



## LETTRE AUX ACTIONNAIRES

N° 3 – Mars 2014



**Cher(e) actionnaire,**

L'année 2013 a été marquée par la montée en puissance de l'activité théranostique. Outre le renforcement de ses équipes, la participation à des congrès scientifiques et symposium, Theradiag a obtenu de nouveaux marquages CE et a conclu de nouveaux partenariats et projets de recherche.

Les ventes des produits de la gamme théranostique Lisa-Tracker et des tests de biologie moléculaire ont connu une forte croissance avec des ventes qui ont été multipliées par 3 sur l'année. Ces très bons résultats permettent une nette amélioration de notre marge brute et conforte notre positionnement stratégique sur les produits issus de notre recherche interne ou de haute technologie.

Nous nous appuyons sur les avancées réalisées en 2013 pour mettre de nouveaux kits de théranostic en oncologie sur le marché dans les prochains mois, et signer de nouveaux accords de partenariat nous permettant de développer notre technologie microARN, d'ouvrir de nouveaux marchés à l'export et de multiplier les ventes de nos kits diagnostics et théranostics.

**Michel Finance**  
Directeur Général

SALARIÉS	SAVOIR-FAIRE	TESTS SANGUINS	TRÉSORERIE	CHIFFRE D'AFFAIRES
Plus de <b>60</b> salariés	Plus de <b>20 ans</b> de savoir-faire dans le diagnostic biologique	<b>7</b> tests sanguins de théranostic Lisa-Tracker marqués CE	<b>4 M€</b> Trésorerie (31/12/2013)	<b>6,8 M€</b> Chiffre d'affaires (31/12/2013)

### ❖ Des avancées concrètes en 2013-2014 sur les axes stratégiques présentés à l'IPO

#### THÉRANOSTIC

##### Développement des gammes Lisa-Tracker et MicroARN

- ✓ 2 nouveaux kits marqués CE (Lisa-Tracker)
- ✓ Projet CaReNA (MicroARN)
- ✓ Accord en oncologie digestive (programme miCRA)
- ✓ Recrutement d'un VP Business Unit et d'un nouveau DG pour Prestizia
- ✓ Mise en place d'un Comité d'experts international HIV
- ✓ Symposium Lisa Tracker avec experts gastro-entérologues
- ✓ Signature de 2 accords supplémentaires avec le CNRS en miRNA/lncRNA
- ✓ Congrès ECCO : nouvelle validation scientifique du monitoring des biothérapies

#### 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

#### PARTENARIATS

##### Signature de partenariats de recherche et de développement commercial

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



## MicroARN : un nouvel axe de recherche prometteur sur lequel Theradiag est en pointe

### Theradiag est aujourd'hui le seul industriel français à détenir une plateforme diagnostique et théranostique basée sur les microARN



**Interview du Dr. Charles Lecellier,  
Chercheur à l'Institut de  
Génétique Moléculaire de  
Montpellier-CNRS UMR5535**

#### En quelques mots, pouvez-vous nous définir ce que sont les microARN et nous présenter leur intérêt ?

Les microARN sont, comme leur nom l'indique, de très petits ARN1 que l'on retrouve dans la majorité des organismes qui régulent l'expression des gènes en ajustant la production des protéines en réponse à de nombreux stimuli (hormones, virus, bactéries, molécules pharmacologiques...). Notre génome contient environ 2000 gènes de microARN et chaque stimulus provoque l'expression d'une combinaison spécifique de ces gènes. Il est donc possible de mesurer l'exposition de nos cellules à ces différents stimuli en mesurant l'expression des microARN. Par ailleurs, les microARN ont la particularité d'être extrêmement stables (ce qui n'est pas le cas de la plupart de nos ARN), facilement détectables, et d'être présents dans la plupart de nos fluides biologiques (sang, salive, urine, lait maternel...). Ces 3 raisons font que les microARN sont de plus en plus considérés comme des biomarqueurs non invasifs de choix dans le domaine du diagnostic/prognostic.

#### Ce domaine de recherche semble susciter un intérêt croissant de la communauté scientifique ?

A l'origine de l'intérêt pour les microARN se trouve la découverte d'un phénomène biologique appelé l'interférence par ARN (RNAi en anglais), dans lequel la régulation de l'ARN (codant des protéines) est faite par de petits ARN (ici les microARN). La mise en lumière des mécanismes moléculaires responsables de ce phénomène a été récompensée par le prix Nobel de Médecine en 2006. Depuis, l'intérêt de la communauté scientifique pour le RNAi et les microARN est sans précédent dans l'histoire de la biologie : le nombre de publications sur les microARN, depuis leur découverte dans les années 2000, suit une courbe exponentielle. La découverte des microARN a en effet bouleversé la vision linéaire de l'expression de notre génome enseignée depuis 50 ans en la recentrant sur l'importance de l'ARN. La découverte du RNAi et des microARN a donc permis un changement de paradigme en biologie moléculaire et ouvert de nouveaux champs d'études. Par exemple, dans le cas des maladies comme le VIH, l'essentiel des interactions entre le virus et nos cellules était étudié à l'échelle des protéines. Or, il est aujourd'hui démontré que les virus, qui sont des parasites obligatoires de nos cellules, exploitent aussi cette part non codante de notre génome, y compris les microARN. L'étude des relations virus (en particulier VIH) et de la part non codante du génome constitue la base de nos travaux de recherche.

