds Truffle Venture FCPR, Truffle Capital II FCPR, 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 et TRUFFLE DEVELOPPEMENT FCPI gérés par leur société de gestion Truffle Capital détiennent 55,17% du capital et 65,36% des droits de vote. Le détail de la participation de Truffle Capital est décrit au chapitre 18.1.1 du présent document de référence.

Truffle Capital, actionnaire majoritaire, est également administrateur de la Société. Toutefois, Truffle Capital ne dispose que d'un seul siège au sein du conseil d'administration sur un total de sept (dont quatre membres indépendants). En outre, Truffle Capital ne dispose pas de droit de vote préférentiel au sein du conseil d'administration, elle participe en conséquence aux travaux du conseil d'administration et prend part aux décisions du conseil d'administration dans les mêmes conditions que les six autres membres du conseil d'administration.

Par ailleurs, le conseil d'administration s'est doté d'un comité des nominations et des rémunérations ainsi qu'un comité médical, dont la mission et la composition sont décrites au chapitre 16.3 du présent document de référence. Truffle Capital n'est membre que du comité des nominations et des rémunérations qui est composé au total de trois membres dont un membre indépendant, il ne dispose par ailleurs d'aucun droit spécifique au sein de ce sous-comité.

En outre, Truffle Capital ne dispose d'aucun droit préférentiel par rapport aux autres actionnaires, hors application du droit de vote double dans les conditions de l'article 13 des statuts et décrit au chapitre 18.2 du présent document de référence.

La répartition du conseil d'administration, la présence majoritaire d'administrateurs indépendants et l'ensemble des dispositions ci-dessus visent à garantir que le contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

### 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 69 350 euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015 et 190 965 euros au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

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 SPECIAUX DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2013, 2014 ET 2015

### 19.2.1. Rapports spéciaux du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre des exercices clos le 31 décembre 2013 et le 31 décembre 2014

Conformément à l'article 28 du règlement (CE) n° 809/2004 du 29 avril 2004, ces informations sont incorporées par référence au présent document de référence comme suit :

- 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 146 et 147 ;
- le rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014 figure dans le document de référence enregistré le 2 septembre 2015 sous le numéro R.15-064 en pages 154 et 155 ;

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 2015

« 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, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société 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 informés 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 2015, votre société a versé à la société Burel Burgundy Services au titre de cette convention un montant global de €69.350 hors taxes.

Paris-La Défense, le 27 avril 2016

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 2013 et au 31 décembre 2014

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 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.
- les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2014 et le rapport établi par les contrôleurs légaux figurent dans le document de référence enregistré le 2 septembre 2015 sous le numéro R. 15-064 en page 154 et suivantes ;

Le lecteur est invité à se reporter à ces informations.

#### 20.1.1.1. Comptes annuels consolidés clos au 31 décembre 2015

### Bilan actif

THERACLION

Etats de synthèse au 31/12/2015

	Brut	Amortissements Dépréciations	Net au 31/12/15	Net au 31/12/14
<b>ACTIF</b>				
<b>Immobilisations incorporelles</b>				
Frais de recherche et de développement	1 057 687	966 008	91 679	128 129
Concessions, brevets et droits assimilés	1 607 287	390 814	1 216 473	737 344
<b>Immobilisations corporelles</b>				
Installations techniques, matériel et outillage	691 703	382 469	309 233	251 950
Autres immobilisations corporelles	211 334	104 930	106 404	100 874
Immob. en cours / Avances & acomptes	2 818		2 818	2 213
<b>Immobilisations financières</b>				
Autres immobilisations financières	178 910	11 585	167 325	205 812
<b>TOTAL ACTIF IMMOBILISE</b>	<b>3 749 739</b>	<b>1 855 806</b>	<b>1 893 933</b>	<b>1 426 322</b>
<b>Stocks</b>				
Marchandises	779 857	26 172	753 685	1 297 916
<b>Créances</b>				
Clients et comptes rattachés	1 261 855		1 261 855	345 120
Fournisseurs débiteurs				84
Personnel	3 019		3 019	3 289
Etat, Impôts sur les bénéfices	842 926		842 926	587 848
Etat, Taxes sur le chiffre d'affaires	295 197		295 197	176 131
Autres créances	47 663		47 663	3 500
<b>Divers</b>				
Avances et acomptes versés sur commandes	296 865		296 865	100 188
Valeurs mobilières de placement	1 831 098		1 831 098	1 532 201
Disponibilités	1 922 195		1 922 195	2 739 883
Charges constatées d'avance	108 047		108 047	71 784
<b>TOTAL ACTIF CIRCULANT</b>	<b>7 388 722</b>	<b>26 172</b>	<b>7 362 550</b>	<b>6 857 945</b>
<b>COMPTES DE REGULARISATION</b>				
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>11 138 461</b>	<b>1 881 978</b>	<b>9 256 483</b>	<b>8 284 267</b>

## Bilan passif

THEACLION

Etats de synthèse au 31/12/2015

	Net au 31/12/15	Net au 31/12/14
<b>PASSIF</b>		
Capital social ou individuel	218 414	188 825
Primes d'émission, de fusion, d'apport, ...	26 845 123	22 479 064
Report à nouveau	-19 893 993	-15 259 933
<b>Résultat de l'exercice</b>	<b>-6 412 745</b>	<b>-4 634 060</b>
<b>TOTAL CAPITAUX PROPRES</b>	<b>756 798</b>	<b>2 773 895</b>
Avances conditionnées	5 005 073	3 955 042
<b>TOTAL AUTRES FONDS PROPRES</b>	<b>5 005 073</b>	<b>3 955 042</b>
Provisions pour charges	13 000	11 500
<b>TOTAL PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES</b>	<b>13 000</b>	<b>11 500</b>
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédits		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 641 293	825 360
<i>Personnel</i>	629 397	368 026
<i>Organismes sociaux</i>	412 696	315 928
<i>Etat, Taxes sur le chiffre d'affaires</i>	4 807	
<i>Autres dettes fiscales et sociales</i>	30 281	34 516
Dettes fiscales et sociales	1 077 180	718 470
Autres dettes	268 981	
Produits constatés d'avance	494 158	
<b>TOTAL DETTES</b>	<b>3 481 612</b>	<b>1 543 830</b>
<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>9 256 483</b>	<b>8 284 267</b>

# COMPTE DE RESULTAT

THERACLION

Etats de synthèse au 31/12/2015

	du 01/01/15 au 31/12/15 12 mois	du 01/01/14 au 31/12/14 12 mois	Simple : Variation en valeur
<b>PRODUITS</b>			
Ventes de marchandises	1 449 086	799 689	649 397
Production vendue	81 836		81 836
Subventions d'exploitation	61 130	14 000	47 130
Autres produits	5 404	5 988	-584
<b>Total</b>	<b><u>1 597 456</u></b>	<b><u>819 677</u></b>	<b><u>777 780</u></b>
<b>CONSOMMATION M/SES &amp; MAT</b>			
Achats de marchandises	642 968	1 126 967	-483 999
Variation de stock (m/ses)	393 990	-735 404	1 119 393
Autres achats & charges externes	3 788 493	2 395 124	1 393 369
<b>Total</b>	<b><u>4 815 451</u></b>	<b><u>2 786 687</u></b>	<b><u>2 028 764</u></b>
<b>MARGE SUR M/SES &amp; MAT</b>	<b>-3 217 995</b>	<b>-1 967 011</b>	<b>-1 250 984</b>
<b>CHARGES</b>			
Impôts, taxes et vers. assim.	54 355	159 352	-104 997
Salaires et Traitements	2 492 711	1 717 421	775 291
Charges sociales	1 031 599	762 993	268 606
Amortissements et provisions	375 360	303 623	71 737
Autres charges	68 924	48 703	20 221
<b>Total</b>	<b><u>4 022 949</u></b>	<b><u>2 992 091</u></b>	<b><u>1 030 858</u></b>
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>	<b>-7 240 944</b>	<b>-4 959 102</b>	<b>-2 281 842</b>
Produits financiers	15 894	22 519	-6 625
Charges financières	194 202	205 778	-11 574
<b>Résultat financier</b>	<b><u>-178 307</u></b>	<b><u>-183 257</u></b>	<b><u>4 950</u></b>
<b>RESULTAT COURANT</b>	<b>-7 419 251</b>	<b>-5 142 359</b>	<b>-2 276 892</b>
Produits exceptionnels	227 501		227 501
Charges exceptionnelles	47 378	18 045	29 333
<b>Résultat exceptionnel</b>	<b><u>180 123</u></b>	<b><u>-18 045</u></b>	<b><u>198 169</u></b>
Impôts sur les bénéfices	-826 383	-526 344	-300 039
<b>RESULTAT DE L'EXERCICE</b>	<b>-6 412 745</b>	<b>-4 634 060</b>	<b>-1 778 685</b>

## TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

Libellé	12 2015 (12 mois)	12 2014 (12 mois)
<b>Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles</b>		
Résultat de l'exercice	-6 412 745	-4 634 060
Elimination des dotations aux amortissements et aux dépréciations	381 276	309 292
Valeur nette comptable de cession d'actifs	0	4 514
Variations du Besoin en fonds de roulement	1 052 808	-857 421
<b>Trésorerie nette absorbée par les opérations</b>	<b>-4 978 660</b>	<b>-5 177 675</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement</b>		
Cession d'immobilisations corporelles et incorporelles	0	0
Acquisitions d'actifs immobilisés	-866 269	-493 185
Variation des actifs financiers	41 490	0
<b>Trésorerie nette provenant des / (absorbées par les) activités d'investissement</b>	<b>-824 779</b>	<b>-493 185</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux activités de financement</b>		
Variation de capital	4 395 648	8 310 250
Réception d'avances remboursables	1 089 000	900 000
Remboursement d'emprunts	-200 000	-75 000
Associés - compte courant	0	1 850 000
Associés - compte courant	0	-1 450 000
<b>Trésorerie nette provenant des activités de financement</b>	<b>5 284 648</b>	<b>9 535 250</b>
<b>Variation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie</b>	<b>-518 791</b>	<b>3 864 390</b>
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	4 272 084	407 694
<b>Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture</b>	<b>3 753 293</b>	<b>4 272 084</b>

### **20.1.1.2. Annexe comptable**

Les états financiers consolidés de Theraclion SA pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 comprennent Theraclion SA et sa filiale. L'ensemble désigné comme le « Groupe ».

Les informations ci-après constituent l'Annexe des comptes consolidés faisant partie intégrante des états financiers consolidés présentés pour l'exercice clos au 31 décembre 2015.

