



Theradiag en bref

Fort de son expertise dans la distribution, le développement et la fabrication de tests de diagnostic *in vitro*, Theradiag innove et développe des tests de théranostic (alliance du traitement et du diagnostic), qui mesurent l'efficacité des biothérapies dans le traitement des maladies auto-immunes, du cancer et du SIDA. Theradiag participe ainsi au développement de la « médecine personnalisée », favorisant l'individualisation des traitements, la mesure de leur efficacité et la prévention des résistances médicamenteuses. Theradiag commercialise la gamme Lisa-Tracker, marquée CE, une solution complète de diagnostic multiparamétrique pour la prise en charge des patients atteints de maladies auto-immunes et traités par biothérapies.

Theradiag développe également de nouveaux marqueurs de diagnostic, grâce à la plateforme microARN, qui permettra d'identifier des biomarqueurs spécifiques pour orienter une thérapie et trouvera sa première application dans le traitement du SIDA. La société est basée à Marne-la-Vallée et Montpellier et compte une cinquantaine de collaborateurs.

Theradiag en chiffres

- Plus de 50 salariés
- Plus de 20 ans de savoir-faire dans le diagnostic biologique
- 7 tests sanguins de théranostic Lisa-Tracker marqués CE
- Trésorerie au 30/06/2013 : 5,4 M€
- Chiffre d'affaires au 30/06/2013 : 3,5 M€

Contacts

Siège social 4-6, bd de Beaubourg
77183 Croissy Beaubourg

Site web www.theradiag.com

Téléphone 01 64 62 10 12

Theradiag Nathalie Trépo
Relations investisseurs
ntrepo@theradiag.com

NewCap. Valentine Brouchet
theradiag@newcap.fr



Cher(e) actionnaire,

Je suis heureux de vous retrouver à l'occasion de cette deuxième lettre aux actionnaires. C'est pour moi l'opportunité de faire un bilan sur l'activité du premier semestre 2013.

Comme annoncé lors de l'introduction en bourse, nous poursuivons notre stratégie axée sur le déploiement de kits issus de la recherche de Theradiag. Les six premiers mois de l'année ont ainsi été marqués par la montée en puissance de l'activité théranostique. Nous avons obtenu différents marquages CE permettant de compléter notre gamme Lisa-Tracker ; nous avons signé un accord de partenariat avec l'Institut Régional du Cancer de Montpellier (ICM) pour la mise au point d'outils théranostics utilisant les microARN pour la détection et le suivi des patients atteints de cancers colorectaux. L'activité de diagnostic *in vitro* à forte valeur ajoutée continue également de se développer. Nous avons complété notre gamme Fidis avec un nouveau kit de diagnostic anti-CCP dans la polyarthrite rhumatoïde et, depuis, le 1^{er} juillet 2013, nous avons conclu un accord de distribution de deux nouveaux kits innovants de diagnostic moléculaire multiplexe permettant d'investiguer les causes multiples de maladies virales respiratoires et de gastroentérites infectieuses.

Il y a quelques semaines, nous avons également renforcé notre direction avec la nomination de deux experts du diagnostic et de l'industrie pharmaceutique, Philippe Lestage et le Dr Valéry Labonne qui prendront, respectivement, la direction des *Business Units* Diagnostic *in Vitro* et Théranostic. Odile Prigneau devient, pour sa part, Directrice Générale de notre filiale Prestizia afin de consolider son développement.

Dans cette deuxième lettre, nous donnons la parole au Professeur Roblin, spécialiste des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), qui présente un enjeu clé du traitement de ces maladies : les résistances aux biothérapies. Comme vous le savez, notre gamme de tests de théranostic Lisa-Tracker propose une solution innovante pour pallier cette difficulté.

Au nom de toute l'équipe de Theradiag, je vous remercie de votre confiance et vous donne rendez-vous au salon Actionaria les 22 et 23 novembre prochains.