#### En quoi consistent les travaux de Theradiag dans ce domaine ?

Les travaux de Theradiag dans le domaine du VIH/SIDA exploitent une découverte de notre équipe CNRS, réalisée en collaboration avec Valérie Courgnaud (IGMM), Diane Descamps (Hôpital Bichât) et Laurent Vallar (CRP-Santé, Luxembourg), qui indique que certaines modulations du répertoire de microARN cellulaires par le VIH sont directement liées au mode d'entrée du virus dans nos cellules. En effet, pour infecter nos cellules, les virus disposent d'une clé (une protéine virale) qui fonctionne avec une serrure (très souvent des protéines) présente à la surface des cellules cibles.

Le VIH dispose principalement de 2 moyens d'entrée dans nos cellules (2 clés) : soit en utilisant les protéines CD4 et CCR5 (virus à tropisme R5) soit les protéines CD4 et CXCR4 (virus à tropisme X4). Or, de nouvelles molécules pharmacologiques sont aujourd'hui à l'étude ayant pour but de bloquer l'entrée par la protéine CCR5, comme le Maraviroc par exemple. Le problème de ce type de traitement est qu'il risque de favoriser l'utilisation par le virus de la serrure CXCR4 ce qui s'accompagne d'une aggravation des symptômes donc d'un mauvais pronostic pour le patient. Il est donc essentiel de vérifier l'absence de souches virales capables d'utiliser la protéine CXCR4 (virus X4) avant la prescription de ce type de traitement. C'est dans ce but que Theradiag développe un kit de diagnostic du tropisme VIH, en étudiant les modulations de microARN dans les cellules du sang des patients infectés par le VIH. L'idée est de caractériser une combinaison de microARN capable de déterminer la présence de virus X4. Les tests de tropisme actuellement utilisés en clinique se focalisent sur le virus. L'originalité de ce test, par rapport aux tests de tropisme VIH actuels, est qu'il permettra de détecter les modulations cellulaires du patient, et non du virus. Ceci assure une détection plus sensible, notamment lorsque le patient présente une charge virale indétectable.

Notre équipe s'intéresse également à d'autres types d'ARN non codants (notamment ARN longs non codants ou lncRNA en anglais) et un nouveau contrat de collaboration a été signé entre Prestizia et l'IGMM avec pour but l'amélioration des tests fondés sur les microARN circulants grâce aux lncRNA.

#### Plus concrètement, quelles avancées/révolutions permettront ces recherches ?

Ces recherches exploitent les découvertes les plus récentes en matière de génomique et permettront le développement de nouveaux tests diagnostiques voire pronostiques de nombreuses pathologies. L'expression des microARN étant également sensible aux composés pharmacologiques, elles permettront également l'émergence de nouveaux tests capables d'assurer le monitoring des traitements.

Notes: (1) L'acide ribonucléique (ARN) est une molécule biologique présente dans pratiquement tous les organismes vivants. Les cellules vivantes utilisent en particulier l'ARN comme un support intermédiaire des gènes pour fabriquer les protéines dont elles ont besoin. (2) Découverte par Andrew Fire et Craig Mello

#### Sélection de publications scientifiques récentes sur les MicroARN

*Noninvasive Micromarkers*, Saikumar J et al.  
Clinical Chemistry, 2014 Jan

*RNA viruses can hijack vertebrate microRNAs to suppress innate immunity*, Trobaugh et al. Nature. 2014 Feb

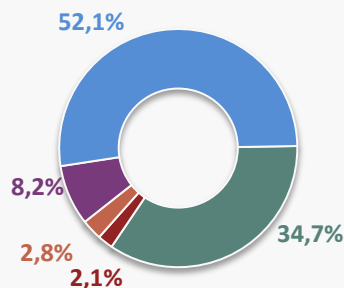
*The role of microRNA in inflammation and autoimmunity*, Singh RP et al. Autoimmunity Reviews, 2013 Oct

*Impact of microRNAs on the understanding and treatment of rheumatoid arthritis*, Ammari et al. Current Opinion in Rheumatology, 2013 Mar



## Actionnariat

(au 28 février 2014)

