



Société anonyme au capital de 545.908,75 Euros
Siège social : 63-65 boulevard Masséna – 75013 Paris
414 488 171 RCS Paris

DOCUMENT DE RÉFÉRENCE



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de référence le 1^{er} août 2011 sous le n° R.11-049. 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'AMF. 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'AMF 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'AMF des éléments comptables et financiers présentés.

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

Cette version du 25 août 2011 annule et remplace celle mise en ligne le 2 août 2011. Les corrections de forme apportées par rapport à la version initiale sont présentées dans la note préliminaire à la page suivante.

NOTE PRELIMINAIRE

Les corrections de forme apportées par rapport à la version initiale du document de référence mis en ligne le 2 août 2011 sont les suivantes :

- insertion du terme « Etats-Unis » en lieu et place du terme « France » aux pages 10, 14, 15, 16, 19, 20, 24, 25, 27, 33, 38, 40, 41, 43, 46, 47, 49, 50, 54, 55, 61 et 63 ;
- insertion du terme « au-delà » en lieu et place du terme « France » aux pages 24, 28 et 46 ;
- insertion du terme « c'est-à-dire » en lieu et place du terme « France » à page 39.

Ces corrections sont indiquées au moyen d'un astérisque dans le présent document de référence.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1 –	PERSONNES RESPONSABLES	4
1.1	Responsable du document de référence	4
1.2	Attestation de la personne responsable du document de référence.....	4
CHAPITRE 2 –	CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES.....	5
2.1	Commissaires aux comptes.....	5
2.2	Contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écarté ou n’ayant pas été renouvelés.....	5
2.3	Tableau des honoraires des commissaires aux comptes au titre des exercices 2009 et 2010	6
CHAPITRE 3 –	INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES	7
3.1	Éléments de comptes de résultat.....	7
3.2	Éléments de bilan consolidés.....	7
3.3	Éléments de variation des flux de trésorerie	8
CHAPITRE 4 –	FACTEURS DE RISQUES	9
4.1	Risques liés à l’activité de la Société.....	9
4.2	Risques liés à la propriété intellectuelle	14
4.3	Risques industriels et liés à l’environnement.....	16
4.4	Risques financiers.....	17
4.5	Assurance et couverture des risques	19
CHAPITRE 5 –	INFORMATIONS CONCERNANT L’ÉMETTEUR.....	20
5.1	Histoire et évolution de la Société	20
5.2	Investissements.....	22
CHAPITRE 6 –	RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L’ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ	24
6.1	Présentation générale de l’activité d’Exonhit	24
6.2	La médecine personnalisée	26
6.3	Le diagnostic moléculaire.....	27
6.4	La stratégie de la Société	28
6.5	Plateforme technologique	29
6.6	Les produits d’Exonhit	32
6.7	Aspects réglementaires	49
6.8	Remboursement des produits de diagnostic.....	52
6.9	La concurrence dans le domaine du diagnostic	53
CHAPITRE 7 –	ORGANIGRAMME	54
7.1	Description du groupe	54
7.2	Principale filiale de l’émetteur.....	54
CHAPITRE 8 –	PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS	55
8.1	Propriétés immobilières louées.....	55
8.2	Question environnementale	55
CHAPITRE 9 –	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT	56
9.1	Examen de la situation financière de l’exercice clos le 31 décembre 2010.....	56
9.2	Évolution prévisible et perspectives	58
CHAPITRE 10 –	TRÉSORERIE ET CAPITAUX PROPRES.....	59
10.1	Liquidités et ressources en capital	59
CHAPITRE 11 –	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	61
11.1	Recherche et développement	61
11.2	Propriété intellectuelle	62
CHAPITRE 12 –	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES.....	64

CHAPITRE 13 –	PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DE BÉNÉFICES	65
CHAPITRE 14 –	ORGANES D’ADMINISTRATION DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE	66
14.1	Informations générales relatives aux membres du Directoire.....	66
14.2	Informations générales relatives aux membres du Conseil de surveillance.....	69
14.3	Déclarations concernant les organes de direction et de surveillance	73
14.4	Conflits d’intérêts au niveau des organes d’administration, de direction et de direction générale	74
CHAPITRE 15 –	RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES.....	76
15.1	Rémunérations et avantages en nature attribués pour le dernier exercice clos aux dirigeants. 76	
15.2	Participation au capital des mandataires sociaux.....	81
15.3	Informations sur les opérations conclues avec les mandataires sociaux et avec les principaux actionnaires de la Société.....	81
15.4	Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des membres des mandataires sociaux....	81
CHAPITRE 16 –	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D’ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	82
16.1	Direction de la Société.....	82
16.2	Contrats entre les mandataires sociaux et la Société	82
16.3	Comités spécialisés.....	82
16.4	Gouvernement d’entreprise	84
CHAPITRE 17 –	SALARIÉS.....	85
17.1	Effectifs et ressources humaines.....	85
17.2	Options de souscription d’actions et actions gratuites	85
17.3	Intéressement des salariés.....	85
CHAPITRE 18 –	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	87
18.1	Répartition du capital et des droits de vote.....	87
18.2	Notifications de franchissement de seuil	87
18.3	Pacte d’actionnaires et actions de concert	88
18.4	Personnes physiques ou morales détenant le contrôle de la Société.....	88
18.5	Nantissements d’actions de la Société.....	88
CHAPITRE 19 –	OPERATIONS AVEC LES APPARENTES	89
CHAPITRE 20 –	INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L’ÉMETTEUR.....	91
20.1	Informations financières historiques.....	92
20.2	Date des dernières informations financières	168
20.3	Politique de distribution des dividendes	168
20.4	Procédures judiciaires et d’arbitrage.....	168
20.5	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	168
CHAPITRE 21 –	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	169
21.1	Capital social	169
21.2	Acte constitutif et statuts	182
CHAPITRE 22 –	CONTRATS IMPORTANTS.....	189
CHAPITRE 23 –	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D’EXPERTS ET DECLARATIONS D’INTERETS	191
CHAPITRE 24 –	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC.....	192
CHAPITRE 25 –	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	193
GLOSSAIRE	194

CHAPITRE 1 – PERSONNES RESPONSABLES

1.1 Responsable du document de référence

D^f Loïc MAUREL
Président du Directoire

1.2 Attestation de la personne responsable du document de référence

« J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document de référence sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes donnés dans le présent document de référence.

Les informations financières historiques présentées dans le document de référence ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant en section 20.1 du présent document de référence. Le rapport sur les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2010 ne contient ni réserve, ni observation. »

D^f Loïc MAUREL
Président du Directoire

CHAPITRE 2 – CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

2.1 Commissaires aux comptes

2.1.1 Commissaires aux comptes titulaires

- Ernst & Young Audit

Représenté par Jean-Yves Jégourel
Tour Ernst & Young
Faubourg de l'Arche
92037 Paris – la Défense Cedex

Nommé dans les premiers statuts du 15 octobre 1997, et renouvelé lors de l'assemblée générale ordinaire du 24 avril 2009 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer en 2015 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

- Audit et Diagnostic

Représenté par Olivier Maurin
14 Rue Clapeyron
75008 PARIS

Nommé lors de l'assemblée générale mixte du 21 juillet 2004 pour une durée de six exercices, et renouvelé lors de l'assemblée générale mixte du 10 mai 2010 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

2.1.2 Commissaires aux comptes suppléants

- Bruno Perrin

Tour Ernst & Young
Faubourg de l'Arche
92037 Paris – la Défense Cedex

Nommé dans les premiers statuts du 15 octobre 1997, et renouvelé lors de l'assemblée générale ordinaire du 24 avril 2009 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer en 2015 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

- Philippe Millan

Villa H.G. Riquetti
75015 PARIS
Suppléant d'Audit et Diagnostic

Nommé lors de l'assemblée générale mixte du 21 juillet 2004 pour une durée de six exercices, et renouvelé lors de l'assemblée générale mixte du 10 mai 2010 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

2.2 Contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écarté ou n'ayant pas été renouvelés

Néant.

2.3 Tableau des honoraires des commissaires aux comptes au titre des exercices 2009 et 2010

Montant HT en milliers d'euros	2009		2010	
	Ernst and Young	A&D	Ernst and Young	A&D
Audit				
Commissariat aux comptes, certification et examen des comptes annuels et consolidés				
- Exonhit SA	46	28	48	28
- Filiale intégrée globalement (Exonhit INC)	46		46	
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes				
- Exonhit SA (*)	103	10	90	10
- Filiale intégrée globalement (Exonhit INC)				
Sous Total	195	38	184	38
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement				
Juridique, fiscal, social				
Autres				
Sous Total				
Total	195	38	184	38

(*) Les prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes correspondent aux travaux réalisés dans le cadre de la revue limitée des comptes semestriels, de l'augmentation de capital sur 2009, ainsi que des travaux réalisés dans le cadre de projet d'acquisition de sociétés.

CHAPITRE 3 – INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

Le tableau ci-dessous présente un résumé des résultats financiers des comptes audités au titre des exercices 2008, 2009 et 2010. Ces comptes ont été préparés en conformité avec les principes comptables généralement admis en France.

Ces données doivent être lues en conjonction avec le chapitre 20 ci-après et avec les comptes audités et les notes annexes qui s'y rattachent.

3.1 Éléments de comptes de résultat

Eléments de comptes de résultat consolidés	31 décembre (audité)		
	2008	2009	2010
	(en milliers d'Euros)		
Produits de recherche et développement	4.211	4.844	8.077
<i>Dont produits récurrents</i>	4.211	4.844	5.091
<i>Dont produits non récurrents</i>	-	-	2.986 ¹
Autres produits	-	48	94
Subventions de recherche et développement	9	-	297
Total des produits	4.219	4.892	8.418
Dépenses de recherche et développement	(9.878)	(8.984)	(8.480)
<i>Dont charges récurrentes</i>	(9.740)	(8.909)	(7.370)
<i>Dont charges non récurrentes</i>	(138)	(75)	(1.110) ²
Frais marketing et commerciaux	(1.144)	(1.239)	(1.334)
Frais généraux et administratifs	(4.592)	(4.329)	(5.578)
Total des dépenses opérationnelles	(15.614)	(14.552)	(15.392)
Résultat opérationnel	(11.394)	(9.659)	(6.974)
Produits (frais) financiers (net)	363	413	(1.959)
Gain (perte) de change	16	(70)	(144)
Résultat avant impôt	(11.015)	(9.317)	(9.077)
Produits d'impôts	2.089	1.616	1.329
Résultat net	(8.925)	(7.701)	(7.748)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	26.780.441	28.135.020	33.082.489
Résultat net de base par action (en Euro)	(0,33)	(0,27)	(0,23)
Résultat net dilué par action (en Euro)	(0,33)	(0,27)	(0,23)

¹ Paiement initial de la part d'Allergan.