Les comptes consolidés de l'exercice 2015 présentent une perte de 6 412 745 € ont été arrêtés le 24 mars 2016 par le Conseil d'administration.

Le bilan, le compte de résultat et les notes annexes sont présentés en euros, sauf mention contraire.

Theraclion a ouvert une filiale à Hong-Kong en Mars 2015. Celle-ci contribue significativement à l'activité du Groupe dès son premier exercice. Les dirigeants ont souhaité établir des comptes consolidés sur une base volontaire. Les seuils d'établissements de comptes consolidés n'étant pas atteints au 31 décembre 2015.

## **1. EVENEMENTS MARQUANTS DE L'EXERCICE**

### **1.1. Structuration de l'activité commerciale**

L'activité commerciale du groupe en 2015 a été marquée par la structuration des équipes de marketing et ventes. Theraclion dispose désormais de bureaux de représentation et de ses propres équipes en Grande Bretagne, Allemagne, Italie, d'une filiale à Hong-Kong ainsi que d'un réseau de distribution ou d'agents en Finlande, en Espagne, en Pologne, en République Tchèque, dans les pays balkaniques, en Turquie, en Egypte, en Tunisie, au Koweït, en Corée, à Taiwan, à Singapour et en Russie.

Cette structuration progressive du groupe a permis de plus que doubler les ventes par rapport à l'exercice 2014.

### **1.2. Ouverture d'une filiale à Hong Kong**

L'Asie représentant un potentiel commercial très important pour le groupe Theraclion, afin d'y accélérer son déploiement, Theraclion SA a ouvert une filiale à Hong-Kong en Mars 2015 dirigée par Dennis Guo.

### **1.3. Augmentations de capital**

En juin 2015, Theraclion SA a effectué un placement privé effectué conformément à l'article L.411-2 II du Code monétaire et financier, réalisé auprès d'investisseurs institutionnels européens et américains. La Société a ainsi levé un montant total de 3 968 K€(soit 25 K€ en valeur nominale et 3 943 K€ en prime d'émission), suite à l'admission aux négociations de 495 938 titres complémentaires.

En décembre 2015, Theraclion SA a effectué un placement privé conformément aux dispositions des articles L. 225-135-1 et R. 225-114 du Code de commerce (TEPA), réalisé auprès d'investisseurs résidant en France. La Société a ainsi levé un montant total de 152 K€(soit 1,2 K€ en valeur nominale et 151 K€ en prime d'émission), suite à l'admission aux négociations de 23 331 titres complémentaires.

#### **1.4. Mise en place d'une ligne de financement en fonds propres**

Le 18 mars 2015, Theraclion a mis en place une ligne de financement en fonds propres avec Kepler Cheuvreux. Dans le cadre de ce dispositif, et sous réserve que les conditions définies par les parties soient respectées, Kepler Cheuvreux s'est engagée à souscrire au cours des 36 prochains mois, aux périodes et au rythme qu'elle choisira, jusqu'à 400 000 actions Theraclion.

Le prix d'émission des actions sera fonction du cours de bourse de l'action Theraclion du moment, diminué d'une décote maximale de 7,5%. Cette décote permet à Kepler Cheuvreux d'intervenir en tant qu'intermédiaire financier et de garant dans le cadre d'un engagement de prise ferme. Une première tranche de 200 000 BSA a ainsi été émise en mars 2015 à l'attention de Kepler Cheuvreux (voir chapitre 11.2.E).

Ce financement a été mis en place sur le fondement de la 12<sup>ème</sup> résolution de l'assemblée générale à caractère mixte des actionnaires du 31 mars 2014.

Au 31 décembre 2015, 72 500 actions ont été émises via l'utilisation de cette ligne.

#### **1.5. Rachat d'actions par les dirigeants et collaborateurs de Theraclion pour rentrer au capital de la Société**

En juin 2015, des membres de la direction et des collaborateurs clés ont investi, via un rachat d'actions de 300 K€ dans le capital de la Société. Cela représentait près de 60 000 actions acquises, soit 1,38% du capital total.

#### **1.6. Financement de 1 089 000 € reçu de Bpifrance**

En date du 1er juillet 2015, la société a perçu une avance remboursable dans le cadre du projet ISI (Innovation Stratégique Industrielle) : TUCE pour 1 089 000 €. Ce montant, versé par la BPI, correspond à la réalisation de l'étape-clé EC05. 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.

Ces avancées portaient à la fois sur le bilan des essais pivots menés sur le sein en Bulgarie et en France, ainsi que le suivi de l'étude aux Etats-Unis (Virginie) ; mais également sur les améliorations techniques et les essais faits avec l'élastographie.

L'étape clé suivante, EC06, portera essentiellement sur la conception d'un système intégré fonctionnel entre les appareils développés par Theraclion et SuperSonic Imagine mais également sur un bilan intermédiaire des études sur les nodules thyroïdiens et des essais aux USA. En cas de succès, cette étape pourra permettre d'obtenir un financement complémentaire de 433 K€ en 2016.

#### **1.7. Autres événements**

Le crédit d'impôt recherche relatif à l'exercice 2015 a été comptabilisé sur la ligne impôt sur les bénéfices du compte de résultat pour un montant de 826 383 € (cf. note 18). La société n'a pas encore perçu le règlement de ce crédit d'impôt en 2016.

## 2. ORGANIGRAMME ET PERIMETRE DE CONSOLIDATION

Sociétés	% Contrôle	% Intérêts	Méthode de consolidation
Theraclion SA (France)			
Theraclion Asia-Pacific Ltd (Hong Kong)	100%	100%	Intégration globale

## 3. PRINCIPES, REGLES ET METHODES COMPTABLES

Les comptes consolidés du groupe Theraclion sont établis conformément aux dispositions de la législation française et notamment aux dispositions du règlement 99-02 du Comité de réglementation comptable du 29 avril 1999.

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 du groupe 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 2015 ;
- Au 31 décembre 2015, le groupe Theraclion dispose d'une trésorerie de 3,75 M€;
- La trésorerie disponible au 31 décembre 2015, les différentes aides publiques, les démarches engagées par la société pour rechercher de nouveaux investisseurs ou prêteurs devraient permettre à la Société de couvrir ses besoins jusqu'au 31 décembre 2016.

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.

### 3.1 – PRINCIPES DE CONSOLIDATION

Les sociétés dans lesquelles Theraclion SA exerce directement ou indirectement un contrôle exclusif, sont intégrées globalement.

Les comptes réciproques et les opérations réalisées à l'intérieur du groupe entre les sociétés intégrées ont été éliminés.

Toutes les sociétés consolidées par le Groupe établissent une clôture annuelle au 31 décembre 2015.

### **3.2 – CONVERSION DES COMPTES DES FILIALES ETRANGERES**

Les états financiers des filiales étrangères exprimés en devise locale sont convertis en euros de la façon suivante :

- Les actifs et les passifs sont convertis au taux de clôture ;
- Le compte de résultat est converti au taux moyen de la période.

Les revenus de la Société sont parfois facturés en devises étrangères (principalement HKD), et le résultat de ces opérations peut en être affecté. Les ventes (ainsi que les achats) en devises étrangères sont comptabilisées au cours en vigueur à la date d'émission de la facture et de comptabilisation du chiffre d'affaires.

Les dettes, créances et disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours du dernier jour de l'exercice. Les pertes et gains de change latents sur soldes monétaires en devises ne faisant pas l'objet de couvertures sont constatés en résultat de la période.

### **3.3 – 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
- Prototypes	Linéaire 5 ans
- Brevets	Linéaire 20 ans
- Brevets EDAP	Linéaire 5 ans

### **3.4 – 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

### **3.5 – 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.

### **3.6 – DEPRECIATION DES ACTIFS IMMOBILISES**

A chaque clôture, le Groupe examine si un indice de perte de valeur existe sur ses actifs immobilisés. En cas d'indice de perte de valeur, un test de dépréciation est effectué de manière à vérifier que la valeur nette comptable n'est pas supérieure à la valeur actuelle.

La valeur actuelle est la plus haute de la valeur vénale et de la valeur d'usage. La valeur vénale correspond au montant, net des coûts de sortie, qui pourrait être obtenu, à la date de la clôture, de la vente de l'actif, lors d'une transaction conclue à des conditions normales de marché. La valeur d'usage est déterminée en fonction des flux nets de trésorerie attendus.

Si la valeur actuelle est inférieure à la valeur nette comptable des actifs, une perte de valeur est comptabilisée afin de ramener cette dernière à sa valeur actuelle. La nouvelle valeur de l'actif est amortie prospectivement sur la durée de vie résiduelle de l'actif.

### **3.7 – IMMOBILISATIONS FINANCIERES**

Elles sont constituées de dépôts de garantie versés et des actions propres détenues dans le cadre du contrat de liquidité.

### **3.8 – 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.

### **3.9 – CLIENTS**

- Les créances clients sont valorisées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.
- 

### **3.10 – 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.

### **3.11 – 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.

### **3.12 – OPERATIONS EN DEVICES ETRANGERES**

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contrevaletur 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.

### **3.13 – CAPITAUX PROPRES**

Les actions émises dans le cadre de l'exercice d'options de souscription d'actions ou de bons de souscription d'actions sont comptabilisées en augmentation de capital, à la date d'exercice et au prix d'exercice des options ou des bons (cf. paragraphe 11 pour le détail de ces plans).

### **3.14 – AUTRES FONDS PROPRES CONSOLIDÉS – AVANCES CONDITIONNÉES**

Le Groupe bénéficie au 31 décembre 2015 de plusieurs avances remboursables accordées par BPI. Le remboursement de ces avances est conditionné à la réussite des projets subventionnés.

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 « Autres fonds propres » et leurs caractéristiques sont détaillées en note 12.

Le solde des avances conditionnées est diminué des remboursements effectués selon l'échéancier contractuel.

### **3.15 – PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES**

Ces provisions, enregistrées en conformité avec le règlement CRC N° 2014-03, 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.

### **3.16 – INDEMNITÉS DE DÉPART À LA RETRAITE**

Une provision pour indemnités de départ à la retraite est comptabilisée conformément à la recommandation 2013-R02 du CNC.

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 2,03% en 2015 (taux i-Box duration 10 ans). Taux d'actualisation de 1,5% en 2014
- une hausse des salaires de 1,5%

### **3.16 – 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.

### **3.17 – RECONNAISSANCE DU CHIFFRE D'AFFAIRES**

Le chiffre d'affaires du groupe résulte essentiellement de la vente de dispositifs médicaux innovants dans le cadre du traitement par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (ou High Intensity Focused Ultrasound « HIFU »).