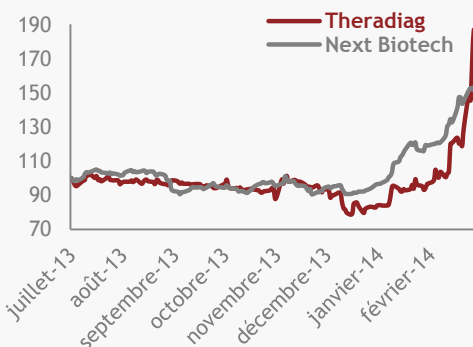


■ Truffle Capital  
■ Innovation capital  
■ Flottant  
■ Management  
■ Holding Incubatrice Biotech

## Theradiag et la Bourse

(au 28 février 2014)

- Libellé : **THERADIAG**
- Mnémonique : **ALTER**
- Code ISIN : **FR0004197747**
- Marché : **NYSE Alternext Paris**
- Nombre d'actions : **4 196 076**
- Cap. Boursière : **30 M€**



## Objectif de cours de bourse

(sociétés de bourse couvrant Theradiag)

- DSF Markets : **6,4 €** (au 13 fév. 2014)
- Portzamparc : **6,2 €** (au 13 fév. 2014)

## Contacts

<b>Siège social</b>	4-6, bd de Beaubourg 77183 Croissy Beaubourg
<b>Site web</b>	<a href="http://www.theradiag.com">www.theradiag.com</a>
<b>Téléphone</b>	01 64 62 10 12
<b>Theradiag</b>	Nathalie Trépo Relations investisseurs ntrepo@theradiag.com
<b>NewCap.</b>	Valentine Brouchet theradiag@newcap.fr

## ❖ Résultats annuels 2013

- Forte progression des ventes des produits Lisa-Tracker et des tests de biologie moléculaire : + 247% par rapport à 2012
- Progression des ventes de produits in house : + 6%
- Nette amélioration du taux de marge brute : + 5,9 points
- 32% du CA réalisé à l'export
- Trésorerie solide : 4 millions d'euros

En K€	31 décembre 2013	31 décembre 2012
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>6 760</b>	<b>8 253</b>
<i>Dont CA in house</i>	3 464	3 268
<i>Dont CA distribution</i>	3 296	4 985
<b>Résultat d'exploitation</b>	<b>-1 974</b>	<b>-979</b>
<b>Résultat financier</b>	<b>-35</b>	<b>-104</b>
<b>Résultat courant avant impôt</b>	<b>-2 009</b>	<b>-1 083</b>
<b>Résultat exceptionnel</b>	<b>-65</b>	<b>-67</b>
<b>RÉSULTAT NET</b>	<b>-1 914</b>	<b>-972</b>

Theradiag a réalisé un chiffre d'affaires annuel 2013 de 6,8 M€, en recul de 18%, lié à l'activité de distribution en IVD non-propritaire qui, comme programmé, continue de décroître. L'activité in house et distribution de produits à forte valeur ajoutée constituent aujourd'hui les facteurs de croissance principaux de la société, et devraient permettre à terme le retour à l'équilibre.

La société a ainsi enregistré une progression de son activité in house de 6%, soit un chiffre d'affaires de 3,46 M€ contre 3,27 M€ l'année passée. Cette hausse est soutenue par les produits Lisa-Tracker, dont les ventes ont été multipliées par 3 et atteignent 0,4 M€. Les ventes de tests de biologie moléculaire (notamment de la gamme Amplide X) ont également été multipliées par plus de 3, à 0,34 M€.

Pour la première fois depuis ce repositionnement stratégique, les ventes de produits issus de la R&D de Theradiag (*CA in house*) représentent plus de la moitié du chiffre d'affaires 51% contre 49% pour les ventes réalisées dans le cadre de contrats de distribution (*CA distribution*).

Le taux de marge brute ressort en conséquence en nette amélioration, à 63,5% en 2013 contre 57,6% en 2012, soit une hausse de 5,9 points du fait de l'évolution favorable du mix produit en faveur des produits in house. En 2013, Theradiag a poursuivi son déploiement à l'international. L'export représente 32% du chiffre d'affaires total de la société, contre 29% en 2012.

Les dépenses de R&D, pour leur part, ressortent à 1,23 million d'euros à fin 2013, soit 18% du chiffre d'affaires, en intégrant Prestizia.

Le résultat net de la société s'élève à -1,91 M€ à fin décembre 2013 contre -0,97 M€ en 2012, après prise en compte du produit d'impôt de Crédit d'Impôt Recherche (CIR) de 0,16 M€. Le résultat net de Prestizia est de -471K€.

Au 31 décembre 2013, Theradiag disposait d'un niveau de trésorerie solide de 4 M€ contre 5,4 M€ au 30 juin 2013.

## SUIVEZ L'ACTUALITE DE THERADIAG EN TEMPS REEL

Pour 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](mailto:theradiag@newcap.fr)

Par téléphone : 01 44 71 94 94  
du lundi au vendredi de 9h00 à 18h00