² Honoraires versés dans le cadre de la signature de l'accord d'acquisition de RedPath Integrated Inc.

3.2 Éléments de bilan consolidés

Eléments de bilans consolidés	31 décembre (audité)		
	2008	2009	2010
	(en milliers d'Euros)		
<i>Eléments d'actif</i>			
Disponibilités et valeurs mobilières de placement	21.049	30.245	25.607
Total de l'actif	29.847	36.549	31.261
<i>Eléments de passif</i>			

Total dettes à court terme	5.689	4.024	3.999
Total dettes à long terme (part à plus d'un an)	453	200	15
Obligations convertibles	13.522	6.522	6.522
Provision pour remboursement des obligations convertibles	-	-	1.254
Total des capitaux propres	9.739	25.458	19.191

3.3 Éléments de variation des flux de trésorerie

Éléments de tableau de variation des flux de trésoreries	31 décembre (audité)		
	2008	2009	2010
	(en milliers d'€uros)		
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(9.618)	(6.706)	(5.803)
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(1.177)	(343)	(135)
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	219	16.333	1.109

CHAPITRE 4 – FACTEURS DE RISQUES

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

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

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

4.1 Risques liés à l'activité de la Société

4.1.1 Risques liés aux produits

La Société pourrait ne pas pouvoir démontrer l'efficacité de ses molécules et leur bonne tolérance chez les patients.

Les molécules de la Société sont actuellement à différents stades précliniques et cliniques de développement. Elles pourraient ne jamais se révéler efficaces chez l'homme. Le développement clinique est un processus long, coûteux et incertain qui est souvent sujet à des retards.

Après avoir démontré la bonne tolérance d'EHT 0202 chez le volontaire sain, la Société a mené une étude clinique de phase Iia de l'EHT 0202 chez des malades souffrant de la maladie d'Alzheimer en France. Bien que cette étude ait montré une bonne tolérance du produit et révélé des signaux préliminaires d'une efficacité éventuelle contre la maladie, EHT 0202 pourrait ne pas améliorer de façon significative les capacités cognitives chez ces patients dans des études confirmatoires ultérieures et son développement pourrait de ce fait être arrêté prématurément. De plus, les données précliniques ainsi que les résultats des études cliniques de phase I et IIa pourraient se révéler insuffisants pour permettre à la Société de trouver un partenaire susceptible d'acquérir une licence de l'EHT 0202 afin d'en poursuivre le développement.

Tout test préclinique ou toute étude clinique d'un produit pharmaceutique doit être mené en conformité avec les nombreuses exigences des autorités réglementaires. Les premières phases des essais cliniques sont menées sur des groupes de patients plus restreints que dans les derniers stades de ces essais. L'analyse des résultats intermédiaires d'une étude n'est pas nécessairement une source fiable permettant de prédire le résultat final de l'étude. La finalisation des essais cliniques pour les produits candidats peut prendre plusieurs années et les échecs peuvent intervenir à chaque stade du développement car les produits candidats peuvent se révéler toxiques, inefficaces, moins efficaces et avec des effets secondaires plus importants que les produits concurrents.

Des résultats des études précliniques ou cliniques négatifs ou non concluants, ou des effets médicaux indésirables survenant au cours des essais cliniques pourraient amener la Société à recommencer ces études ou à arrêter le développement des produits concernés, sur sa propre initiative, sur recommandations d'experts, de comités d'éthique ou à la demande des autorités réglementaires.

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

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

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

Afin de pouvoir commercialiser ses produits à des fins de diagnostic clinique, la Société doit en obtenir le marquage CE pour l'Europe, l'accord de la FDA aux Etats-Unis* et celui des autorités réglementaires compétentes dans les autres pays. Aux Etats-Unis*, la commercialisation peut également être effectuée dans le cadre d'un « Laboratory Developed Test » (LDT) qui ne nécessite pas d'accord de la FDA mais impose que le laboratoire pratiquant le test ait été certifié selon la norme CLIA (voir chapitre 6.7.2 du présent document de référence).

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

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

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

Malgré l'obtention d'autorisations de mise sur le marché, les nouveaux tests de diagnostic de la Société pourraient ne pas être acceptés par les patients, médecins et autres professionnels de la santé. Une telle acceptation par le marché ainsi que la rapidité avec laquelle les volumes de ventes de la Société se développeront, dépendront en particulier de la valeur médicale ajoutée de ses tests de diagnostic, de leurs performances en termes de sensibilité et de spécificité, de leur sécurité, de leur rentabilité, de leur facilité d'utilisation, de leur statut réglementaire, de leur niveau de remboursement, de leur aspect non invasif, de la simplicité de manipulation et d'expédition des échantillons, ainsi que des autres avantages qu'ils présenteront par rapport aux autres tests disponibles. Si la Société ne parvenait pas à faire accepter par le marché ses produits et à en démontrer les avantages, sa capacité à générer un chiffre d'affaires important et à atteindre une rentabilité pérenne serait considérablement diminuée.

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

Les résultats des études cliniques complémentaires que la Société envisage de réaliser sur son test AclarusDx® pourraient ne pas être satisfaisants, ne pas permettre de renforcer l'état des connaissances sur le test et en démontrer l'utilité clinique ou la valeur ajoutée médico-économique.

La Société envisage de conduire des études cliniques complémentaires sur son test AclarusDx® (anciennement EHT Dx21). Les résultats de ces études pourraient avoir un impact significatif sur la poursuite du développement et la commercialisation du test. Lors de son introduction, un test ne se substitue pas aux tests et examens médicaux existants. La place d'un tel test, en complément ou en substitution de certains examens, est généralement déterminée au cours d'études cliniques complémentaires qui permettent également d'en évaluer la valeur ajoutée médico-économique souvent nécessaire pour obtenir un remboursement. Les résultats de ces études pourraient ne pas permettre de définir une place du test correspondant aux besoins des cliniciens, ou d'en démontrer le bilan économique favorable. Avec de tels résultats, le test pourrait ne pas obtenir de remboursement, en particulier dans les pays européens, et voir ses ventes stagner à un faible niveau, voire ne pas pouvoir être vendu.

4.1.2 Risques liés aux partenariats et prestataires de service

Une part non négligeable de la stratégie de la Société repose sur la signature de partenariats avec des tiers pour le développement et la commercialisation de ses produits et molécules. La Société pourrait ne pas réussir à nouer ou à maintenir de tels partenariats.

La société pourrait ne pas remplir son objectif de licencier EHT 0202 à une société pouvant le faire évaluer en Phase Iib.

La signature de partenariats et de collaborations avec des sociétés commerciales ou des institutions académiques pour la recherche, le développement ou la commercialisation de produits candidats fait partie intégrante de la stratégie de la Société. Ces partenariats pourraient inclure des accords de co-développement ou de co-commercialisation aux termes desquels la Société participera au développement et au marketing en échange de redevances. La concurrence pour nouer de tels partenariats est forte. Les accords de partenariats sont complexes à négocier et leur conclusion nécessite beaucoup de temps. Même si les essais cliniques sont satisfaisants, les produits ou molécules de la Société seront conditionnés à la signature de partenariats commerciaux et aux autres risques décrits par ailleurs dans cette section. La Société pourrait ne pas réussir à nouer de nouveaux partenariats ou accords de collaboration. Les conditions et termes de ces partenariats ou collaborations pourraient être défavorables. De plus, ces partenariats ou collaborations pourraient se solder par un échec. La Société pourrait également ne pas conserver ses partenariats actuels. A la date d'établissement du présent document de référence, la Société a conclu un certain nombre de partenariats, dont ceux avec Allergan, bioMérieux et l'IGR (pour plus de détails sur ces partenariats, voir les chapitres 6.6.3.1 et 6.6.3.2 du présent document de référence).

La réussite des collaborations et partenariats dépendra très fortement des efforts et de l'activité des partenaires de la Société. Or ces partenaires auront une très grande latitude de décision quant aux efforts et aux ressources qu'ils comptent y allouer. Les risques associés à de tels accords sont notamment :

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

- les partenaires de la Société peuvent changer leurs priorités dans le domaine de leur recherche et développement. Historiquement, les sociétés pharmaceutiques et de biotechnologies ont souvent effectué des changements stratégiques à la suite d'opérations de fusion et d'acquisition, nombreuses ces dernières années. Les chances pour les produits de la Société d'atteindre tout leur potentiel pourraient être restreintes par la décision prise par certains partenaires de limiter les ressources allouées à de tels programmes ; et
- un changement de contrôle de la Société pourrait être perçu comme une clause de non respect des accords souscrits et nuire au développement de la société. En outre, certains contrats, tels que l'avenant au contrat de collaboration conclu avec Allergan (voir la section la section 6.6.3.1 du présent document de référence), prévoient expressément la faculté pour Allergan de dénoncer l'accord si un actionnaire venait à acquérir plus de 50% des droits de vote de la Société ou acquerrait la possibilité de diriger l'action de la Société.

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

La Société s'est appuyée sur plusieurs centres cliniques et a également eu recours à différents prestataires de services pour mener les essais cliniques avec l'EHT 0202. Elle souhaite procéder ainsi pour les autres produits. La Société est très dépendante de ces chercheurs/investigateurs et prestataires extérieurs pour la bonne exécution de ses essais cliniques. Malgré sa responsabilité en termes de supervision des différents acteurs et notamment des sociétés prestataires dont le choix est basé sur leur expertise et leur capacité à mener à bien le projet, la Société doit s'assurer que chaque essai clinique est effectivement mené en accord avec les protocoles spécifiquement définis pour chaque étude en conformité avec la législation. Certaines de ces sociétés extérieures pourraient ne pas accomplir leurs tâches dans les délais fixés ou ne pas mener les essais cliniques en conformité avec les contraintes légales, réglementaires et éthiques en vigueur ou les protocoles définis. Tout manquement de la part de ces sociétés à leurs obligations pourrait entraîner des retards, avoir un impact sur la qualité des données recueillies et sur la fiabilité des analyses qui en résultent, ce qui pourrait ainsi entraîner une mise en cause de la responsabilité ou de l'image de la Société, ou mettre en péril le développement de ses produits.

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

La Société a passé des accords avec deux sociétés, Agilent Technologies, Inc. Et Affymetrix, Inc., pour la fabrication des biopuces à ADN utilisées dans le cadre de ses produits de diagnostic et de ses collaborations. La Société a également passé un accord avec la société Becton-Dickinson pour la fourniture de tubes de prélèvement nécessaires pour commercialiser AclarusDx®. Ces sociétés extérieures pourraient ne pas rendre leurs services dans les délais fixés et ne pas fournir les biopuces ou les tubes en conformité avec les protocoles définis. Tout manquement de la part de ces sociétés à leurs obligations pourrait entraîner des retards, et également entraîner une mise en cause de la responsabilité, affaiblir l'image de la Société ou mettre en péril le développement ou la commercialisation de ses produits.