Les produits des activités ordinaires correspondent à la contrepartie reçue ou à recevoir au titre des biens vendus dans le cadre habituel des activités du groupe. Les produits des activités ordinaires figurent nets de la taxe sur la valeur ajoutée, des retours de produits, des rabais et des remises.

Le groupe comptabilise des produits lorsque le montant peut être évalué de façon fiable, qu'il est probable que les avantages économiques futurs bénéficieront au groupe. Pour les ventes de produits, le chiffre d'affaires est constaté soit à la mise à disposition soit à la livraison des produits en fonction des conditions de la commande. Lorsqu'il s'agit d'une mise à disposition ou d'une location, l'Echopulse est comptabilisé à l'actif de la Société et le chiffre d'affaires est reconnu à la vente des consommables ou mensuellement.

### **3.18 – 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.

### **3.19 – COUT DES PRODUITS VENDUS**

Le coût des produits vendus est composé des achats de marchandises, des amortissements et des provisions pour dépréciation des stocks.

### **3.20 - 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 2015, le montant de ces charges s'élève à 2,6 millions d'euros et sont portés uniquement par la société consolidante.

### **3.21 – RESULTAT COURANT – RESULTAT EXCEPTIONNEL**

Le résultat courant comprend 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.

### **3.22 – IMPOTS DIFFERES**

Les impôts différés sont calculés selon la méthode du report variable.

Les actifs et passifs d'impôts différés sont déterminés sur la base des différences entre les valeurs comptables et fiscales des actifs et passifs, en retenant le taux d'imposition en vigueur à la clôture de l'exercice et qui seront applicables à la date de renversement des différences.

Les impôts différés actifs nets appréciés par juridiction fiscale sont provisionnés lorsque leur recouvrement est incertain.

Sur la base des prévisions budgétaires, la récupération des déficits, qui s'élèvent à 31 702 197 euros, n'a pas été jugée probable dans un avenir proche.

### 3.23 – RESULTAT NET PAR ACTION

Le résultat net par action est calculé en divisant le résultat net consolidé par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation sur la période.

	<u>31/12/2015</u>	<u>31/12/2014</u>
Résultat de l'exercice	(6 412 745)	(4 634 060)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	4 063 766	3 502 479
<b>Résultat de base par action (€/action)</b>	<b><u>(1,58)</u></b>	<b><u>(1,32)</u></b>

Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BSPCE ou options de souscription d'actions) sont considérés comme antidilutifs car ils induisent une augmentation du résultat par action. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

### 3.24 – ENGAGEMENTS HORS BILAN

Le montant des engagements hors bilans sont détaillés dans la note 20. Les principaux engagements du groupe concernent des engagements de location simple.

### 3.25 – EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Le bilan et le compte de résultat du groupe sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture. Les ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration.

Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans la note 25 : Evénements postérieurs à la clôture.

#### 4. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES, CORPORELLES ET FINANCIERES

##### VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS

Au 31 décembre 2015

IMMOBILISATIONS	AU 31 décembre 2014	Augmentation	Diminution/ Cession	AU 31 décembre 2015
Frais de recherche et prototype	1 047 532	10 155		1 057 687
<b>TOTAL 1</b>	<b>1 047 532</b>	<b>10 155</b>	-	<b>1 057 687</b>
Autres postes d'immobilisations incorporelles	959 184	651 472	3 369	1 607 287
<b>TOTAL 2</b>	<b>959 184</b>	<b>651 472</b>	<b>3 369</b>	<b>1 607 287</b>
Matériel industriel	175 595	31 076		206 670
Matériels de démonstration	464 581	134 069	113 618	485 032
Agencements et installations générale	97 308	8 724		106 032
Matériel de bureau	6 872	1 338		8 210
Matériel informatique	69 374	19 716		89 089
Mobilier de bureau	8 004			8 004
Immobilisation en cours	2 213	9 720	9 114	2 818
<b>TOTAL 3</b>	<b>823 947</b>	<b>204 643</b>	<b>122 732</b>	<b>905 856</b>
Dépôts de garantie	25 275	4 611		29 886
Autres immobilisations financières	186 206		37 182	149 025
<b>TOTAL 4</b>	<b>211 481</b>	<b>4 611</b>	<b>37 182</b>	<b>178 910</b>
<b>TOTAL GENERAL (1+2+3+4)</b>	<b>3 042 144</b>	<b>870 880</b>	<b>163 283</b>	<b>3 749 739</b>

Les autres immobilisations financières concernent le contrat de liquidité.

L'augmentation du poste « autres immobilisations incorporelles » est dû principalement à la comptabilisation au bilan dès l'exercice 2015 de la part fixe due au titre de la redevance du brevet EDAP de 506 K€ pour les années 2015, 2016, 2017 et 2018.

**ETAT DES AMORTISSEMENTS**  
Au 31 décembre 2015

IMMOBILISATIONS	Au 31 décembre 2014	Dotation de l'exercice	Reprise de l'exercice	Au 31 décembre 2015
Frais de recherche et prototype	919 402	46 605		966 007
<b>TOTAL 1</b>	<b>919 402</b>	<b>46 605</b>	-	<b>966 007</b>
Autres postes d'immobilisations incorporelles	221 839	168 973		390 813
<b>TOTAL 2</b>	<b>221 839</b>	<b>168 973</b>	-	<b>390 813</b>
Matériel industriel	52 280	34 843		87 123
Matériel de démonstration	335 945	73 019	113 618	295 346
Agencements et installations générales	16 474	9 822		26 297
Matériel de bureau	4 896	1 356		6 252
Matériel informatique	55 436	11 467		66 903
Mobilier de bureau	3 878	1 601		5 479
<b>TOTAL 3</b>	<b>468 909</b>	<b>132 108</b>	<b>113 618</b>	<b>487 400</b>
<b>TOTAL GENERAL (1+2+3)</b>	<b>1 610 151</b>	<b>347 686</b>	<b>113 618</b>	<b>1 844 221</b>

## 5. ETAT DES PROVISIONS

Le détail des provisions est présenté dans le tableau joint.

NATURE DES PROVISIONS	31-déc-14	Dotation	Reprise sans consommation	Reprise avec consommation	31-déc-15
<i>Provisions pour risques et charges</i>					
Indemnités de départ en retraite	11 500	1 500			13 000
<i>Provisions diverses</i>					
Titres propres	5 669	5 916			11 585
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>17 169</b>	<b>7 416</b>			<b>24 585</b>
dont dotations et reprises	exploitation	1 500			
dont dotations et reprises	financier	5 916			

## 6. STOCKS

Au 31 décembre 2015, le stock a été évalué à 780 K€ en valeur brute. Le stock comprend pour la majeure partie les équipements Echopulse® et les têtes de traitement destinées à la vente.

Au 31 décembre 2015 une provision pour dépréciation a été comptabilisée pour 26 K€

## 7. CREANCES

### Exercices clos le 31 décembre 2015

ÉTAT DES CREANCES	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
<b>De l'actif immobilisé</b>			
Dépôt de garantie	29 886		29 886
Autres créances immobilisées	18 060		18 060
Actions propres	130 964		130 964
<b>De l'actif circulant</b>			
Clients	1 261 855	1 261 855	
Personnel	3 019	3 019	
Autres créances	47 663	47 663	
Acomptes versés sur commande	296 865	296 865	
Etat, Impôts sur les bénéfices	842 926	842 926	
Taxe sur la valeur ajoutée	295 197	295 197	
Charges constatées d'avance	108 047	108 047	
<b>Total</b>	<b>3 034 482</b>	<b>2 855 572</b>	<b>178 910</b>

Les créances d'Impôt sur les bénéfices correspondent aux Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») et au Crédit Impôt Compétitivité Emploi (« CICE ») 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 :

- CIR 2015 : 826 383 € en attente de remboursement.
- CICE 2015 : 16 543 € en attente de remboursement.

## 8. 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 2015 est précisée, ci-après :

en €	31/12/2015	31/12/2014
Autres titres de créances négociables	1 800 000	1 400 000
Valeur vénale VMP SG	32 017	32 024
Valeur vénale VMP SG	-	101 137
<b>TOTAL</b>	<b>1 832 017</b>	<b>1 533 161</b>

## 9. DISPONIBILITES

Au 31 décembre 2015, le groupe détenait plusieurs comptes bancaires :

- Société Générale : solde comptable de 398 135 euros
- BNP Paribas : solde comptable de 74 163 euros.
- HSBC HONG KONG : 47 999 euros.

Par ailleurs, la société Mère possède des comptes à terme, détaillés ci-après :

<b>en €</b>	<b>31/12/2015</b>	<b>31/12/2014</b>
CAT - Société générale	1 400 805	1 000 000
Parts de FCP - SG	-	54 044
CAT - BNP Paribas	-	1 500 000
Intérêts courus CAT	1 092	8 149
<b>TOTAL</b>	<b>1 401 897</b>	<b>2 562 194</b>

## 10. COMPTES DE REGULARISATION - ACTIF

### Charges constatées d'avance

<b>en €</b>	<b>31/12/2015</b>	<b>31/12/2014</b>
Montants :	108 047	71 784

Le montant des charges constatées d'avance ne concerne que des charges d'exploitation.