Michel Finance
Directeur Général

Des avancées concrètes sur les axes stratégiques présentés lors de notre introduction

1 THÉRANOSTIC

- **Développement des gammes Lisa-Tracker et MicroARN**
 - ✓ 2 nouveaux kits marqués CE (Lisa-Tracker)
 - ✓ Projet CaReNA (MicroARN)
 - ✓ 3^{ème} accord en cancérologie digestive (programme miCRA)
 - ✓ Recrutement d'un VP Business Unit et d'un nouveau DG pour Prestizia

2 DIAGNOSTIC IVD

- **Renforcement sur les gammes *in-house* et la distribution de produits innovants**
 - ✓ Kit de détection marqueur CCP marqué CE
 - ✓ Distribution de deux panels infectieux : respiratoire et gastro
 - ✓ Recrutement d'un VP Business Unit

3 PARTENARIATS

- ✓ Projet CaReNA en partenariat avec Splicos et le CNRS
- ✓ Programme miCRA en partenariat avec l'Institut Régional du Cancer de Montpellier



Lisa-Tracker : l'innovation théranostique au service du monitoring des patients - l'exemple des MICI.

Le point de vue du Professeur ROBLIN, gastro-entérologue au CHU de Saint-Etienne.



Management des biothérapies dans les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

Pr Roblin, pouvez-vous nous éclairer sur ce que sont les biothérapies dans le cadre des MICI ?

Nous avons actuellement deux biothérapies à notre disposition, tant dans la maladie de Crohn (MC) que dans la rectocolite hémorragique (RCH). Le premier est l'Infliximab ou Remicade et le deuxième est l'Adalimumab ou Humira. Nous en attendons d'autres mais il faudra confirmer les études de phase III pour avoir plus d'anticorps monoclonaux, et donc plus de biothérapies dans ce domaine des maladies inflammatoires.

En quoi ces molécules ont-elles révolutionné la prise en charge des MICI ?

Elles ont apporté des éléments sur la rapidité d'action. Nous avons des taux de rémission qui sont sans doute plus élevés au cours des traitements par anti-TNF, dans les deux maladies MC et RCH d'ailleurs comme dans les formes les plus sévères. Dans la MC par exemple, l'utilisation de ces biothérapies nous permet de fermer les fistules¹, qui sont des complications extrêmement délabrantes pour ces patients, ce que quasiment aucun traitement ne proposait auparavant.

Comment suivez-vous aujourd'hui vos patients traités par anti-TNFα ?

Il y a plusieurs indicateurs dans la surveillance. D'abord, il y a une surveillance clinique pour savoir si le malade répond ou non au traitement sur les principaux symptômes qu'il présente et qu'il décrit. Le deuxième indicateur, c'est bien entendu de rechercher les effets secondaires de ces molécules. Ce sont des médicaments relativement importants qui sont sources d'infections dites opportunistes. Il ne faut donc pas oublier les effets secondaires sévères liés à ces infections. Et puis, il y a des éléments paradoxaux qui peuvent apparaître, comme des problèmes rhumatologiques ou cutanés. Sur le plan de la biologie elle-même, on va suivre les indicateurs de l'activité de la maladie notamment grâce à la CRP². Et puis, se pose la question d'en savoir plus sur les taux pharmacologiques de ces molécules qui sont maintenant parfaitement dosables et qui vont nous apporter dans la pratique clinique des indicateurs, soit sur la prédictivité de la réponse, soit sur la prédictivité d'une rechute, soit sur l'optimisation du traitement.

Y-a-t-il une différence d'immunogénicité³ parmi les anti-TNF, Infliximab, Adalimumab ?

Au début, nous pensions que oui, parce que l'Infliximab est un anticorps monoclonal chimérique qui contient une partie animale. On s'attendait donc à ce que nos malades développent des anticorps anti-Infliximab, ce qui est arrivé. Et, on pensait que l'Adalimumab qui est un anti-TNF humanisé ne générerait pas d'anticorps antimédicament. En fait, il existe des anticorps anti-Adalimumab ; les taux sont variables en fonction des études mais ils sont loin d'être négligeables puisque globalement les études rapportent entre 15 à 25% d'anticorps anti-Adalimumab. Les deux biothérapies, en terme d'apparition d'anticorps, sont donc immunogènes mais ce n'est pas un scoop puisque toute utilisation d'une molécule, comme par exemple l'insuline que l'on injecte par voie sous-cutanée, va créer

Le TNFα (Tumor Necrosis Factor ou facteur de nécrose tumorale) est une molécule présente naturellement dans l'organisme. C'est un acteur de l'inflammation et de la défense immunitaire.