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

4.1.3 Risques liés à l'évolution des systèmes de santé

L'environnement de la prise en charge de la Maladie d'Alzheimer pourrait changer radicalement et créer une situation nouvelle dans laquelle l'intérêt de renforcer le diagnostic de cette maladie pourrait être moins d'actualité.

Depuis de nombreuses années, la maladie d'Alzheimer fait l'objet d'une attention particulière de la part d'un certain nombre de gouvernements, en particulier en France à travers la création des Consultations mémoire en 1995 puis la mise en place de trois plans Alzheimer successifs. En dépit de cette attention, la prise en charge de cette maladie pourrait être remise en cause. Les traitements thérapeutiques actuels ayant une efficacité limitée, leur prise en charge fait fréquemment l'objet de revues. Les conclusions de ces revues peuvent être contradictoires d'un pays à l'autre, ou changer au cours du temps dans un même pays. A l'issue de ces revues, le remboursement des médicaments pourrait être remis en cause, et la prise en charge de la maladie d'Alzheimer pourrait être réduite de façon significative. Un tel changement pourrait avoir un impact majeur sur la commercialisation et l'adoption du test AclarusDx®.

4.1.4 Risques liés à la concurrence

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

Le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments ou de nouveaux diagnostics sont très concurrentiels. EHT 0202, le test AclarusDx® ou tout autre produit que la Société développe ou pourrait développer, pourraient être en concurrence avec des molécules ou des technologies développées par les grands groupes pharmaceutiques, les sociétés pharmaceutiques spécialisées et les sociétés de biotechnologie. La Société pourrait également être confrontée à la concurrence de sociétés qui ont acquis ou peuvent acquérir des technologies auprès des universités ou de tout autre organisme de recherche. Si ces concurrents développent avec succès leurs technologies, ils pourraient occuper des positions dominantes qui empêcheraient la Société de commercialiser ses produits avec succès. Les concurrents de la Société pourraient également mettre au point des nouvelles technologies plus efficaces, ou des produits plus sûrs ou moins chers que ceux développés par la Société.

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

4.1.5 Risques réglementaires et légaux

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

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

responsabilité pourrait être plus élevé que sa couverture d'assurance, voire que la totalité de ses actifs, ce qui pourrait nuire de façon considérable à son image et à sa pérennité financière.

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

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

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

Les lois et règlements en matière d'environnement auxquels la Société est soumise sont présentés au 6.5.3 et au 6.7 du présent document de référence. Si la Société ne respecte pas les lois et règlements, elle pourrait se voir contrainte de payer des amendes ou être contrainte de suspendre sa production ou ses opérations. La Société supporte aujourd'hui des charges opérationnelles liées à sa mise en conformité avec les réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité. Pour respecter la nouvelle législation, elle pourrait être obligée d'acheter de nouveaux équipements, de modifier ses locaux ou d'engager d'autres dépenses importantes. Si une contamination accidentelle, des blessures ou d'autres dommages sont causés, la Société pourrait être tenue pour responsable, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur son activité, même si la Société bénéficie d'une couverture d'assurance couvrant la plupart des risques inhérents à son activité.

4.1.6 Risques liés aux ressources humaines

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

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

Par ailleurs, la croissance de la Société nécessite de recruter un nombre important de personnel technique, commercial et administratif et de limiter le *turn over* de ses effectifs. Au cours du premier semestre 2011, le Groupe a recruté deux salariés et trois salariés ont quitté le Groupe, dont un arrivait en fin de contrat à durée déterminée. La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Son incapacité à attirer et à retenir, à un coût acceptable, de telles personnes nécessaires au développement de ses activités pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs.

4.2 Risques liés à la propriété intellectuelle

Si la Société n'était pas en mesure de protéger ses droits de propriété intellectuelle, la valeur de sa technologie et de ses produits s'en trouverait très fortement réduite.

Il est important, pour la réussite de son activité, que la Société soit en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire

* respecter ses brevets et ses droits de propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis* et dans d'autres pays. Toutefois, il ne peut être exclu que :

- la Société ne parvienne pas à développer de nouvelles inventions brevetables ;

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

- les brevets délivrés ou concédés en licence à la Société ou à ses partenaires soient contestés et considérés comme non valables ou que la Société ne puisse pas les faire respecter ;
- les demandes de brevets n'aboutissent pas à des brevets accordés ;
- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger la Société contre les contrefaçons ou la concurrence ; ou
- des tiers revendiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre, ou sur lesquels elle bénéficie d'une licence.

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

En 2007, la Société a intenté un procès en contrefaçon de son brevet américain n° US 6.881.571 contre la société californienne Jivan Biologics devant la US District Court of the Northern District of California. Dans sa stratégie de défense, Jivan Biologics a demandé à l'office américain des brevets (« USPTO ») de réexaminer ce brevet d'ExonHit délivré aux Etats-Unis* et en Europe. A la fin de l'année 2009, l'USPTO a délivré à la Société un « *Certificate of Reexamination* » confirmant, avec quelques amendements mineurs, la validité de toutes les revendications du brevet et renforçant considérablement sa solidité. Le procès en contrefaçon a pu se conclure au début de l'année 2010 par un « *Consent Judgment* » en faveur de la Société par lequel Jivan Biologics admettait avoir contrefait ce brevet dont la validité était reconnue.

L'Office Européen des Brevets a notifié le 15 juin 2011 à la Société l'opposition faite par Glaxo Group Limited à l'accord, fin 2010, d'un brevet obtenu par la Société et couvrant, parmi ceux de la famille des pyrazolopyridines, le composé EHT 0202 dans ses applications aux maladies neurodégénératives dont les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. L'EHT 0202 est protégé par d'autres brevets dont la Société est propriétaire et l'opposition ne vise en aucun cas la technologie de l'épissage alternatif qui constitue le cœur de métier de la Société et qui a été utilisée pour trouver des applications de ce composé à des cibles thérapeutiques. La Société considère que la portée de ce brevet étant large, cette procédure administrative- courante dans la vie des brevets – n'aura pas d'impact significatif ni en termes financiers, ni en termes d'activité.

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

Si la Société n'est pas capable de protéger ses secrets de fabrication, son savoir-faire, ses produits et ses technologies et leurs applications par des brevets, elle pourrait perdre ses avantages concurrentiels. Cette nouvelle concurrence diminuerait les revenus de la Société et pourrait affecter sa capacité à devenir ou à rester bénéficiaire.

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

Si la Société n'est pas en mesure d'assurer la confidentialité de certaines informations, la valeur de sa technologie et de ses produits pourrait s'en trouver affectée.

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

Les produits et les technologies de la Société pourraient contrefaire ou se voir reprocher de contrefaire des brevets ou des demandes de brevets détenus ou contrôlés par des tiers. Des litiges ou des actions pourraient être intentés contre la Société et pourraient entraîner des coûts substantiels. Cela pourrait également obliger la Société à obtenir une licence qui entraînerait une augmentation de ses coûts de développement et de commercialisation. La Société pourrait également être contrainte de mettre un terme à ses efforts de développement ou de commercialisation.

Les technologies que la Société utilise dans le cadre de ses recherches, les cibles thérapeutiques qu'elle sélectionne et ses produits pourraient enfreindre les droits de propriété intellectuelle détenus par d'autres. Des tiers peuvent être ou pourraient devenir propriétaires ou contrôler ces brevets ou demandes de brevets, ou autres droits de propriété intellectuelle aux Etats-Unis*, en Europe, ou dans d'autres pays. Des plaintes pourraient être déposées contre la Société ou ses partenaires par de telles personnes, ce qui pourrait entraîner des coûts substantiels. Si ces poursuites sont menées à leur terme, la Société pourrait être condamnée à payer des dommages et intérêts importants. De plus, si un procès pour violation de droits de propriété intellectuelle était intenté contre la Société ou l'un de ses partenaires, la Société ou ce partenaire pourrait être obligé d'arrêter ou de retarder la recherche, le développement, la fabrication ou la vente des produits ou candidats produits visés par ce procès.

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

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

4.3 Risques industriels et liés à l'environnement

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

La Société n'exploite pas d'installation classée et n'est donc pas soumise à la réglementation en matière d'installations classées et de risques technologiques. Toutefois, elle utilise des produits dangereux, chimiques et biologiques, et de façon dûment habilitée des animaux de laboratoire à des fins d'obtention d'échantillons biologiques qui sont éliminés selon des procédures très classiques mises en œuvre par la Société, et bien maîtrisées ainsi que des OGM pour ses activités de recherche et développement, d'essais précliniques et cliniques. Des contrôles sont réalisés régulièrement dans les laboratoires de la Société. Bien que la Société

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

estime qu'elle satisfait aux obligations légales actuelles liées à l'environnement, elle serait, en cas de non-conformité, exposée à des sanctions pénales et administratives, notamment à une suspension ou un retrait des autorisations et agréments nécessaires à ses activités.

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

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

4.4 Risques financiers

Risque de change

La Société est exposée à la variation du taux de change entre l'Euro et le dollar US qui peut avoir un impact important sur ses résultats opérationnels, les revenus étant essentiellement réalisés avec Allergan et libellés en dollar US alors que les dépenses opérationnelles sont principalement réalisées en euros. Toutefois, sur l'exercice 2010, le montant des dépenses de la Société libellées en dollar US et qui correspondent principalement au fonctionnement de sa filiale Exonhit Therapeutics Inc. était intégralement couvert par ses revenus dans cette même devise. Le reliquat de ces revenus avait été conservé en dollar US pour les besoins de l'opération d'acquisition de RedPath Integrated Pathology Inc. (« **RedPath** »). Le solde nécessaire à cette acquisition avait également été constitué par conversion d'euros en dollar US afin de profiter du niveau encore élevé de l'euro par rapport au dollar US. A la suite de l'abandon de l'acquisition de Redpath, une part importante des réserves ainsi constituées ont été reconverties en euros. Pour ces raisons, la Société n'a pas mis en œuvre de politique spécifique de couverture du risque de change par l'intermédiaire d'instruments financiers spécifiques.

L'exposition future de la Société au risque de change dépendra principalement de la devise dans laquelle elle percevra ses revenus et effectuera ses dépenses. Ceci est lié aux marchés sur lesquels ses produits seront vendus, à ses partenaires futurs, ainsi qu'aux devises de ses dépenses opérationnelles. Celles-ci dépendront principalement des pays dans lesquels la Société mènera ses activités de développement et de commercialisation qui devraient représenter la majorité de ses dépenses opérationnelles dans le futur.