### Produits à recevoir

<b>en €</b>	<b>31/12/2015</b>	<b>31/12/2014</b>
Produits financiers	1 092	8 149
Etat, produits à recevoir	3 500	3 500
Subvention à recevoir	44 163	
<b>Montants</b>	<b>48 755</b>	<b>11 649</b>

## 11 CAPITAUX PROPRES

*11.1.1 Les variations des capitaux propres entre la clôture au 31 décembre 2013 et la clôture au 31 décembre 2014 sont présentées ci-après :*

Libellés en k€	31.12.2013	Affectation du résultat	Augmentation de capital	Frais déduits de la prime d'émission	Résultat de l'exercice	31.12.2014
Capital social	143		46			189
Bons de sousc. 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			- 4 634	- 4 634
<b>CAPITAUX PROPRES</b>	<b>- 3 802</b>	<b>-</b>	<b>12 405</b>	<b>- 1 195</b>	<b>- 4 634</b>	<b>2 774</b>

**11.1.2 Les variations des capitaux propres entre la clôture au 31 décembre 2014 et la clôture au 31 décembre 2015 sont présentées ci-après :**

Libellés en k€	31.12.2014	Affectation du résultat	Augmentation de capital	Frais déduits de la prime d'émission	Résultat de l'exercice	31.12.2015
Capital social	189		30			218
Bons de sousc. d'actions	11					11
Primes d'émission	22 468		4 634	- 268		26 834
Report à nouveau	- 15 260	- 4 634				- 19 894
Résultat de l'exercice	- 4 634	4 634			- 6 413	- 6 413
<b>CAPITAUX PROPRES</b>	<b>2 774</b>	<b>-</b>	<b>4 663</b>	<b>- 268</b>	<b>- 6 413</b>	<b>756</b>

**11.2 Composition du capital social :**

**11.2. A - Synthèse à la clôture :**

	31/12/2015	31/12/2014
<b>Capital total</b>	218 413,60 €	188 825,15 €
<b>Nombre d'actions</b>	4 368 272	3 776 503
Valeur nominale	0,05 €	0,05 €

**11.2. 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 ;
  - G1J 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. Selon décision du Directeur Général en date du **17 juin 2015**, agissant sur délégation de pouvoirs conférée par le Conseil d'administration du 21 mars 2015 sur délégation de compétence conférée par l'Assemblée Générale Mixte du 28 avril 2015, il a été constaté la réalisation d'une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription par voie de placement privé et l'émission en conséquence de 495 938 actions au prix unitaire de 8,00 € soit un montant total levé de 3 967 504 € (dont 24 796,90 € de valeur nominale et 3 942 707,10 € de prime d'émission). En conséquence, le capital social a été porté à 213 847,05 € divisé en 4 276 941 actions ordinaires toutes de même catégorie.

10. Au cours de la période allant du **1<sup>er</sup> janvier 2015 au 31 décembre 2015**, la Société a émis 72 500 actions de 0,05 € de valeur nominale suivant exercice par KEPLER CHEVREUX de 72 500 BSA Kepler tranche 1 à un prix unitaire déterminé selon les stipulations contractuelles pour un montant de fonds levés de 543 663,00 € (dont 3 625,00 € de valeur nominale et 540 038,00 € de prime d'émission). Ces exercices ont été constatés par le Directeur Général lors de ses décisions du 26 mai 2015 et du 29 décembre 2015. En conséquence, le capital social a été porté à 217 247,05 € divisé en 4 344 941 actions ordinaires toutes de même catégorie.
11. Selon décision du Directeur Général en date du **29 décembre 2015**, agissant sur délégation de pouvoirs conférée par le Conseil d'administration du 11 décembre 2015 sur délégation de compétence conférée par l'Assemblée Générale Mixte du 28 avril 2015, il a été constaté la réalisation d'une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personne et l'émission en conséquence de 23 331 actions au prix unitaire de 6,52 € soit un montant total levé de 152 118,12 € (dont 1 166,55 € de valeur nominale et 150 951,57 € de prime d'émission). En conséquence, le capital social a été porté à 218 413,60 € divisé en 4 368 272 actions ordinaires toutes de même catégorie.

### *11.2. C – Les bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BCE)*

- 1. BCE-2009-1 (Assemblée Générale Mixte du 15 juillet 2009 et Conseil d'administration du 15 juillet 2009)**
  - 17 197 BCE-2009-1 ont été émis, attribués et souscrits dont 4 300 devenus caducs ont été annulés ;
  - Au 31 décembre 2015, 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 (Assemblée Générale Mixte du 15 juillet 2009 et Conseil d'administration du 15 juillet 2009)**
  - 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 2015, 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 (Assemblée Générale Extraordinaire du 17 février 2012)**
  - 15 620 BCE-2012-1 ont été émis, attribués et souscrits dont 7 810 devenus caducs ont été annulés ;
  - Au 31 décembre 2015, 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 ;
- 4. 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 6 250 devenus caducs ont été annulés ;
  - Au 31 décembre 2015, il reste 3 750 BCE-2013-1B pouvant être exercés, donnant droit de souscrire à 15 000 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 2015, 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. Ils sont tous devenus caducs et ont été annulés en totalité ;
- Au 31 décembre 2015, il ne reste aucun BCE-2013-3B exerçables.

**7. BCE-2015-1 (Vingt-deuxième Résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 28 avril 2015 et Conseil d'administration du 28 avril 2015)**

- 323 000 BCE-2015-1 ont été émis, attribués et souscrits ;
- Au 31 décembre 2015, il reste 323 000 BCE-2015-1 pouvant être exercés, donnant droit de souscrire à 323 000 actions d'une valeur nominale de 0,05 € ;
- Les BCE-2015-1 deviendront caducs le 28 avril 2025 dans la mesure où le délai d'exercice des BCE-2015-1 est de 10 ans à compter de leur attribution ;

**Tableau Récapitulatif BCE :**

	Emis et souscrits	Prix d'exercice	Annulés / Caducs	Exercés	Solde	Nombre d'actions maximum à émettre	Caducité
<b>BCE 2009-1</b> AG du 15/07/2009	17 197	3,90 €	4 300	0	12 897	51 588	15/07/2019
<b>BCE 2009-2</b> AG du 15/07/2009	9 639	3,90 €	0	4 299	5 340	21 360	15/07/2019
<b>BCE-2012-1</b> AG du 17/02/2012	15 620	3,90 €	7 810	0	7 810	31 240	17/02/2022
<b>BCE-2013-1B</b> AG du 30/09/2013	10 000	3,90 €	6 250	0	3 750	15 000	14/10/2023
<b>BCE-2013-2B</b> AG du 30/09/2013	3 500	3,90 €	0	0	3 500	14 000	14/10/2023
<b>BCE-2013-3B</b> AG du 30/09/2013	17 500	3,90 €	17 500	0	0	0	14/10/2023
<b>BCE-2015-1</b>	323 000	10,02 €	0	0	323	323 000	28/04/2025

AG du 28/04/2015					000		5
<b>TOTAL BCE</b>	<b>396 456</b>		<b>35 860</b>	<b>4 299</b>	<b>356 297</b>	<b>456 188</b>	

### 11.2. D – Les bons de souscription d’actions (BSA)

#### 1. BSA-2009 (Assemblée Générale Mixte du 21 avril 2009)

- 128 985 BSA-2009 ont été émis attribués et souscrits dont 85 470 ont été exercés ;
- Au 31 décembre 2015, 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 2009.

#### 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 2015, 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.

#### 3. BSA-2015-1 (Vingt-troisième Résolution de l’Assemblée Générale Mixte du 28 avril 2015 et Conseil d’administration du 28 avril 2015)

- 15 106 BSA-2015-1 ont été émis, attribués et n’ont été souscrits par aucun de leurs bénéficiaires, ainsi ils sont tous caducs et ont été annulés ;
- Au 31 décembre 2015, il ne reste aucun BSA-2015-1 exerçables ;

### Tableau Récapitulatif BSA :

	Emis	Prix d’exercice	Annulés	Réservés	Exercés	Solde	Nbre d’actions maximum à émettre	Caducité
<b>BSA-2009</b> AG du 21/04/2009	128 985	5,85 €	0	0	85 470	43 515	174 060	21/04/2019
<b>BSA-2013-1B</b> AG du 30/09/2013	7 000	3,90 €	0	0	0	7 000	28 000	14/10/2023
<b>BSA-2015-1</b> AG du 28/04/2015	15 106	10,02 €	15 106	0	0	0	0	28/08/2015
<b>TOTAL BSA</b>	<b>151 091</b>		<b>15 106</b>	<b>0</b>	<b>85 470</b>	<b>50 515</b>	<b>202 060</b>	

**11.2. E – Les bons de souscription d’actions émis au profit de KEPLER CHEUVREUX (BSA Kepler tranche 1) (cf. note 1.4)**

- Douzième Résolution de l’Assemblée Générale Mixte du 31 mars 2015, Conseil d’Administration du 17 mars 2015 et décisions du Directeur Général du 18 mars 2015 ;
- 200 000 BSA Kepler tranche 1 ont été émis, attribués et souscrits dont 72 500 ont déjà été exercés par KEPLER CHEUVREUX (cf. alinéa 10 de la note 9.2 B) ;
- Au 31 décembre 2015, il reste un solde de 127 500 BSA Kepler tranche 1 pouvant être exercés, donnant droit de souscrire à 127 500 actions d’une valeur nominale de 0,05 €;
- Les BSA Kepler tranche 1 deviendront caducs le 18 septembre 2016, dans la mesure où le délai d’exercice des BSA Kepler tranche 1 est de 18 mois à compter de leur attribution.

**12. AVANCES CONDITIONNEES**

Ce poste est composé des **avances remboursables** accordées par des organismes publics : BPI France (ex OSEO Innovation).

Dans le cadre de ses recherches, le groupe 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 1<sup>er</sup> 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, le groupe 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 remboursé le 20 janvier 2016
- 150 000 € au 31/12/2016

Au 31 décembre 2015, 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 remboursé le 20 janvier 2016
- 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 2015, le programme est en cours de réalisation. Le montant dû à Bpifrance se monte à 800 000 €

### **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, le groupe a perçu 691 812 € en 2012, 868 000 € en 2013, 900 000 € en 2014 et 1 089 000 € en 2015 sous forme d'aides remboursables, soit un total de 3 548 812 €

Au 31 décembre 2015, le programme est en cours de réalisation. Le montant dû à BPI France se monte à 3 548 812 € (hors intérêts courus).