L'inflammation au cours des maladies chroniques digestives, rhumatologiques ou dermatologiques peut se manifester par une rougeur (érythème), un gonflement (œdème), une douleur. Elle peut également entraîner une altération de l'organe touché (handicap fonctionnel) comme par exemple une difficulté à bouger une articulation ou des lésions des intestins.

Les anti-TNFα sont des médicaments qui bloquent l'action du TNFα. Il s'agit soit d'anticorps, soit de récepteurs dirigés contre cette molécule. Ils ont la capacité de se fixer sur lui et de bloquer le TNFα en excès. Ils permettent de diminuer l'inflammation des tissus.

des anticorps anti-insuline ; ce qui nous arrive en terme d'immunogénicité est donc attendue.

Est-il possible d'établir des profils de patients à partir du dosage de ces molécules, médicaments et anticorps anti-médicaments ?

Les données deviennent de plus en plus claires pour effectivement trouver des profils. Les patients qui répondent bien à ces anti-TNF ont des taux sériques d'anti-TNF circulant, que ce soient ceux d'Infliximab ou d'Adalimumab, nettement plus élevés que ceux qui perdent leur réponse. Il existe chez les patients qui ne répondent pas, plusieurs profils. Il y a ceux qui ne vont pas répondre aux anti-TNF et ce, quelle que soit la nature de l'anti-TNF. Ces patients ont des taux sériques d'anti-TNF dans le sang tout à fait normaux, or s'ils ne répondent pas c'est tout simplement parce que ce n'est pas la voie du TNF qui est la voie physiologique prioritaire de la maladie. Et puis il y a ceux qui ont des taux d'anticorps très élevés à un moment donné du traitement, qui vont probablement présenter une résistance au traitement.

Comment intégrez-vous ce suivi thérapeutique pharmacologique dans la pratique quotidienne ?

Il y a deux indications qui, pour moi, sont incontournables. La première, c'est le malade qui ne répond pas au traitement. Auparavant, j'aurais aveuglément augmenté la dose car il est difficile de changer de molécule sachant que, pour les MICI, seules deux molécules sont commercialement disponibles. Il est donc important de comprendre pourquoi le malade ne répond pas au traitement. S'il ne répond pas parce qu'il est résistant à un anti-TNF, il vaut mieux *switcher* vers une autre molécule. S'il ne répond pas parce qu'il a des taux importants d'anticorps, dans ces conditions un autre anti-TNF fera effet. Il est donc essentiel de comprendre pourquoi il ne répond pas au traitement, et le dosage sérique de cet anti-TNF et de ces anticorps me paraît indispensable. Le deuxième point, c'est l'orientation actuelle des traitements vers des thérapies combinées. C'est-à-dire que rapidement on se retrouve en association d'un anti-TNF et d'un immunosuppresseur qu'on ne peut pas maintenir indéfiniment. Il est intéressant dans ces situations de pouvoir proposer, à un moment donné, une désescalade thérapeutique. La problématique est qu'au moment de la désescalade, on ne peut pas savoir cliniquement parlant lequel des deux il faut arrêter. Les taux sériques vont nous permettre sans doute de faire le meilleur choix.

¹ Conduit anormal faisant communiquer une cavité ou un organe avec un autre ou avec l'extérieur de l'organisme.

² C Reactive Protein ou Protéine C Réactive, un des principaux marqueurs de l'inflammation en polyarthrite.

³ Capacité à provoquer une réaction immunitaire, à faire apparaître des anticorps.