La stratégie de la Société est de conserver une trésorerie à la fois en euros et en dollars US et, en conséquence, de ne pas convertir systématiquement les paiements reçus. La politique de la Société est de ne pas recourir à des instruments de couverture. Au 31 décembre 2010, environ 66% de la trésorerie de la Société était en euros et environ 34% en dollars US. La variation de taux de change a aussi un impact sur le bilan, notamment sur les capitaux propres, quand les comptes de la filiale américaine sont convertis en euros. Cet impact concerne particulièrement la conversion des créances rattachées aux participations.

Risque de taux

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

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

Risque sur actions ou participation

La Société détient une participation dans sa filiale américaine Exonhit Therapeutics Inc. Qui est entièrement provisionnée. Elle ne détient pas d'actions ou de participation dans aucune autre société tierce.

Risque de liquidité

L'actif à court terme étant supérieur à son passif à court terme, la Société ne court aucun risque de liquidité.

Au 31 décembre 2010, la trésorerie disponible de la Société s'élève à 25,6 millions d'euros, et la variation nette de trésorerie liée à l'activité au cours de l'exercice était de 5,8 millions d'euros.

Au 31 décembre 2010, la Société porte au passif de son bilan une dette monétaire correspondant au remboursement d'obligations convertibles encore en circulation. Ce remboursement devrait intervenir en novembre 2011 pour un montant total de 7,7 millions d'euros (voir 20.1.1.5 Note 13 de l'annexe aux comptes consolidés relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2010).

Aucune garantie n'a été donnée en contrepartie des emprunts actuels de la Société.

La Société pourrait avoir besoin de fonds supplémentaires. Son incapacité à obtenir des financements nécessaires ou à les obtenir à des conditions acceptables pourrait avoir un impact négatif sur ses programmes de développement et ses autres opérations.

Au 31 décembre 2010, le bilan consolidé du Groupe faisait apparaître un total d'actifs à court terme de 29,5 millions d'euros contre des dettes à court terme de 4,0 millions d'euros.

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

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

- le succès commercial de ses produits et services et sa capacité à établir et à conserver des accords de distribution et de collaboration à des conditions intéressantes ;
- le niveau de performance de ses tests diagnostiques ;
- l'étendue et les résultats de ses essais cliniques ;
- l'entrée de nouveaux produits en développement ;
- le temps et les coûts nécessaires à l'obtention des autorisations réglementaires ;
- la rapidité de ses partenaires à mener les essais cliniques et à mettre des produits sur le marché ;
- les coûts de commercialisation des produits, notamment le marketing, la vente et la distribution ;
- les coûts de préparation, de dépôt, de revue, de maintenance et de défense des revendications de brevets et autres coûts liés aux brevets, dont les coûts liés aux litiges et aux indemnisations ;
- le coût d'obtention et de maintenance des licences pour l'utilisation de technologies brevetées, et
- les conditions financières relatives à des opportunités de croissance externe.

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

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

La Société a procédé, à la date du présent document de référence, à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir.

4.5 Assurance et couverture des risques

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles tant avec ses impératifs de consommation de trésorerie qu'avec les risques encourus par son activité. Le total des primes au titre de l'ensemble des polices d'assurances concernant l'année 2010 s'est élevé à environ 86 milliers d'euros.

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

- **police « Multirisques industrielle et commerciale »** qui couvre les dommages aux biens, pertes et destructions (risques d'incendie, de dégâts des eaux, de vols, de bris de machines des établissements situés à Paris) et les pertes d'exploitation, avec un engagement maximal des assureurs d'environ 10 millions d'Euros en 2010, dont 3 millions d'euros pour le matériel et les machines, 2 millions d'euros pour les aménagements et de 5 millions d'euros pour le bâtiment et les risques locatifs. Ces polices couvrent également les pertes d'exploitation du Groupe avec un engagement maximal des assureurs de 3,8 millions d'euros en 2010. Le Groupe a également mis en place des procédures limitées de sauvegarde de ses matériels biologiques originaux et de données informatiques ;
- **police « Responsabilité civile Exploitation »** qui couvre la responsabilité civile de la Société du fait de l'exploitation, tous dommages confondus (hors responsabilité du fait des produits et responsabilité associée aux essais cliniques développée ci-après), avec un plafond de couverture annuel d'environ 6,1 millions d'Euros par an. Ce contrat étend, sous certaines conditions, la garantie aux litiges susceptibles d'être portés devant les tribunaux américains et canadiens ; En 2011, le plafond annuel de ce contrat a été porté à 7,5 millions d'Euros par an. Les garanties ont été étendues à la couverture des conséquences de la responsabilité du fait des produits et prestations professionnelles pour un montant de 3 millions d'Euros par an, y compris au bénéfice des activités nord américaines.
- **police « Flotte automobile »** qui couvre la responsabilité civile circulation de la Société du fait de l'utilisation de ses véhicules, étant précisé que les dommages matériels sont couverts à concurrence d'environ 18 milliers d'Euros par dommage ;
- **police « Responsabilité civile dirigeants et mandataires sociaux »** qui couvre les condamnations pécuniaires des dirigeants (dommages et intérêts) dans le cadre d'une décision d'un tribunal, d'un arbitrage ou d'une transaction, ainsi que les frais de défense exposés en matières civiles ou pénales (honoraires d'avocats, frais de justice, d'expertises, d'huissiers) en France et aux Etats-Unis* avec un plafond de couverture annuelle de 1,6 million d'Euros en 2010 (porté à 5 millions d'Euros en septembre 2010).

*

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

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

CHAPITRE 5 – INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR

5.1 Histoire et évolution de la Société

5.1.1 Dénomination sociale et siège social (articles 3 et 4 des statuts)

La dénomination sociale de la Société est Exonhit S.A.

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires, lors de sa réunion du 18 mai 2011, a modifié la dénomination sociale de la Société, adoptant « Exonhit S.A. » au lieu de « ExonHit Therapeutics S.A. ».

Le siège social de la Société se situe à Paris, 63-65 boulevard Masséna, 75013.

Le standard téléphonique est le 01.53.94.77.00.

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 414 488 171.

Son code NAF est le 731 Z. Il correspond à l'activité de Recherche – Développement en sciences physiques et naturelles.

5.1.3 Date de constitution et durée de la Société (articles 1 et 5 des statuts)

La Société a été constituée sous la forme d'une société anonyme à Conseil d'administration le 15 octobre 1997. L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société en date du 27 juillet 2000 a modifié le mode d'administration et de direction de la Société et a opté pour la forme d'une société à Directoire et Conseil de surveillance.

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

5.1.4 Forme juridique et législation applicable (article 1 des statuts) et exercice social (article 6 des statuts)

Exonhit est une société anonyme de droit français à Directoire et Conseil de surveillance soumise notamment aux articles L. 225-57 à L. 225-93 du Code de commerce.

Elle est régie par le droit français.

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

5.1.5 Historique de la Société

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

- | | |
|--------|--|
| 1997 | • Création d'ExonHit Therapeutics sous la forme d'une société anonyme de droit français et immatriculation en novembre 1997 |
| 1998 | • Premiers brevets revendiquant les méthodes et les produits permettant d'évaluer l'expression du génome dans toute sa diversité |
| * 2000 | • Création d'une filiale aux Etats-Unis* dans l'Etat du Maryland |
| | • Signature d'un accord de recherche avec bioMérieux |
| 2002 | • Signature d'un accord de collaboration avec la société pharmaceutique américaine Allergan |

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

- 2005
- Signature d'un accord de collaboration stratégique avec bioMérieux dans le domaine du diagnostic de cancers
 - Signature d'accords de fabrication et de distribution de biopuces avec Agilent et Affymetrix, les deux sociétés les plus importantes sur ce marché
 - Les actions ExonHit Therapeutics sont inscrites sur Alternext le 17 novembre 2005. A cette occasion est réalisée une augmentation de capital de 7,9 millions d'Euros (3,8 millions d'Euros levés sur le marché et 4,1 millions d'Euros réservés à bioMérieux et aux salariés)
- 2006
- ExonHit Therapeutics et bioMérieux franchissent une étape de recherche importante dans la détection du cancer du sein par voie moléculaire à partir du sang
 - ExonHit Therapeutics et Agilent étendent leur collaboration : Agilent prend en charge la promotion et la vente directe des biopuces SpliceArray™ dans le monde entier
 - Production d'une nouvelle carte de l'expression du génome humain et des outils pour son étude
 - Concession à Merck d'une licence de son brevet sur les biopuces à contenu d'épissage
 - Cession de titres par les actionnaires historiques pour un montant de 6,5 millions d'Euros
 - Attribution gratuite de bons de souscription d'actions (« **BSA** »)
 - Emission d'obligations convertibles pour un montant de plus de 13,5 millions d'Euros
 - Mise en place d'un Programme d'Augmentation de Capital par Exercice d'Options (« **PACEO** »)
- 2007
- bioMérieux et ExonHit Therapeutics initient leur troisième programme diagnostique : dépistage sanguin des cancers de la prostate
 - Identification d'un panel de gènes pour le diagnostic sanguin d'Alzheimer
 - Lancement des biopuces SpliceArray™ permettant d'analyser l'intégralité des variants du génome humain
 - Finalisation d'un prototype pour la détection de la maladie d'Alzheimer
 - Entrée en essais cliniques de Phase I de la première molécule issue de la collaboration avec Allergan
 - Obtention de l'accord des autorités réglementaires pour initier une étude de phase II de la molécule EHT 0202 dans la maladie d'Alzheimer
 - Levée de 3,2 millions d'Euros à la suite à l'exercice partiel des BSA attribués en 2006
 - Levée de 6,3 millions d'Euros dans le cadre du tirage de deux tranches du PACEO mis en place en 2006
- 2008
- EHT 0202 antagonise les effets de la scopolamine sur la cognition chez l'homme
 - Lancement des produits SpliceArray™ rat et souris
 - D^rLoïc Maurel est nommé Président du Directoire d'ExonHit Therapeutics
 - Partenariat exclusif avec Xentech dans le domaine des services de profilage moléculaire
 - Attribution gratuite de BSA
- 2009
- Renouvellement et extension du contrat de collaboration avec Allergan
 - Résultats prometteurs de l'étude Alzheimer de phase Ia pour EHT 0202.
 - Levée de 1,45 million d'Euros par exercice des BSA attribués en 2008
 - Accord de licence pour EHT Dx14, un nouveau test diagnostique du cancer du sein découvert par l'Institut Gustave Roussy grâce à l'utilisation des produits SpliceArray™
 - Mise en œuvre d'un contrat de liquidité avec Natixis Securities
 - Achèvement des études de phase I pour EHT / AGN 0001