### **13. ECHEANCES DES DETTES ET AVANCES CONDITIONNEES A LA CLOTURE :**

Exercice clos le 31 décembre 2015

ETAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avances conditionnées	5 005 073	700 000	4 305 073	
Fournisseurs et comptes rattachés	1 641 293	1 641 293		
Personnel et comptes rattachés	629 397	629 397		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	412 696	412 696		
Etat, Taxe sur le chiffre d'affaires	4 807	4 807		
Autres dettes	268 981	268 981		
Autres impôts, taxes et versements assimilés	30 281	30 281		
<b>Total</b>	<b>7 992 528</b>	<b>3 687 455</b>	<b>4 305 073</b>	<b>-</b>
<i>Emprunts souscrits en cours d'exercice (hors int. Cour.) :</i>	<i>1 089 000</i>			
<i>Emprunts remboursés en cours d'exercice :</i>	<i>200 000</i>			

## 14. COMPTES DE REGULARISATION – PASSIF

### Détail des charges à payer

	31/12/2015	31/12/2014
<b>Avances conditionnées et dettes diverses</b>		
Intérêts s/ avances conditionnées	356 261	195 230
<b>Total</b>	<b>356 261</b>	<b>195 230</b>
<b>Dettes fournisseurs et comptes rattachés</b>		
Fournisseurs – Factures non parvenues	691 001	136 051
<b>Total</b>	<b>691 001</b>	<b>136 051</b>
<b>Dettes fiscales et sociales</b>		
Personnel - provision congés payés	118 218	98 991
Personnel charges à payer	489 528	259 865
Charges sociales sur congés payés	49 446	45 536
Charges sociales à payer	177 301	119 539
État : charges à payer	28 756	33 864
<b>Total</b>	<b>863 249</b>	<b>557 795</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>1 910 511</b>	<b>889 076</b>

## 15. PRODUITS D'EXPLOITATION

- Chiffre d'affaires :

Au cours de l'exercice 2015, le groupe Theraclion a généré un montant total de produits d'exploitation de 1 597 K€ se décomposant de la façon suivante :

Chiffre d'affaires : 1 531 K€ Le développement de l'infrastructure commerciale de Theraclion a permis à la société de connaître une forte accélération de son activité commerciale en 2015 avec la signature de 12 accords commerciaux, dont deux par sa filiale asiatique, portant sur la vente ou mise à disposition de matériel et l'enregistrement du premier contrat de service. L'Allemagne, grâce aux accords de remboursement obtenus auprès d'une dizaine de compagnies d'assurance-maladie devient le premier marché de la société.

La filiale de Hong-Kong a finalisé ses deux commandes, de Hong-Kong, Taïwan et a créé un important portefeuille de prospects.

Au total Theraclion a réalisé ses premières ventes dans six nouveaux pays en 2015.

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2015	31/12/2014
<b>Chiffre d'affaires total</b>	<b>1 531</b>	<b>800</b>
dont ventes d'équipements	1 407	774
dont location et services associés	82	-
dont ventes de consommables	42	26

- Subvention d'exploitation : 61 K€
  - Subvention Européenne (programme Marie Curie) : 47 K€
  - Subvention ANRT : 14 K€
- Autres produits : 5 K€

Le chiffre d'affaires en Europe Moyen Orient Afrique (EMEA) s'élève à 763 K€ et le chiffre d'affaires en Asie à 768 K€

Les ventes en 2015 sont de 1 748 K€ en tenant compte du produit exceptionnel généré par la vente d'un matériel de démonstration. Ce système préalablement installé dans le cadre d'essais cliniques dans une université européenne, a été vendu à une clinique privée. Comptablement, cette vente d'un équipement préalablement enregistré en immobilisation est un produit exceptionnel. Au total Theraclion a réalisé 56% de ses ventes en EMEA et 44% en Asie.

## 16. RESULTAT FINANCIER

### Exercice clos le 31 décembre 2015

	31/12/2015	31/12/2014
<b>Produits financiers</b>		
Intérêts et produits assimilés	13 127	17 302
Produits nets de cession VMP	2 768	5 217
Gains de change	-	-
<b>Total</b>	<b>15 895</b>	<b>22 519</b>
<b>Charges financières</b>		
Dotations financières aux amortissements et (1) provisions	(5 916)	(5 669)
Pertes de change	(24 541)	(11 832)
Intérêts s/ emprunts et dettes financières	(163 745)	(105 337)
Autres intérêts et charges assimilées		(82 938)
<b>Total</b>	<b>(194 202)</b>	<b>(205 776)</b>
<b>TOTAL Résultat Financier</b>	<b>(178 307)</b>	<b>(183 257)</b>

(1) : Correspond à la provision pour moins-value latente au 31 décembre 2015 sur les actions propres de la Société détenues dans le cadre du contrat de liquidité

## 17. RESULTAT EXCEPTIONNEL

Le résultat exceptionnel au 31 décembre 2015 est un produit de 180 123 € contre une perte nette de 18 045 € au 31 décembre 2014. En 2015, il a été procédé à une vente de matériel de démonstration. Ce matériel ayant été comptabilisé en immobilisation en 2013, la cession figure en produit exceptionnel pour 217 485 €. Le matériel de démonstration était totalement amorti à la date de cession.

## 18. IMPOT SUR LES BENEFICES

Le groupe ne supporte pas de charge d'impôt ni en France ni à Hong-Kong. Le montant comptabilisé en compte de résultat au titre de l'impôt sur les sociétés est composé principalement par le Crédit Impôt Recherche (« CIR ») enregistré chez Theraclion SA. Il s'élève à 826 383 € pour 2015 et 486 344 € pour 2014.

Les déficits fiscaux reportables dont dispose le groupe s'établissent à 31 702 197 € au 31 décembre 2015 (dont 7 516 476 € au titre de l'exercice 2015). Les reports déficitaires enregistrés chez Theraclion SA, représentant 99% des reports déficitaires, ne sont pas limités dans le temps.

*en milier d'euros*

<b>Preuve d'impôt</b>	<b>31/12/2015</b>	
Résultat comptable consolidé avant impôt	-	7 239
Taux d'imposition		33,33%
<b>Impôt théorique</b>		<b>2 413</b>
Différences permanentes	-	5
Déficit non activé	-	2 306
Différences temporaires non activées	-	102
Crédit d'Impôt Recherche		826
<b>Impôt effectif</b>		<b>826</b>
Impôt courant		826
Impôt différé		-
<b>Impôt effectif après imputation des impôts différés</b>		<b>826</b>

## 19. REMUNERATION DES DIRIGEANTS

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 dans les comptes consolidés sont les suivantes :

### Exercice clos le 31 décembre 2015

	Fonction	Rémunération fixe	Honoraires		Jetons de présence	Total
			Charges	Provisionnés		
Jean-Yves BUREL	PCA	206 269	69 350	-	7 500	76 850
David Caumartin	DG				-	206 269
Tilman DRUEKE	Adm				1 000	1 000
Laszlo HEGEDÜS	Adm				1 000	1 000
Bernd VON POLHEIM	Adm				6 500	6 500
Annette HASENBURG	Adm				1 000	1 000
Vincent GARDES	Adm				4 500	4 500
François LACOSTE	Adm				4 500	4 500
<b>TOTAL</b>					<b>206 269</b>	<b>69 350</b>

En outre, le Directeur Général, David Caumartin bénéficie de 113 000 BCE-2015-1.

## 20. ENGAGEMENTS DONNES

### ▪ Droit Individuel à la Formation (CPF)

Conformément aux dispositions de la loi n° 2004-391 du 04 mai 2004 relative à la formation professionnelle, les sociétés françaises accordent à leurs salariés un droit individuel d'une durée de vingt heures minimum par année civile cumulable sur une durée maximale de six ans. Au terme de ce délai, et à défaut de son utilisation, l'ensemble des droits restera plafonné à cent vingt heures.

A compter du 1er janvier 2015, le Compte Professionnel de Formation (CPF) se substitue au DIF. Les heures acquises au 31 décembre 2015 au titre de CPF devront être utilisées avant le 31 décembre 2021. Ce compte n'est plus géré par l'entreprise mais directement par la Caisse des Dépôts et Consignation.

Pour rappel, les droits accumulés mais non consommés s'établissaient à 1 112 heures au 31 décembre 2014

### ▪ Engagements financiers

#### Licence sur des brevets EDAP - TMS

Le groupe 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 est payable en 4 annuités à partir de février 2015 pour 126 000 € par an.

#### 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.

La société Theraclion Asia-Pacific Ltd a signé un bail commercial avec Compass Offices portant sur ses locaux à Hong-Kong. Ce bail prend fin le 30 juin 2016.

<i>En euros</i>	<b>Loyers restant à payer au 31 décembre 2015</b>		
	<b>Total</b>	<b>Moins d'un an</b>	<b>1 à 3 ans</b>
Loyers et charges locatives France	<b>64 447</b>	64 447	0
Loyers et charges locatives Hong Kong	<b>8 978</b>	8 978	0
<b>Total</b>	<b>73 425</b>	73 425	0

## 21. EFFECTIFS

Les effectifs moyens sont les suivants :

	31/12/2015	31/12/2014
France	26	19
Hors France	4	3
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>22</b>

## 22. ENTREPRISES LIEES

Les transactions réalisées avec les parties liées sont conclues à des conditions normales de marché.

## 23. 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).

## 24. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

	31/12/2015		31/12/2014	
	Montant HT	%	Montant HT	%
Commissariat aux comptes	68 672	74%	59 048	48%
Autres diligences et prestations	23 544	26%	65 130	52%
<b>Honoraires Audit</b>	<b>92 216</b>	<b>100%</b>	<b>124 178</b>	<b>100%</b>
Honoraires autres prestations	-	0%	-	0%
<b>TOTAL</b>	<b>92 216</b>	<b>100%</b>	<b>124 178</b>	<b>100%</b>

A noter qu'en 2014, le montant de 65 130 € correspondait 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.

## **25. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE**

### **Candidature au Forfait Innovation en France.**

Le **26 janvier 2016**, **THERACLION** a déposé auprès du Ministère français de la Santé et de la Haute Autorité de Santé son dossier de candidature au Forfait Innovation, ce qui fait de Theraclion la première entreprise à déposer une candidature au Forfait Innovation dans sa version définitive décrétée le 16 février 2015.

Le Forfait Innovation est une prise en charge précoce et dérogatoire d'actes et dispositifs médicaux innovants visant à faciliter et accélérer l'accès au marché de technologies nouvelles. Il consiste à réaliser une étude clinique ou médico-économique permettant de fournir les données manquantes nécessaires à la comparaison de l'innovation avec la pratique de soins de référence et précise les modalités d'accès à la prise en charge forfaitaire.

### **Persistence de la réduction des volumes chez les patients traités après 3 ans.**

Les données de suivi à 3 ans de l'étude clinique menée à l'Université de Sofia en Bulgarie ont montré la persistance de la réduction de volume. Chez ces patients, une réduction constante de 80% du volume entre 1 an et 3 ans après traitement avec Echopulse a été observée sans aucun cas de récurrence.

### **20.1.1.3. RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDES**

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 2015, sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société Theraclion, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Nous précisons que, votre société n'étant pas tenue précédemment de publier des comptes consolidés, les comptes consolidés de l'exercice précédent n'ont pas fait l'objet d'une certification.