**Theradiag sera présent
au salon Actionaria
les 22 & 23 novembre 2013**

ACTIOAARIA
LE SALON DE LA BOURSE
& DES PRODUITS FINANCIERS

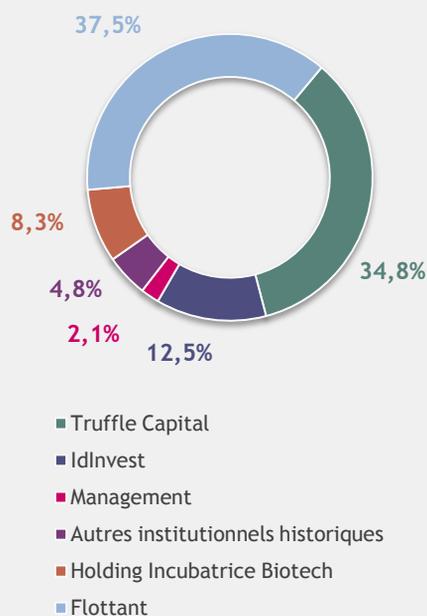
22-23 NOVEMBRE 2013 Palais des Congrès de Paris

**Objectif de cours de bourse des
sociétés de bourse couvrant
Theradiag**

DSF Markets : 6,4 € (au 2 octobre 2013)

Portzamparc : 6,2 € (au 3 octobre 2013)

Actionnariat (août 2013)



**SUIVEZ L'ACTUALITE DE THERADIAG
EN TEMPS REEL**

Si vous souhaitez recevoir les prochaines informations sur Theradiag par email, il vous suffit de nous indiquer votre **nom**, **prénom** et **adresse mail** (Theradiag s'engage à garantir l'entière confidentialité des coordonnées communiquées).

Par e-mail : theradiag@newcap.fr

Par téléphone : 01 44 71 94 94

du lundi au vendredi de 9h00 à 18h00

❖ Résultats semestriels 2013

- 3^{ème} semestre de hausse consécutive des ventes de théranostic : +142%
- Amélioration du taux de marge brute : +7 points
- Trésorerie robuste au 30 juin 2013 : 5,4 millions d'euros
- Accélération des projets de R&D dans le théranostic

En K€	30 juin 2013	30 juin 2012
Chiffre d'affaires	3 544	4 665
<i>Dont CA in house</i>	<i>1 741</i>	<i>1 704</i>
<i>Dont CA distribution</i>	<i>1 806</i>	<i>2 961</i>
Résultat d'exploitation	-747	-154
Résultat financier	-21	-76
Résultat courant avant impôt	-768	-231
Résultat exceptionnel	11	-1
Crédit d'impôt recherche	97	101
RÉSULTAT NET	-659	-130

Au 1^{er} semestre 2013, le chiffre d'affaires de Theradiag s'élève à 3,5 M€, impacté par la baisse anticipée du chiffre d'affaires *distribution* des produits à faible valeur ajoutée et partiellement compensé par l'augmentation des ventes de produits innovants de distribution et des produits *in house*. Le taux de marge brute reflète cette évolution favorable du mix produit en passant de 57% au 30 juin 2012 à 64% au 30 juin 2013, soit une hausse de 7 points. La part de l'activité à l'export s'établit pour sa part à 1,1 M€, représentant 30% du chiffre d'affaires total et restant stable par rapport au 1^{er} semestre 2012.

Les charges d'exploitation ont diminué de 11%, s'établissant à 4,7 M€ contre 5,2 M€ en juin 2012.

La R&D continue de bénéficier d'une politique soutenue d'investissements dont le montant s'élève à 0,2 M€ au 1^{er} semestre 2013 et à 0,5 M€ en intégrant Prestizia, filiale à 100% de Theradiag.

La perte nette pour les six premiers mois de 2013 s'établit en conséquence à -0,7 M€ contre -0,1 M€ au 1^{er} semestre 2012, après prise en compte du produit d'impôt de 0,1 M€ lié au Crédit d'Impôt Recherche (CIR).

Au 30 juin 2013, Theradiag bénéficie d'une situation financière saine avec une trésorerie disponible de 5,4 M€.

❖ Theradiag et la Bourse (données au 30 septembre 2013)

- Libellé : **THERADIAG**
- Mnémonique : **ALTER**
- Code ISIN : **FR0004197747**
- Marché : **NYSE Alternext Paris**
- Nombre d'actions : **4 191 679**
- Cap. Boursière : **16,7 M€**