- Extension des programmes de recherches neurologiques à l'épilepsie
 - Annonce du lancement du test AclarusDx™ Alzheimer (anciennement EHT Dx21) fin 2009
 - Nomination de Hervé Duchesne de Lamotte à la fonction de directeur administratif et financier
 - Levée de 15,6 millions d'Euros par voie d'émission d'actions nouvelles
- 2010
- Exonhit Therapeutics choisie pour faire partie du consortium européen « Initiative Médicaments Innovants » sur la maladie d'Alzheimer
 - Addition d'un nouveau programme thérapeutique à sa collaboration avec Allergan
 - Signature d'un accord de licence entre Allergan et Bristol-Myers Squibb pour EHT / AGN 0001
 - Arrêt des travaux avec bioMérieux dans le cancer du côlon
 - Obtention du label « Entreprise Innovante » d'OSEO
 - Signature d'un accord avec Genmab sur de nouveaux variants d'épissage dans le cancer du sein
 - Levée de 1,43 million d'Euros dans le cadre d'une augmentation de capital réservée
 - Finalisation et résiliation d'un accord en vue d'acquérir la société RedPath Integrated Pathology Inc.
 - Obtention de deux subventions du Gouvernement Fédéral américain
- 2011
- Obtention du marquage CE d'AclarusDx®
 - Succès de la première phase de validation clinique d'EHT Dx14
 - Changement de dénomination sociale de « ExonHit Therapeutics » en « Exonhit »
 - Signature d'un accord avec Almac Diagnostics Limited, laboratoire de référence pour l'analyse des échantillons testés avec AclarusDx®
 - Succès de la seconde phase de validation clinique d'EHT Dx14
 - Réussite d'un projet de séquençage haut débit en partenariat avec BGI
 - Levée de 1,49 million d'euros d'une augmentation de capital réservée dans le cadre de la Loi TEPA
 - Lancement d'une seconde augmentation de capital réservée dans le cadre de la Loi TEPA
 - Nomination de Isabelle Barber comme membre du Directoire

5.2 Investissements

5.2.1 Principaux investissements réalisés durant la période couverte

En milliers d'euros	31/12/2008 Information financière (norme française) 12 mois	31/12/2009 Information financière (norme française) 12 mois	31/12/2010 Information financière (norme française) 12 mois
Investissements incorporels	375	42	95
Investissements en cours	292	25	8
Investissements corporels	1.383	227	89
Investissements financiers	-	-	-
TOTAL	2.050	294	192

5.2.2 Principaux investissements réalisés en 2010

Les principaux investissements réalisés au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010 correspondent principalement à des achats de matériel de laboratoire (24 milliers d'euros) et de matériels et logiciels informatiques. Ces logiciels sont destinés aux équipes d'analyses des données issues des biopuces GWSA ainsi qu'à la fonction financière de la Société.

5.2.3 Politique future d'investissements

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

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

CHAPITRE 6 – RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ

Le lecteur est invité à lire ce chapitre en se référant au glossaire figurant à la fin du présent document de référence.

6.1 Présentation générale de l'activité d'Exonhit

Exonhit est une société de recherche, développement et commercialisation de produits diagnostiques et thérapeutiques innovants ciblant la maladie d'Alzheimer et les cancers. La Société développe des produits en propre et en collaboration avec des partenaires académiques et industriels.

6.1.1 Médecine personnalisée et diagnostic moléculaire

Exonhit souhaite devenir un acteur clé dans le domaine de la médecine personnalisée à travers le développement et la commercialisation de tests de diagnostic compagnons permettant de sélectionner, avant toute administration, les patients susceptibles de répondre à un traitement donné. Ces développements, rendus possibles par l'essor du diagnostic moléculaire, ont pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients en ne les traitant qu'avec les thérapies les plus efficaces et les mieux tolérées.

- * Au-delà* des diagnostics compagnons, la Société met également en œuvre son expertise pour identifier des biomarqueurs moléculaires associés aux maladies et à leur traitement. Certains de ces biomarqueurs resteront des outils de recherche, d'autres seront à l'origine de tests de diagnostic.

6.1.2 Technologie de la Société

Exonhit a mis au point une technologie propriétaire permettant d'exploiter un processus biologique complexe, l'épissage alternatif de l'ARN, dont l'altération peut jouer un rôle dans les maladies. Cette expertise permet à la Société de développer à la fois des tests diagnostiques innovants et de nouvelles molécules thérapeutiques. L'épissage alternatif de l'ARN est un processus biologique naturel essentiel grâce auquel un seul gène peut donner naissance à plusieurs protéines. Des anomalies de l'épissage alternatif de l'ARN sont à l'origine de la synthèse de différentes versions de protéines qui peuvent entraîner, ou contribuer au développement de différentes maladies.

La Société a développé un procédé, ainsi que des outils uniques sur support biopuce appelé hGWSA permettant d'identifier ces anomalies à l'échelle du génome. Avec ce support, elle utilise son savoir-faire pour trouver au niveau moléculaire des informations spécifiques associées aux maladies qui sont difficilement détectables au moyen d'autres technologies.

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

6.1.3 Stratégie de la Société

- * Au-delà* du développement et de la commercialisation en propre ou, selon les marchés, au travers de partenaires de ses produits de diagnostics moléculaires, et de la recherche de partenaires pour les phases avancées du développement clinique et la commercialisation de ses produits thérapeutiques, la Société propose de nouveaux partenariats, en particulier dans le cadre du développement et de la commercialisation de tests de diagnostics compagnons.

Cette stratégie qui a pour objectif de positionner clairement la Société dans le domaine de la médecine personnalisée, se traduit par :

- la poursuite du développement et de la commercialisation de ses produits dans le domaine du diagnostic : AclarusDx® pour la maladie d'Alzheimer, et EHT Dx14 pour le cancer du sein ;
- la concession de licences de ses programmes thérapeutiques, en particulier celui concernant le développement de la molécule EHT 0202 pour le traitement de la maladie d'Alzheimer ;

* Voir la note préliminaire qui suit la page de la garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

- la poursuite du partenariat avec Allergan pour le développement de nouvelles molécules, et du partenariat avec bioMérieux pour le diagnostic du cancer de la prostate ;
- la mise en œuvre de nouveaux partenariats ciblant principalement les sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie pour la recherche de biomarqueurs et le développement de tests de diagnostic compagnons.

Les principaux contrats conclus par la Société sont présentés au chapitre 22 du présent document de référence.

6.1.4 Le portefeuille de produits

La Société exploite sa propriété intellectuelle dans deux domaines clés d'application : le diagnostic et le thérapeutique.

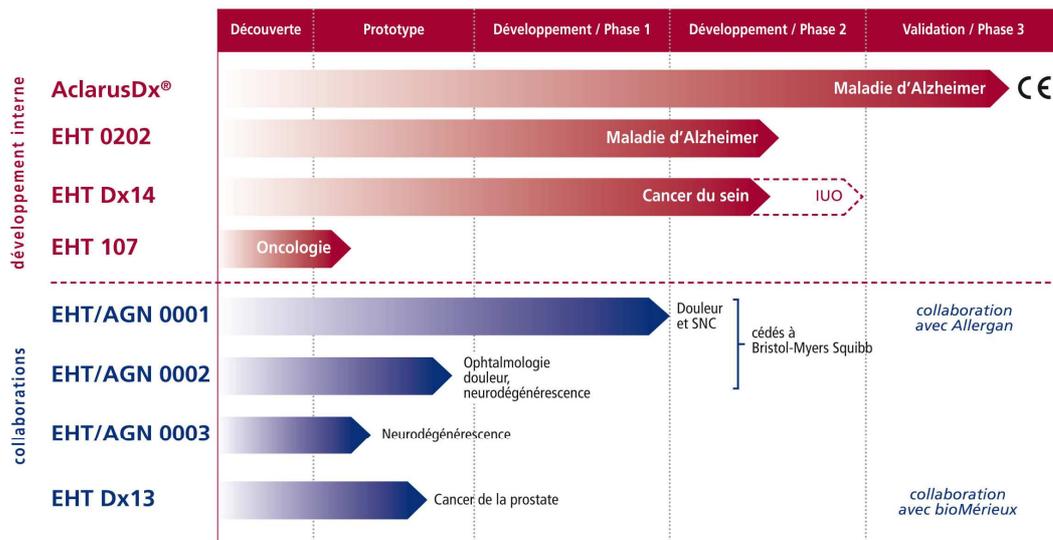
Cette exploitation est réalisée, d'une part, en menant ses propres développements dans le domaine des maladies neurodégénératives et des cancers et, d'autre part, dans le cadre d'accords de collaboration de services avec des industriels de la santé comme bioMérieux et Allergan, et des instituts de recherche comme l'Institut Gustave Roussy.

Dans le domaine diagnostique, Exonhit a obtenu, en mars 2011, le marquage CE du test AclarusDx®. Ce test permet d'apporter, aux médecins spécialistes des centres mémoire, une aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer, en association avec les évaluations usuelles. Son introduction sur le marché français est actuellement en cours avec, entre autre, le démarrage prochain d'une étude clinique en vie réelle. Une étude pilote du produit aux Etats-Unis* va aussi être lancée en 2011. La Société développe également en partenariat avec l'Institut Gustave Roussy EHT Dx14, un test de diagnostic du cancer du sein en association avec une ponction à l'aiguille fine. La détermination de la performance du test est en cours de finalisation et ce test devrait être mis à disposition pour la recherche clinique d'ici la fin de 2011. Dans le cadre du partenariat avec bioMérieux, la Société travaille sur le développement d'un test de diagnostic pour le cancer de la prostate.

Dans le domaine thérapeutique, la Société a terminé en 2009 un essai clinique de Phase IIa chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer pour son candidat-médicament phare dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, l'EHT 0202. Ce dernier a montré une bonne tolérance lui permettant de poursuivre son développement clinique à des stades plus avancés. En 2010, la Société a également montré qu'un test de diagnostic permettant d'identifier les patients susceptibles de répondre à EHT 0202 et donc de réduire le risque d'échec du développement du produit, pourrait être développé. Exonhit cherche maintenant des partenaires pouvant assurer la suite du développement clinique et la commercialisation de ce produit sous licence, ou des solutions de financement alternatif pour poursuivre le développement en phase Iib. Dans le cadre de sa collaboration avec Allergan, Exonhit poursuit le développement de nouveaux médicaments. En 2010, le produit le plus avancé de cette collaboration, EHT/AGN 0001 a été sous-licencié par Allergan à Bristol-Myers Squibb (« BMS ») après avoir terminé la phase I de développement clinique pour le traitement des douleurs neuropathiques. Dans le cadre de cette cession, la Société a reçu un paiement initial, et devrait recevoir des paiements d'étape au cours du développement puis des redevances lors de la commercialisation. Exonhit développe actuellement une nouvelle molécule, EHT/AGN 0003, dans le cadre de cette collaboration.