### **I. Opinion sur les comptes consolidés**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 3 « Principes, règles et méthodes comptables » de l'annexe 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 portons à votre connaissance les éléments suivants :

Les méthodes selon lesquelles votre groupe reconnaît le chiffre d'affaires sont précisées dans la note « 3.17. Reconnaissance du chiffre d'affaires » et le montant de chiffre d'affaires reconnu au titre de l'exercice est mentionné dans la note « 15. Produits d'exploitation » de l'annexe aux comptes consolidés. Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre groupe, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies dans l'annexe aux comptes consolidés et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

## **III. Vérification spécifique**

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Paris-La Défense, le 27 avril 2016

Le Commissaire aux Comptes  
ERNST & YOUNG et Autres  
Cédric Garcia

## **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 2015.

## **20.4. 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.

## **20.5. 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.

## **20.6. CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE**

Depuis la clôture des comptes annuels au 31 décembre 2015, la Société a effectué un placement privé auprès d'un cercle restreint d'investisseurs pour 1,8 million d'euros le 2 mai 2016, dont Furui Science Co. (300049:CH), un groupe pharmaceutique et de biotechnologie chinois, par l'intermédiaire de sa filiale Furui Medical Science Luxembourg SARL.

La société poursuit son développement commercial, en particulier en Allemagne qui représente le marché le plus important pour Theraclion avec 8 sites proposant l'échothérapie aux patients (deux de plus qu'à la fin de l'année 2015), près d'un quart des 620 traitements réalisés avec l'Echopulse depuis son lancement l'ont été en Allemagne. 15 accords avec des compagnies d'assurance publiques assurent aux patients le remboursement et ainsi l'accès à l'échothérapie pour le traitement des adénofibromes du sein et des nodules thyroïdiens bénins.

## **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 241.538,60 euros.

Il est divisé en 4.830.772 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 2015, la Société détenait 17 736 de ses propres actions, soit 0,41% du capital social à cette date, acquises pour un prix de revient unitaire de 7,38 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 28 avril 2015 dans sa onzième résolution conformément à aux articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce.

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires en date du 12 mai 2016, dans sa dixième 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 20 euros au lieu de 25 euros en 2015.

Ces acquisitions seront destinées à permettre à la Société de poursuivre les objectifs suivants :

- favoriser la liquidité et animer le cours des titres de la Société sur le marché Alternext Paris, ou sur tout autre marché, par l'intermédiaire d'un Prestataire de Service d'Investissement agissant de manière indépendante dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
- attribuer les actions rachetées lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant droit par remboursement, conversion, échange, présentation d'un bon ou de toutes autres manières, à des actions existantes ou nouvelles à émettre de la Société ;
- attribuer des actions aux salariés ou mandataires sociaux de la Société et des sociétés française ou étrangères ou groupements qui lui sont liés selon les conditions légales et réglementaires, notamment dans le cadre de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise, de plans d'actionnariat salarié ou de plans d'épargne entreprise, du régime des options d'achat d'actions ou par voie d'attribution gratuites d'actions ou toute autre condition permise par la réglementation ;

- remettre les titres rachetés en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport ;
- annuler totalement ou partiellement les actions par voie de réduction du capital social dans le cadre de l'autorisation donnée par la vingt-et-unième (21e) résolution de l'assemblée générale du 28 avril 2015 ;
- le cas échéant, attribuer des actions rachetées dans le cadre de la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être admise par l'Autorité des marchés financiers et qui serait conforme à la réglementation en vigueur au moment du rachat effectif des actions, étant précisé que dans une telle hypothèse la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué de presse.

La Société pourra acquérir ses propres actions, sur le marché ou hors marché, et vendre toute ou partie des actions ainsi acquises, dans le cadre des modalités ci-dessous :

- Durée du programme : 18 mois maximum, débutant à compter de la présente assemblée générale et qui expirerait, soit au jour où toute assemblée générale de la Société adopterait un nouveau programme de rachat d'actions, soit à défaut, le 12 novembre 2017 ;
- Pourcentage de rachat maximum autorisé : 10% du capital social ; étant précisé que cette limite s'applique à un montant du capital de la Société qui sera, le cas échéant, ajusté par le conseil d'administration pour prendre en compte les opérations affectant le capital social postérieurement à la présente assemblée générale, les acquisitions réalisées par la Société ne pouvant en aucun cas l'amener à détenir directement et indirectement par l'intermédiaire de ses filiales, plus de 10% de son capital social ;

Lorsque les actions seront acquises dans le but de favoriser la liquidité des actions de la Société dans les conditions définies par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite correspondra au nombre d'actions achetées déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation ;

De plus, le nombre d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport ne peut excéder 5% de son capital social ;

- Prix d'achat unitaire maximum (hors frais et commissions) : 20 euros hors frais de négociation, ce montant théorique maximum sera, le cas échéant, ajusté par le conseil d'administration pour prendre en compte les opérations affectant le capital social postérieurement à la publication de l'avis de réunion de l'assemblée générale du 12 mai 2016.

En outre que l'acquisition, la cession ou le transfert des actions pourront être réalisés par tous moyens et de toutes manières, y compris de gré à gré, par mécanismes optionnels ou par blocs de titres en une ou plusieurs fois, dans les proportions et aux époques qu'il plaira au conseil d'administration, à l'exception de la période d'offre publique sur les titres de la Société, dans le respect de la réglementation en vigueur.

#### 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 720 748, correspondant à :

- 456 188 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 ;
- 62 500 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 13,00 % 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 unitaire par actions	Annulés/ Caducs	Exercés	Solde	Nbre d'actions maximum à émettre	Caducité
<b>BCE 2009-1</b> AG du 15/07/2009	17 197	3,90 €	4 300	0	12 897	51 588	15/07/2019
<b>BCE 2009-2</b> AG du 15/07/2009	9 639	3,90 €	0	4 299	5 340	21 360	15/07/2019
<b>BCE-2012-1</b> AG du 17/02/2012	15 620	3,90 €	7 810	0	7 810	31 240	17/02/2022
<b>BCE-2013-1B</b> AG du 30/09/2013	10 000	3,90 €	6 250	0	3 750	15 000	14/10/2023
<b>BCE-2013-2B</b> AG du 30/09/2013	3 500	3,90 €	0	0	3 500	14 000	14/10/2023
<b>BCE-2013-3B</b> AG du 30/09/2013	17 500	3,90 €	17 500	0	0	0	14/10/2023
<b>BCE-2015-1</b> AG du 28/04/2015	323 000	10,02 €	32 000	0	291 000	291 000	28/04/2025
<b>BCE-2016-1</b> AG du 28/04/2015	32 000	6,52 €	0	0	32 000	32 000	19/01/2026
<b>TOTAL BCE</b>	<b>428 456</b>		<b>67 860</b>	<b>4 299</b>	<b>356 297</b>	<b>456 188</b>	

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
<b>Date de l'Assemblée Générale ou du Conseil d'administration ayant attribué le plan</b>	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
<b>Nombre de BCE émis</b>	17 197	9 639	15 620	10 000
<b>Nombre d'actions total pouvant être souscrites</b>	68 788	38 556	62 480	40 000
<b>Point de départ d'exercice des bons</b>		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)
<b>Nombre de BCE souscrits</b>	17 197	9 639	15 620	10 000
<b>Prix de souscription du bon</b>	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
<b>Date d'expiration</b>	15/07/2019	15/07/2019	17/02/2022	14/10/2023
<b>Modalités d'exercice du Bon</b>	- 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 : $X = (9\,673 * \text{Nombre de mois écoulés depuis la date du premier anniversaire de l'entrée dans la Société du bénéficiaire} / 36)$	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 : $X = (50\% \text{ des BCE détenus par le bénéficiaire}) * (\text{Nombre de mois écoulés depuis la date d'entrée dans la Société du bénéficiaire} / 48)$ -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.
<b>Prix d'exercice</b>	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
<b>Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence</b>	0	17 196	0	0
<b>Nombre cumulé de bons de souscriptions annulés ou caducs</b>	4 300	0	7 810	6 250
<b>Solde des BCE susceptibles d'être exercés à la date du présent document de référence</b>	12 897	5 340	7 810	3 750
<b>Nombre actions susceptibles d'être émises suivant exercices des BCE restant en circulation à la date du présent document de référence</b>	51 588	21 360	31 240	15 000
<b>Dilution maximale sur la base du capital émis à la date du présent document de référence <sup>(1)</sup></b>	1,06%	0,44%	0,64%	0,31%

(1) A la date du présent document de référence, le capital social émis est de 241.163,60 euros divisé en 4.823.272 actions.

	BCE 2013-2B	BCE 2013-3B	BCE 2015-1	BCE 2016-1
<b>Date de l'Assemblée Générale ou du Conseil d'administration ayant attribué le plan</b>	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	Conseil d'administration du 19 janvier 2016 sur délégation de compétence de l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 28 avril 2015
<b>Nombre de BCE émis</b>	3 500	17 500	323 000	32 000
<b>Nombre d'actions total pouvant être souscrites</b>	14 000	70 000	323 000	32 000
<b>Point de départ d'exercice des bons</b>	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)	25 avril 2017 et 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)
<b>Nombre de BCE souscrits</b>	3 500	17 500	323 000	32 000
<b>Prix de souscription du bon</b>	Gratuit	Gratuit	Gratuit	Gratuit
<b>Date d'expiration</b>	14/10/2023	14/10/2023	28/04/2025	19/01/2026
<b>Modalités d'exercice du Bon</b>	<p>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 :</p> <p><math>X = 50 \% \text{ des BCE-2013-2B}</math> multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 1er janvier 2013 / 48)</p> <p>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.</p>	<p>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 :</p> <p><math>X = 35 \% \text{ des BCE-2013-3B}</math> multiplié par (nombre de mois écoulés à compter du 15 mai 2013 / 48)</p> <p>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.</p> <p>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 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.</p>	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 ;</li> <li>- A hauteur d'un nombre X de BCE-2015-1 attribués au Bénéficiaire calculé ainsi :</li> </ul> <p><math>X = 37,50\% \text{ des BCE-2015-1}</math> 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)</p> <p>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</p>	<p>A hauteur de 50% des BCE-2016-1 attribués au Bénéficiaire au titre de la présence continue du Bénéficiaire concerné au sein de la Société dans les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A hauteur de 12,50% des BCE-2016-1 attribués au Bénéficiaire en cas de présence continue du Bénéficiaire concerné depuis la Date d'Attribution jusqu'au 31 décembre 2016 ;</li> <li>- A hauteur d'un nombre X de BCE-2016-1 attribués au Bénéficiaire calculé ainsi :</li> </ul> <p><math>X = 37,50\% \text{ des BCE-2016-1}</math> multiplié par (nombre de mois de présence continue du Bénéficiaire au sein de la Société écoulés entre le 1er janvier 2017 et le 1er janvier 2020 / 36)</p> <p>A hauteur de 50% des BCE-2016-1 attribués au Bénéficiaire à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018 en cas de réalisation des Objectifs des BCE-2016-1 par le Bénéficiaire concerné, appréciée souverainement par le conseil d'administration</p>
<b>Prix d'exercice</b>	3,9 € par action soit 15,60 € par bon	3,9 € par action soit 15,60 € par bon	10,02 €	6,52 €
<b>Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence</b>	0	0	0	0
<b>Nombre cumulé de bons de souscriptions annulés ou caducs</b>	0	17 500	32 000	0
<b>Solde des BCE susceptibles d'être exercés à la date du présent document de référence</b>	3 500	0	291 000	32 000
<b>Nombre actions susceptibles d'être émises suivant exercices des BCE restant en circulation à la date du présent document de référence</b>	14 000	0	291 000	32 000
<b>Dilution maximale sur la base du capital émis à la date du présent document de référence <sup>(1)</sup></b>	0,29%	0	5,68%	0,66%

(1) A la date du présent document de référence, le capital social émis est de 241.538,60 euros divisé en 4.830.772 actions.

- *Bons de souscriptions d'actions (« BSA ») émis et attribués au profit des mandataires sociaux 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
<b>BSA-2009</b> AG du 21/04/2009	128 985	5,85 €			85 470	43 515	174 060	21/04/2019
<b>BSA-2013-1B</b> AG du 30/09/2013	7 000	3,90 €				7 000	28 000	14/10/2023
<b>BSA-2015-1</b> AG du 28/04/2015	15 106	10,02 €	15 106			0	0	28/04/2025
<b>TOTAL BSA</b>	<b>151 091</b>		<b>15 106</b>	<b>0</b>	<b>85 470</b>	<b>50 515</b>	<b>202 060</b>	

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
<b>Date de l'Assemblée Générale ou du Conseil d'administration ayant attribué le plan</b>	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
<b>Nombre de BSA émis</b>	128 985	7 000	15 106
<b>Nombre d'actions total pouvant être souscrites</b>	174 060	28 000	15 106
<b>Point de départ d'exercice des bons</b>	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)
<b>Nombre de BSA souscrits</b>	128 985	7 000	0 <sup>(2)</sup>
<b>Prix de souscription du bon</b>	0	1,56 €	1,12 €
<b>Date d'expiration</b>	21/04/2019	14/10/2023	28/04/2025
<b>Modalités d'exercice du Bon</b>	Les BSA-2009 sont exerçables à tout moment ou tout ou partie	<p>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 :</p> <p style="text-align: center;">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)</p> <p>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.</p>	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
<b>Prix d'exercice</b>	5,85 €par action soit 23,40 €par bon	3,9 €par action soit 15,60 €par bon	10,02 €
<b>Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence</b>	341 880	0	0
<b>Nombre cumulé de bons annulés ou caducs</b>	0	0	15 106
<b>Solde des BSA susceptibles d'être exercés à la date du présent document de référence</b>	43 515	7 000	0
<b>Nombre actions susceptibles d'être émises suivant exercices des BSA restant en circulation à la date du présent document de référence</b>	174 060	28 000	0
<b>Dilution maximale sur la base du capital émis à la date du présent document de référence<sup>(1)</sup></b>	3,48%	0,58%	0

(1) A la date du présent document de référence, le capital social émis est de 241.538,60 euros divisé en 4.830.772 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 12<sup>e</sup> 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 (les « **BSA<sub>KEPLER</sub>** ») 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<sub>KEPLER</sub> 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.

Depuis le 17 mars 2015, il a été émis et délivré 145 000 actions nouvelles résultant de l'exercice par KEPLER CHEUVREUX de 145 000 BSA<sub>KEPLER</sub> donnant droit à 145 000 actions pour un montant total de fonds levés de 919,8 K€(dont 912,5 K€de prime d'émission).

Le détail des exercices des BSA<sub>KEPLER</sub> 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](http://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' <i>equity line</i>
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	145 000
Nombre cumulé de bons annulés ou caducs	0
Solde des BSA susceptibles d'être exercés à la date du présent document de référence	55 000
Nombre actions susceptibles d'être émises suivant exercices des BSA restant en circulation à la date du présent document de référence	55 000
Dilution maximale sur la base du capital émis à la date du présent document de référence <sup>(1)</sup>	1,13%

(1) A la date du présent document de référence, le capital social émis est de 241.163,60 euros divisé en 4.830.772 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 28 avril 2015 et du 12 mai 2016. Il est rappelé que le texte intégral du procès-verbal des dites assemblées est disponible sur le site Internet de la Société à la rubrique « investisseur » ([www.theraclion.fr](http://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 (15 <sup>ème</sup> résolution de l'AGM du 28 avril 2015)	70.000 € <sup>(1)</sup>	Caducue	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 (12 <sup>ème</sup> résolution de l'AGM du 12 mai 2016)	200.000 € <sup>(2)</sup>	12 juillet 2018	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. (16 <sup>ème</sup> résolution de l'AGM du 28 avril 2015)	70.000 € <sup>(1)</sup>	Caducue	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%

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
<p>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. (13ème résolution de l'AGM du 12 mai 2016)</p>	200.000 € <sup>(2)</sup>	12 juillet 2018	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%
<p>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 (17ème résolution de l'AGM du 28 avril 2015)</p>	70.000 € <sup>(1)</sup>	Caduque	<p>24 796,90 €/ 495 938 actions (17 juin 2015)</p> <p>19.500,00 €/ 390.000 actions (2 mai 2016)</p>	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%
<p>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 (14ème résolution de l'AGM du 12 mai 2016)</p>	200.000 € <sup>(2)</sup>	12 juillet 2018	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%

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 € <sup>(1)</sup>	Caduque	3.400,00 €/ 68.000 actions (29 décembre 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%
8. 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) (15ème résolution de l'AGM du 12 mai 2016)	200.000 € <sup>(2)</sup>	12 septembre 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%
9. 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 <sup>(1)</sup>	Caduque	Non utilisé	Modalités correspondantes à celles des délégations de l'AGM du 28 avril 2015 présentées aux paragraphes 1, 3, 5 et 7 ci-dessus selon le cas
10. Augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription des actionnaires (16ème résolution de l'AGM du 12 mai 2016)	15% du montant de l'émission initiale <sup>(2)</sup>	12 juillet 2018	Non utilisé	Modalités correspondantes à celles des délégations de l'AGM du 12 mai 2016 présentées aux paragraphes 2, 4, 6 et 8 ci-dessus selon le cas

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 d'action par incorporation au capital de bénéfices, réserves ou primes (20ème résolution de l'AGM du 28 avril 2015)	70.000 € <sup>(1)</sup>	Caducue	Non utilisé	Néant
12. Emission d'action par incorporation au capital de bénéfices, réserves ou primes (17ème résolution de l'AGM du 12 mai 2016)	200.000 € <sup>(2)</sup>	12 septembre 2017	Non utilisé	Néant
13. 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	Caducue	Non utilisé	Néant
14. 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 (18ème résolution de l'AGM du 12 mai 2016)	10% du capital	12 septembre 2017	Non utilisé	Néant
15. 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)	Caducue	323 000 BCE/16 150 € <sup>(4)</sup> (28 avril 2015) 32 000 BCE/1 600 € <sup>(4)</sup> (19 janvier 2016)	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 précédant l'émission des bons

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
16. 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 (19ème résolution de l'AGM du 12 mai 2016)	20 000 € (400 000 actions)	12 septembre 2017	c	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 précédents l'émission des bons
17. 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)	Caducue	15.106 BSA/755,30 € <sup>(5)</sup> (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
18. Attribution gratuite d'actions nouvelles ou existantes de la Société (20ème résolution de l'AGM du 12 mai 2016)	20 000 € (400 000 actions)	12 juillet 2019	12 mai 2016	Gratuite

- (1) 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 ;
- (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 200 000 euros, de la 12ème 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<sub>KEPLER</sub> 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 et le 19 janvier 2016 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 Suppression 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 marché 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 <sub>KEPLER</sub>	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 <sub>KEPLER</sub>	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 <sub>KEPLER</sub>	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 <sub>KEPLER</sub>	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 <sub>KEPLER</sub>	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 <sub>KEPLER</sub>	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 <sub>KEPLER</sub>	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 <sub>KEPLER</sub>	150,00	7,18	21 390,00	3 000	0,05	4 295 941	214 797,05
04/09/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA <sub>KEPLER</sub>	150,00	7,35	21 900,00	3 000	0,05	4 298 941	214 947,05
08/10/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA <sub>KEPLER</sub>	150,00	7,50	22 350,00	3 000	0,05	4 301 941	215 097,05
09/10/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA <sub>KEPLER</sub>	750,00	7,50	111 750,00	15 000	0,05	4 316 941	215 847,05
21/10/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA <sub>KEPLER</sub>	150,00	7,90	23 550,00	3 000	0,05	4 319 941	215 997,05
30/11/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA <sub>KEPLER</sub>	500,00	7,20	71 500,00	10 000	0,05	4 329 941	216 497,05
02/12/2015	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA <sub>KEPLER</sub>	750,00	7,20	107 250,00	15 000	0,05	4 344 941	217 247,05

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 €)
29/12/2015	Augmentation de capital en numéraire réservée (Loi Tépá)	1 166,55	6,52	150 951,57	23 331	0,05	4 368 272	218.413,60
15/03/2016	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA <sub>KEPLER</sub>	1 500,00	4,90	145 500,00	30 000	0,05	4 398 272	219 913,60
16/03/2016	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA <sub>KEPLER</sub>	1 750,00	4,94	171 150,00	35 000	0,05	4 433 272	221 663,60
02/05/2016	Augmentation de capital en numéraire par voie de placement privé	19 500,00	4,54	1 751 100,00	390 000	0,05	4 823 272	241 163,60
13/06/2016	Augmentation de capital en numéraire par exercice de BSA <sub>KEPLER</sub>	375,00	7,50	55 875,00	7 500	0,05	4 830 772	241.538,60

## **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 déléguée 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 annuel-s, 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 suivant 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 prévues 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 1<sup>er</sup> 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 (déjà remboursé) ;
- 150 000 euros au plus tard le 31 décembre 2016.