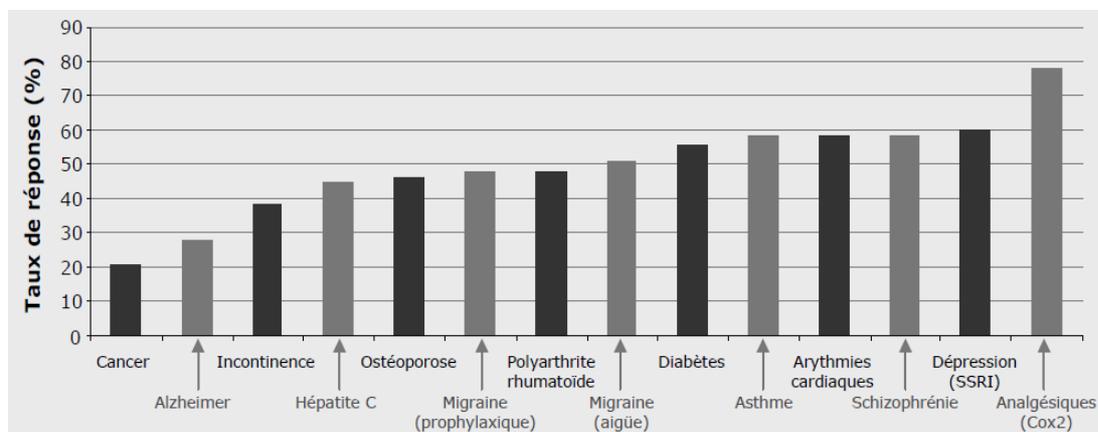
Le graphique ci-dessous présente les produits que la Société développe actuellement, avec les pathologies concernées, le stade de développement et, le cas échéant, le partenaire avec lequel ces produits sont développés. Pour faciliter la compréhension, les noms de produits qui contiennent les lettres « Dx » correspondent aux tests de diagnostic, et ceux qui incluent le code « AGN » sont développés dans le cadre du contrat de collaboration avec Allergan.

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.



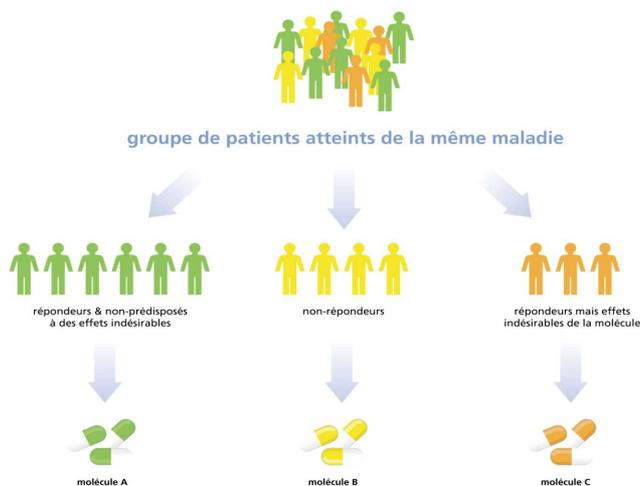
6.2 La médecine personnalisée

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



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

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

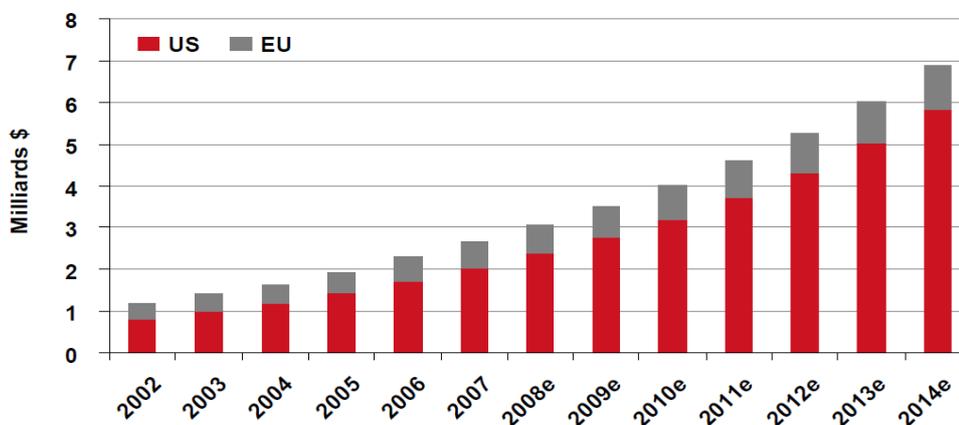


6.3 Le diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire est un sous-groupe de l'ensemble du diagnostic in vitro qui utilise des techniques de biologie moléculaire, la discipline consacrée à l'étude des molécules porteuses du message héréditaire (ADN, ARN), de leur structure, leur synthèse, et de leurs altérations (mutations). La mise en œuvre de tests de diagnostic moléculaire fait appel à des techniques sophistiquées parmi lesquelles on trouve l'utilisation de biopuces pour l'analyse de l'expression des gènes. Environ 80% des tests de diagnostic moléculaire concernent des tests de bactériologie et de virologie et 10% ciblent l'oncologie.

Avec des ventes de 4 milliards de dollars en 2010, le diagnostic moléculaire représente environ 9% du marché global du diagnostic in vitro, qui est lui-même largement dominé par le marché américain représentant 38% des ventes mondiales. A cause du caractère spécialisé de ces tests et de la sophistication des technologies mises en œuvre, le nombre de tests pratiqués est encore limité, mais cette faiblesse est compensée par un prix plus élevé que celui des tests classiques (\$200-\$3000).

Le secteur des tests de diagnostic moléculaire est très dynamique, avec un taux de croissance annuelle moyen attendu de 15% pour la période 2010-2014. Cette croissance est tirée principalement par l'oncologie pour laquelle le taux moyen atteint 31,4%. Le développement de ce marché est très rapide aux Etats-Unis* ou la prise en charge et le remboursement des tests sont plus favorables. En 2014, le marché mondial du diagnostic moléculaire devrait ainsi représenter plus de 9 milliards de dollars, avec un peu moins de 6 milliards pour les Etats-Unis*, et un milliard seulement pour l'Europe.



Evolution des marchés européen et américain du diagnostic moléculaire
 Source : Analyse Bionest Partners, EDMA, SFRL, bioMérieux, Frost&Sullivan

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

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

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

A cause de la complexité des moyens à mettre en œuvre actuellement, les laboratoires d'analyses médicales en mesure de réaliser des tests de diagnostic moléculaire ne proposent qu'un faible nombre de tests comparativement à l'offre disponible. La standardisation et l'automatisation de la réalisation de ces tests ainsi que leur émergence en tant qu'élément indispensable de décision clinique, devrait en faciliter l'adoption et le nombre de ces laboratoires devrait donc croître sensiblement au cours des prochaines années.

6.4 La stratégie de la Société

* La Société entend capitaliser sur sa propriété intellectuelle et son savoir-faire uniques pour devenir un acteur clef de la médecine personnalisée. Au-delà* du développement et de la commercialisation en propre (ou au travers de partenaires selon les marchés) de ses produits de diagnostics moléculaires, et de la recherche de partenaires pour les phases avancées du développement clinique et la commercialisation de ses produits thérapeutiques, la société propose de nouveaux partenariats aux acteurs du monde pharmaceutique : la découverte et la validation de biomarqueurs permettant de dé-risquer et d'accélérer le développement de leurs produits thérapeutiques ainsi que le développement et la commercialisation de tests de diagnostics compagnons qui permettront d'en améliorer les rapports coût-bénéfices et bénéfices-risques.

Cette diversification permettra à la société de bénéficier de revenus récurrents liés aux ventes de ses produits et aux paiements d'étapes et redevances de ses partenaires. Les revenus générés par les activités thérapeutiques devraient ainsi permettre de financer les propres développements de la Société dans le cadre de la médecine personnalisée.

Les principaux moyens que la Société entend mettre en œuvre dans le cadre de cette stratégie sont les suivants :

1) Dans le domaine du diagnostic :

- **Continuer le développement et la commercialisation de ses produits actuels sur le marché du diagnostic moléculaire.**
 - *AclarusDx®*. Le premier diagnostic sanguin développé en propre par la Société pour la maladie d'Alzheimer, le test AclarusDx® (anciennement EHT Dx21), a terminé la phase de validation et a obtenu le marquage CE en mars 2011. Il est actuellement mis à disposition des centres mémoire, en France, comme outil d'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer. AclarusDx® fait l'objet d'investigations complémentaires dans les formes précoces (pré-déméntielles) de la maladie.
 - *EHT Dx14*. Le test EHT Dx14, une signature moléculaire capable de différencier les tumeurs mammaires bénignes des cancers mammaires et identifiée précédemment à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif, France) à partir de la technologie hGWSA d'Exonhit, vient d'achever la première partie de son étape de validation. Actuellement, la performance d'EHT Dx14 est en cours d'évaluation sur des échantillons de cytoponction dont les résultats cytologiques sont dits indéterminés.

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

2) Dans le domaine thérapeutique :

- **procéder à la concession de licences de ses programmes thérapeutiques.** Une fois les preuves d'efficacité des produits démontrées chez l'animal ou chez l'homme, Exonhit conclura des accords de licence auprès de partenaires qui en assureront le développement et la commercialisation ; la Société pourra le cas échéant conserver la possibilité d'être associée à ces opérations.
- **concéder la licence du candidat médicament EHT 0202.** La Société entend concéder la licence du candidat médicament EHT 0202 dont l'essai clinique de Phase Iia chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, s'est terminé avec succès.

3) Dans les domaines du diagnostic et thérapeutique :

- **capitaliser sur la dynamique enclenchée par les partenariats d'ores et déjà conclus avec les grands acteurs des sciences de la vie dans les deux domaines d'activité de la Société et notamment :**
 - continuer à proposer à Allergan de nouvelles molécules pour le développement ; et
 - poursuivre les travaux de recherche inscrits dans le cadre de la collaboration avec bioMérieux dans le but d'aboutir à la commercialisation de diagnostics sanguins dans le domaine du cancer.
- **valoriser sa technologie unique et son expertise en développant et commercialisant de nouveaux produits sur le marché croissant de la Médecine Personnalisée.** La Société entend exploiter ses connaissances uniques des domaines diagnostique et thérapeutique, acquises grâce aux efforts de recherche et développement déjà réalisés, pour développer de nouveaux tests répondant aux besoins croissants de l'industrie pharmaceutique afin de permettre une meilleure sélection des patients répondant le mieux à un traitement donné (diagnostic compagnon). Ces développements se feront principalement en nouant de nouveaux partenariats.

6.5 Plateforme technologique

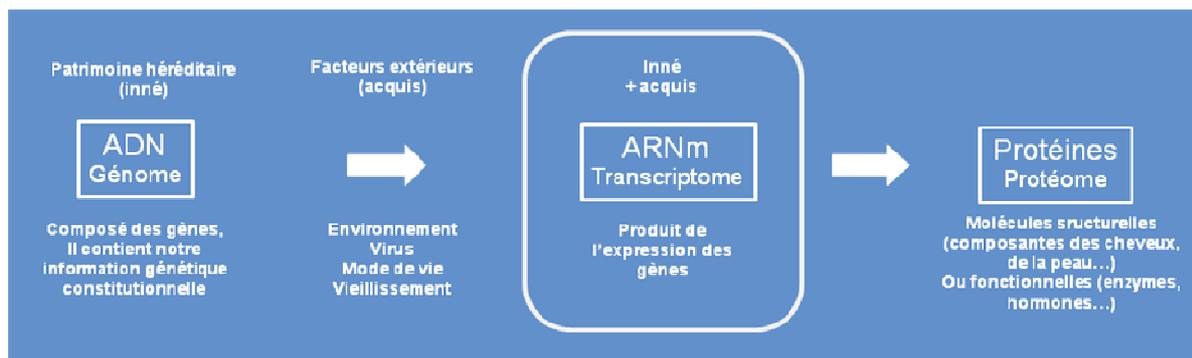
6.5.1 Le transcriptome pour identifier la signature moléculaire d'une maladie

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

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

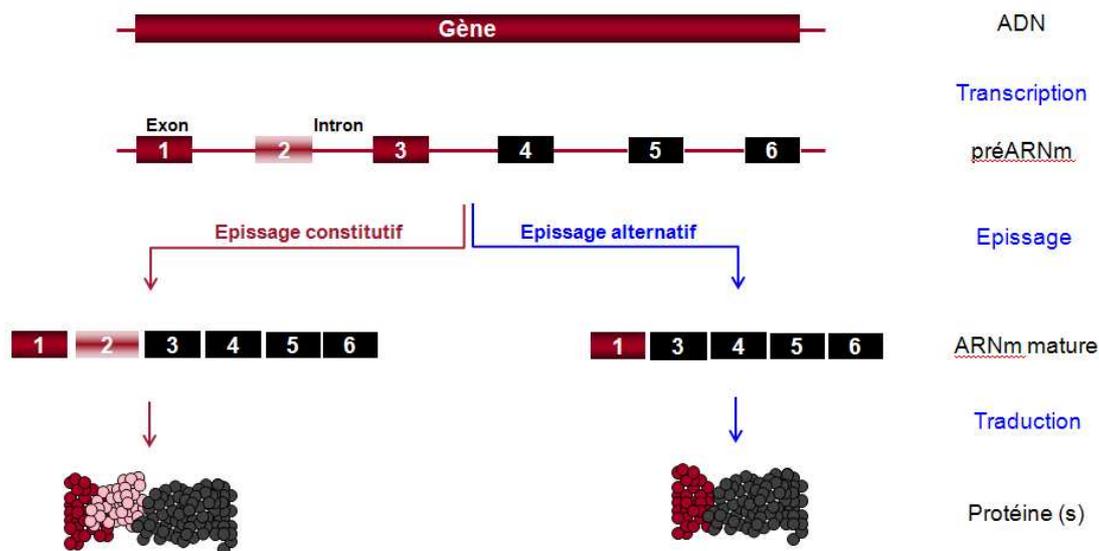
La synthèse des protéines se déroule en deux étapes : l'ADN est d'abord transcrit en ARN messager (ARNm) et chaque ARN messager est traduit en protéine. L'ensemble des ARN messagers, appelé transcriptome, constitue l'expression d'une partie du génome puisque la cellule ne synthétise à partir du code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

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



6.5.2 L'épissage alternatif

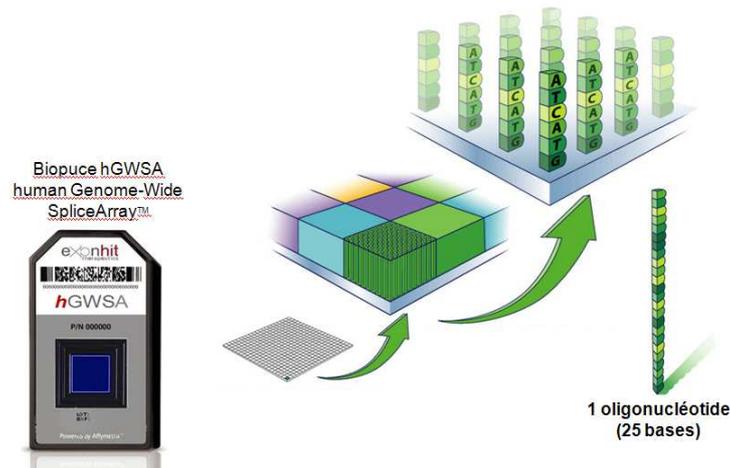
L'ADN est constitué de parties dites codantes appelées exons et de parties non-codantes appelées introns. Lors de la transcription, l'ADN est transformé en ARN pré-messager toujours constitué d'introns et d'exons. Un mécanisme appelé épissage consiste à éliminer les introns et certains exons. Comme le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



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

6.5.3 Les biopuces hGWSA

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



La technologie hGWSA pour l'étude du transcriptome

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

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

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

Cette technologie est utilisée pour les programmes de recherche diagnostique et thérapeutique propres de la Société et est également mise en œuvre de façon sélective dans le cadre des collaborations.

6.5.4 Développement de signature moléculaire d'une maladie

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

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

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

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

Les tests permettant ainsi de distinguer les patients des individus sains servent généralement à confirmer un diagnostic ou éliminer l'hypothèse d'une pathologie. La demande pour de tels tests reste forte et concurrentielle.

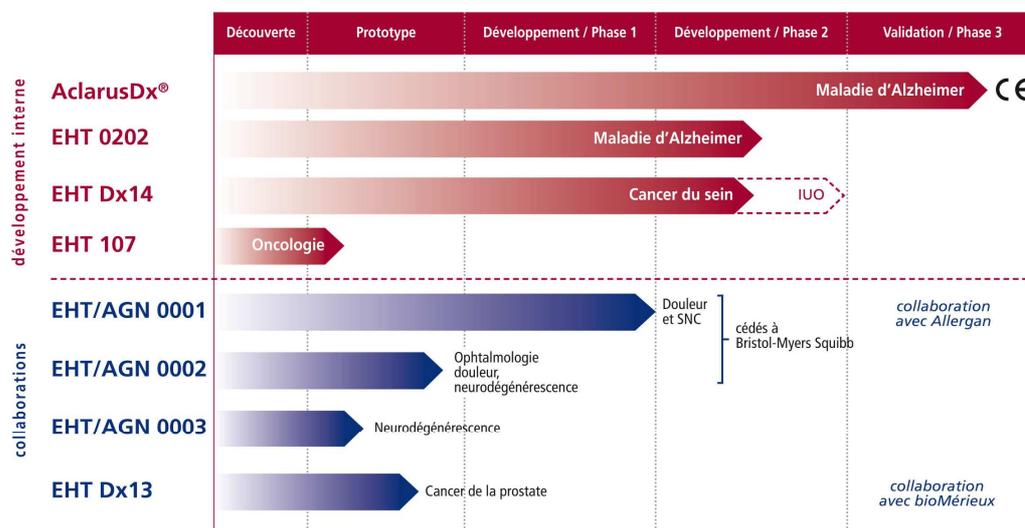
Toutefois, depuis quelques années un nouveau type de test fait l'objet d'une demande croissante de la part de l'industrie pharmaceutique et des organismes payeurs. Avec l'accroissement du coût des nouveaux médicaments, il devient souhaitable que les soins de santé soient prodigués de façon plus personnalisée.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

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

Si à ce jour Exonhit concentre ses efforts sur les domaines du cancer et des maladies neurodégénératives pour lesquels il existe une demande forte de nouveaux tests de diagnostic et de nouveaux traitements, la technologie de la Société reste très générale et peut être appliquée à quasiment n'importe quelle autre pathologie.

6.6 Les produits d'Exonhit

Le graphique ci-dessous présente les produits que la Société développe actuellement, avec les pathologies concernées, le stade de développement et, le cas échéant, le partenaire avec lequel ces produits sont développés. Pour faciliter la compréhension, les noms de produits qui contiennent les lettres « Dx » correspondent aux tests de diagnostic, et ceux qui incluent le code « AGN » sont développés dans le cadre du contrat de collaboration avec Allergan.



Notes :

- Dans ce schéma, l'EHT Dx14 apparaît en tant que développement interne puisque la Société a obtenu une licence exclusive de l'IGR pour poursuivre le développement de ce test de diagnostic.
- La notion de produits « IUO » est définie dans le glossaire du présent document de référence.
- Les brevets pour chaque produit développé par la Société sont présentés au chapitre 11 du présent document de référence.

6.6.1 Les produits dans le cadre de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est la forme la plus fréquente de démence, terme qui recouvre plusieurs symptômes caractérisés par un déclin des fonctions cognitives, dont la mémoire. C'est une affection incurable à ce jour. La maladie d'Alzheimer évolue par stades, qui vont de légers oublis et d'une légère atteinte cognitive à une perte généralisée des facultés mentales. La personne atteinte de maladie d'Alzheimer de stade avancé ne peut plus prendre soin d'elle-même et dépend entièrement des autres. La durée de la maladie, à partir du diagnostic, varie d'un sujet à l'autre, et peut aller de 5 à 10 ans.