Par ailleurs, au plus tard le 31 mars de chaque année, à compter du 1<sup>er</sup> 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, préséries, 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 (déjà remboursé) ;
- 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 1<sup>er</sup> 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, préséries, 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L01 : Appareil conforme au cahier des charges</li> <li>• L02 : Compte-rendu final sur l'acquisition de l'image</li> <li>• L03 : Compte-rendu sur la faisabilité de la mesure de température</li> </ul>	<p>Présentation d'un rapport confirmant la validation in vitro* des modes d'élastographie et de contrôle de la température tissulaire.</p> <p>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.</p>
EC2	T0 + 24 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L04 : Appareil marqué CE</li> <li>• L05 : Elaboration des essais cliniques pilote</li> <li>• L06 : Conclusion sur la pré-étude de l'intégration complète des systèmes</li> </ul>	<p>Présentation du certificat de marquage CE du dispositif robotisé.</p> <p>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.</p>
EC3	T0 + 36 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L07 : Lancement des essais pivot (sein)</li> <li>• L14A : Bilan intermédiaire des améliorations techniques apportées à l'appareil</li> </ul>	<p>Fourmiture 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</p>
EC4	T0 + 48 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L09A : Bilan intermédiaire des essais cliniques pivot en Europe (sein)</li> <li>• L14B : Bilan des améliorations techniques apportées à l'appareil</li> <li>• L15B : Lancement des essais pivot (cou)</li> </ul>	<p>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.</p>
EC5	T0 + 60 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L08 : Bilan de la conception du système intégré</li> <li>• L09B : Bilan des essais cliniques pivot en Europe (sein)</li> <li>• L17 : Lancement des essais pivot aux USA (sein)</li> </ul>	
EC6	T0 + 72 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L10 : Bilan intermédiaire des essais cliniques pivot aux USA (sein)</li> <li>• L11 : Appareil intégré fonctionnel</li> <li>• L16B : Bilan des essais cliniques pivot en Europe (cou)</li> </ul>	
EC7	T0 + 84 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L12 : Bilan des essais cliniques pivot aux USA</li> <li>• L13 : Marquage CE du système intégré</li> </ul>	

T0 : date de démarrage effectif du projet = Mai 2009. Les étapes-clef EC01 à EC03 ont été réalisées avec succès.

**22.1.5. Echancier 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 <sup>(a)</sup>							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 <sup>(b)</sup>	
THERACLION	907	937		46				333	2 223
SUPERSONIC IMAGINE	810	204		13				181	1 208
<b>Total</b>	<b>1 717</b>	<b>1 141</b>		<b>59</b>				<b>514</b>	<b>3 431</b>

(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 remboursables (réalisé)	Versements maximal en avance remboursable par étape-clé <sup>(a)</sup>							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 <sup>(b)</sup>	
THERACLION			692	868	900	1 089	433	703	4 684
SUPERSONIC IMAGINE			77	0	51 000	191	27	61	407
<b>Total</b>			<b>769</b>	<b>868</b>	<b>951 000</b>	<b>1 280</b>	<b>460</b>	<b>764</b>	<b>5 092</b>

(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 effectués 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 Autres fonds propres, 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 31/12/2015	Remboursements cumulés effectués au 31/12/15(1)	Solde à rembourser au 31/12/15	Reste à percevoir au 31/12/15
Récapitulatif des aides remboursables						
30 juin 2005	Bpi France	60 000	60 000	60 000	0	0
19 juillet 2005	Bpi France	223 000	223 000	223 000	0	0
1 décembre 2005	Bpi France	500 000	500 000	200 000	300 000	0
21 février 2008	Bpi France	1 300 000	1 300 000	500 000	800 000	0
25 mai 2009	Contrat TUCE (3)	4 684 416	3 548 812	0	3 548 812	1 135 604
Total aides remboursables		6 767 416	5 631 812	983 000	4 648 812	1 135 604
Récapitulatif des subventions (TUCE)						
2009 à 2014	Contrat TUCE	2 223 100	1 890 100			333 000
Total des subventions TUCE		2 223 100	1 890 100	0	0	333 000
<b>TOTAL</b>		<b>8 990 516</b>	<b>7 521 912</b>	<b>983 000</b>	<b>4 648 812</b>	<b>1 468 604</b>

(1) : En période subséquente, la société a remboursé 200 K€ supplémentaire sur le contrat du 21 février 2008 et 150 K€ sur le contrat du 1 décembre 2005

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

(3) Tuce : sur les 3,5 M€ perçus, 0,7 M€ sont perçus en 2012, 0,9 M€ en 2013, 0,9 M€ en 2014 et 1,1 M€ en 2015

Date des contrats	Intitulé	Montant total	Montants cumulés perçus au 31/12/2015	Remboursements cumulés effectués au 31/12/15(1)	Solde à rembourser au 31/12/15	Reste à percevoir au 31/12/15
Récapitulatif des aides remboursables						
30 juin 2005	Bpi France	60 000	60 000	60 000	0	0
19 juillet 2005	Bpi France	223 000	223 000	223 000	0	0
1 décembre 2005	Bpi France	500 000	500 000	200 000	300 000	0
21 février 2008	Bpi France	1 300 000	1 300 000	500 000	800 000	0
25 mai 2009	Contrat TUCE (3)	4 684 416	3 548 812	0	3 548 812	1 135 604
Total aides remboursables		6 767 416	5 631 812	983 000	4 648 812	1 135 604
Récapitulatif des subventions (TUCE)						
2009 à 2014	Contrat TUCE	2 223 100	1 890 100			333 000
Total des subventions TUCE		2 223 100	1 890 100	0	0	333 000
<b>TOTAL</b>		<b>8 990 516</b>	<b>7 521 912</b>	<b>983 000</b>	<b>4 648 812</b>	<b>1 468 604</b>

(1) : En période subséquente, la société a remboursé 200 K€ supplémentaire sur le contrat du 21 février 2008 et 150 K€ sur le contrat du 1 décembre 2005

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

## 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 1<sup>er</sup> 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 maîtrise 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 allemand vient en appui d'une force vente en direct mise en place à compter de 2015. 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 6.5.2 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](http://www.theraclion.com)) et sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers ([www.amf-france.org](http://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 en-dehors de sa filiale à 100% basée à Hong-Kong, Theraclion Asia-Pacific Ltd, créée en mars 2015.

L'activité et les résultats de Theraclion Asia-Pacific Ltd sont décrits au chapitre 7.2 du présent document de référence

## 26. GLOSSAIRE

<b>ANSM</b>	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
<b>Biopsie</b>	Prélèvement d'un fragment de tissu ou d'organe à des fins d'examen microscopique
<b>Cellule folliculaire</b>	voir <i>Thyréocyte</i>
<b>Crétinisme</b>	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
<b>Dysphonie</b>	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
<b>Echographie</b>	Technologie d'imagerie médicale employant des ultrasons
<b>Epithélial</b>	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
<b>Endocrine</b>	Se dit d'une glande sécrétant des hormones dans la circulation sanguine
<b>Epithélium</b>	Tissu mince formé de couches de cellules juxtaposées qui, notamment, recouvrent les cavités internes ou constituent les glandes
<b>Euthyroïdie</b>	Fonctionnement normal de la glande thyroïde
<b>Exérèse</b>	Opération chirurgicale visant à retirer de l'organisme un élément inutile ou nuisible à ce dernier (tumeur, par exemple)
<b>Exocrine</b>	Ce dit d'une glande sécrétant des substances dans le milieu extérieur de l'organisme : peau, tube digestif, etc.
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration. Agence fédérale qui autorise la mise sur le marché des médicaments et des dispositifs médicaux aux Etats-Unis
<b>Follicule</b>	En anatomie, formation entourant un organe et/ou sécrétant ou excréant une substance
<b>HIFU (<i>High Intensity Focused Ultrasound</i>)</b>	Technique médicale permettant de faire l'ablation thermique (destruction par la chaleur) focalisée précisément d'un tissu biologique (pathologique ou non)
<b>Histologique</b>	Adjectif qui désigne l'étude microscopique des tissus vivants
<b>Hormone thyroïdienne</b>	Hormone sécrétée par l'hypophyse dont la fonction est de stimuler le fonctionnement de la glande thyroïde

<b>Hypercalcémie</b>	Augmentation anormale du taux de calcium sérique
<b>Hyperéchogène</b>	Adjectif qui désigne, en échographie, une masse solide qui renvoie un fort écho
<b>Hypophyse</b>	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
<b>IDE (<i>Investigational Device Exemption</i>)</b>	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
<b>Incidence</b>	Nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période et pour une population déterminée
<b><i>In vitro</i></b>	Se dit d'un test réalisé en dehors d'un organisme vivant ou d'une cellule
<b><i>In vivo</i></b>	Se dit d'une recherche effectuée sur un organisme vivant
<b>IRM (Imagerie par résonance magnétique)</b>	Technologie d'imagerie médicale utilisant les propriétés de résonance magnétique nucléaire du corps humain et de ses composants
<b>Lithiase rénale</b>	Présence d'un ou plusieurs calculs dans les voies urinaires
<b>Marquage CE</b>	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...)
<b>Métabolite</b>	Substance qui se constitue à partir d'une autre substance au cours du métabolisme
<b>Métabolisme</b>	Ensemble des réactions biochimiques se produisant au sein de l'organisme
<b>Myxœdème</b>	Infiltration cutanée se caractérisant par un gonflement de la face et des membres
<b>Nécrose</b>	Mort d'une cellule ou d'un tissu organique
<b>Nécrose ischémique</b>	Nécrose de coagulation caractérisée par un arrêt de la circulation sanguine
<b>Neurolepanalgésie</b>	Méthode d'anesthésie associant un analgésique (qui agit contre la douleur) et un neuroleptique (qui a une action sédative sur le système nerveux)
<b>Œdème</b>	Rétention pathologique de liquide dans les tissus de l'organisme, en particulier dans le tissu interstitiel
<b>PMA (Pre-Market Approval)</b>	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

<b>PMN ou 510(k) (Pre-Market Notification)</b>	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)
<b>Ponction cytologique</b>	Prélèvement d'une masse ou d'un liquide pour examen afin de détecter la présence éventuelle de cellules anormales
<b>Prévalence</b>	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
<b>Punctiforme</b>	Adjectif qui signifie en forme de point
<b>Sérique</b>	Adjectif relatif au plasma ou sérum sanguin
<b>Substance colloïde</b>	Substance insoluble dans un certain milieu (eau, alcool ...) et qui s'y trouve donc dispersée en particules très fines
<b>Thyréocyte</b>	Cellule folliculaire qui a pour fonction de synthétiser et de disséminer des hormones thyroïdiennes dans le sang
<b>Thyroïdite</b>	Inflammation de la glande thyroïde
<b>Tumeur phyllode</b>	Tumeur du sein bénigne ou maligne qui est, en général, volumineuse et de croissance rapide