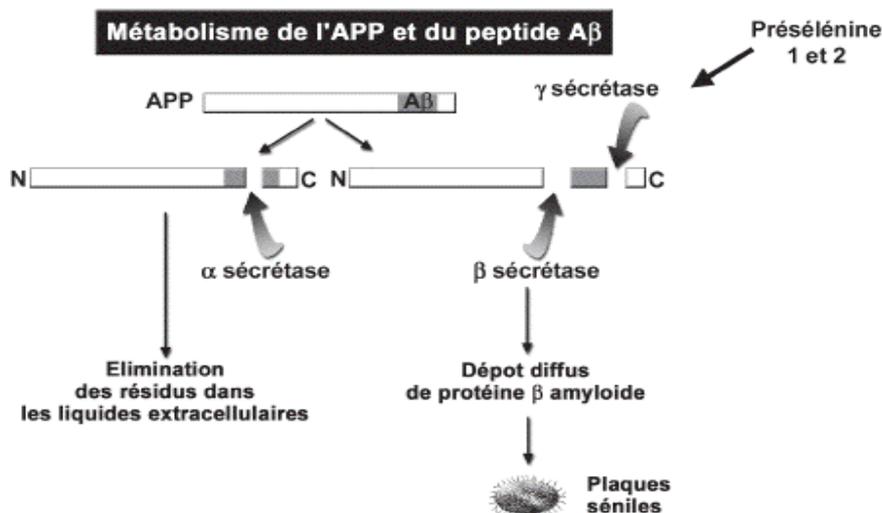
Dans son rapport de 2009, Alzheimer's Disease International estimait que 35,6 millions de personnes dans le monde vivaient avec une démence. Les chercheurs estiment en outre que la prévalence, du fait du vieillissement croissant de la population, devrait être multipliée par quatre d'ici 2050 et que le nombre de malades atteints de la maladie d'Alzheimer à cette date serait supérieur à 115 millions (source : Brookmeyer R et al., *Alzheimer's and dementia* 3 (3) : 186-91 – juillet 2007, forecasting the global burden of Alzheimer disease). Selon le rapport 2008 *Alzheimer's Disease Facts and Figures* de l'Alzheimer's Association, il est estimé que plus de 5,2 millions d'Américains vivent aujourd'hui avec cette maladie et que 10 millions de baby-boomers américains la développeront. Cette maladie est devenue la sixième cause de décès aux Etats-Unis*. Le coût total de la prise en charge de la démence au niveau mondial est estimé à plus de 600 milliards de dollars en 2010. Un individu sur 85 à l'échelle planétaire vivra avec la maladie (Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, MH Arrighi (July 2007). "Forecasting the global burden of Alzheimer's disease". *Alzheimer's and Dementia* 3 (3): 186–91).

En France, la Maladie d'Alzheimer, et les syndromes apparentés, touchent plus de 225.000 nouveaux patients chaque année. Les dernières estimations dénombrent environ 855.000 patients souffrant de cette maladie et de maladies apparentées (*Rapport Gallez, OPEPS, juillet 2005*). La maladie d'Alzheimer constitue la première cause de dépendance.

Elle multiplie par trois la facture de soins de santé chez les Américains de 65 ans et plus (source : *Alzheimer's Association*), et le coût moyen par patient dans les pays à hauts revenus serait de 18 000 dollars US par an (source : *Business Insights 2008*).

Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

L'hypothèse physiopathologique qui est la plus décrite est celle de la cascade amyloïde.



* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

La maladie d'Alzheimer serait due à l'accumulation dans le cerveau de plaques β amyloïde toxiques, les plaques séniles qui entraîne une perte synaptique, une mort neuronale et un déclin cognitif. L'APP ou Protéine Précurseur de l'Amyloïde est normalement présente dans le cerveau. Pour être éliminée, elle doit être coupée en deux tronçons par une enzyme. Normalement, l'enzyme est l' α sécrétase, qui engendre un produit non amyloïdogène, la sAPP α qui est éliminée. Dans un contexte pathologique, l'activité de l' α sécrétase est diminuée et c'est une autre enzyme, la β sécrétase, qui coupe l'APP. Les fragments alors produits ne peuvent être éliminés. Ils s'accumulent et se déposent pour former ce qui est appelé les « plaques séniles ». On pense donc qu'on pourrait influencer sur la progression de la maladie d'Alzheimer en agissant de façon appropriée sur la dégradation de l'APP.

L'avènement de la biologie moléculaire et notamment l'étude de l'expression des gènes permet également d'identifier des informations biologiques liées à la maladie d'Alzheimer, même à distance du système nerveux central. Ainsi, l'analyse du transcriptome des leucocytes circulants, dans le sang, révèle des événements moléculaires, notamment d'origine inflammatoire, associés à la maladie.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est long et difficile, et est établi après plusieurs visites dans des consultations spécialisées (les consultations mémoire en France). Le parcours diagnostique fait appel à l'association d'un examen clinique approfondi associé à des tests neuropsychologiques, des examens biologiques, et de l'imagerie cérébrale (IRM). Un examen du liquide céphalo-rachidien avec dosage des protéines β amyloïdes et tau peut être effectué dans certains cas. Tous ces examens ne permettent toutefois que d'établir un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer que seule une analyse *post-mortem* du cerveau permettra de confirmer. En appliquant l'ensemble du processus diagnostique, les centres experts parviennent à une sensibilité de la détection de la maladie d'Alzheimer de l'ordre de 90 à 95%. Toutefois, ces résultats portent principalement sur des stades plutôt avancés de la maladie diagnostiqués alors que l'avis unanime des cliniciens, tant pour des raisons humaines que médicales, s'orientent vers la nécessité d'un diagnostic plus précoce. Cette orientation a été confirmée en Janvier 2011 par le National Institute for Health and Clinical Excellence britannique qui recommande désormais l'administration des traitements dès les stades légers de la maladie. Dans ce contexte, un outil diagnostique qui permettrait facilement d'identifier les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer dès les premiers stades de la maladie serait accueilli très favorablement.

Les difficultés spécifiques du diagnostic de la maladie d'Alzheimer dans le cadre des essais cliniques.

Le développement de nouveaux médicaments devient de plus en plus difficile et risqué pour les laboratoires pharmaceutiques, plus particulièrement le développement de médicaments ciblant les pathologies du Système Nerveux Central (SNC). En effet, le temps de développement de nouvelles thérapies y est le plus long (8,1 ans pour les études cliniques plus 1,9 ans pour l'approbation réglementaire) comparé à toutes les autres classes thérapeutiques. En oncologie par exemple, il ne faut pas plus de 7,6 ans au total (*DiMasi, 2010, Clin Pharmacol Ther, 87 : 272-277* et *Kaitin, 2011, Clin Pharmacol Ther, 89 : 183-188*). De plus, le développement dans le SNC est plus risqué avec un taux de succès de seulement 8,2% comparé à 19% en oncologie.

Ce constat dans le SNC est encore amplifié dans le cas du développement de médicaments pour la maladie d'Alzheimer. En dépit des efforts et des investissements réalisés par les compagnies pharmaceutiques, aucune nouvelle molécule ciblant cette indication n'a été enregistrée au cours des 10 dernières années, de nombreux développements ayant échoué (phenserine, tramiprosate, bapineuzumab, latrepirdine...). Une analyse de 23 études cliniques Alzheimer de plus de 18 mois a permis d'identifier qu'il y avait au moins deux conditions pour améliorer les chances de détecter l'efficacité d'un traitement avec les critères d'évaluation actuels. D'une part, une plus grande partie des patients du groupe placebo devait évoluer défavorablement de façon significative sur le principal critère d'évaluation, d'autre part les patients appartenant au groupe traité par le médicament devaient au contraire montrer une amélioration marquée de leurs fonctions cognitives bien au-delà des valeurs moyennes (*Lon Schneider, 2009, Current AD clinical trials : Methods and placebo outcomes. Alzheimer's & Dementia, 5 : 388-397*). Malheureusement, en dépit de l'accroissement du nombre de patients inclus dans les études, l'importance de la variabilité semble être la principale explication des échecs à l'obtention de résultats statistiquement significatifs (*Becker, août 2008, Curr Alzheimer Res., 5 (4) : 346-357*).

La difficulté à démontrer l'efficacité de nouvelles molécules tient donc à la variance dans le recrutement des patients, au manque de sensibilité des échelles d'évaluation, et à l'utilisation d'outils d'évaluation subjectifs présentant une variabilité entre les évaluateurs. L'industrie pharmaceutique a donc besoin d'un outil qui soit objectif, indépendant de l'évaluateur et des variations culturelles, afin d'améliorer l'homogénéité des populations de patients recrutés dans les études. Un test sanguin simple d'utilisation, tel AclarusDx® développé par la Société, pourrait ainsi être employé pour contrôler la qualité du recrutement et le rendre plus homogène.

6.6.1.1 AclarusDx® (test d'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer)

Développement d'AclarusDx®

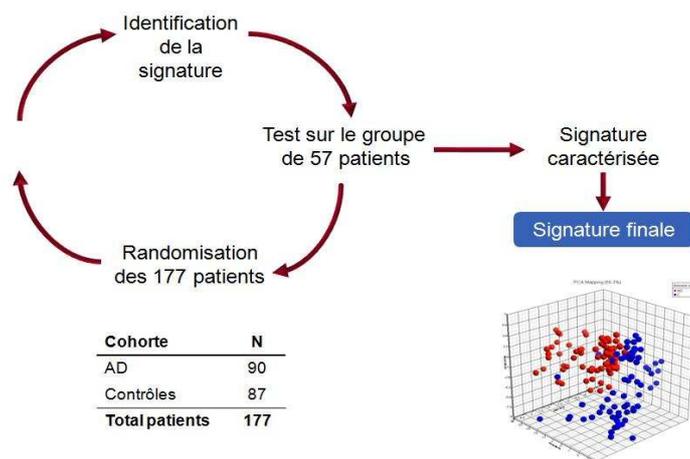
Fin 2005, la Société a initié les travaux de développement d'un test diagnostique sanguin de la maladie d'Alzheimer. L'approche consistait à identifier une signature transcriptomique sanguine (AclarusDx®) comparant une population de patients atteints de la maladie d'Alzheimer à des contrôles, puis d'évaluer sa performance en aveugle dans une population indépendante.

Identification de la signature

La signature moléculaire a été générée à partir d'une cohorte de 177 échantillons issus de 90 patients Alzheimer et 87 sujets contrôles sans déficit cognitif apparent. Leurs caractéristiques sont décrites ci-dessous :

Population	Taille du groupe	Age (moy +/- sd)	Sexe (% femme)	MMSE (moy+/- sd)
Total	177			
MA	90	78,08+/-6,67 [58-95]	57,78%	17,16+/-6,04 [0-27]
CT	87	69,71+/-6.53 [56-86]	55,17%	29,31+/-0,97 [27-30]

100 patients/sujets (50 MA et 50 contrôles) proviennent de centres de recrutement français. Les échantillons complémentaires (40 MA et 37 contrôles) proviennent d'une CRO (Precision Med, San Diego, CA)



Le groupe de 177 patients participe à la définition de la signature moléculaire. Environ 2/3 de la cohorte de chaque population constitue le groupe d'apprentissage sur lequel sont appliqués des algorithmes de calcul afin d'identifier une signature. Le tiers restant des effectifs permet de tester les performances de la signature. Cette étape est répétée, à plusieurs reprises, en sélectionnant à chaque fois et de manière randomisée un nouveau groupe d'apprentissage à partir de la même cohorte des 177 patients. Le choix de la signature optimale est fondé sur sa performance globale. Une analyse par composantes principales permet de visualiser les performances de la signature sélectionnée en différenciant significativement les deux populations étudiées

Validation de la performance de la signature :

La performance d'AclarusDx® a été déterminée à partir d'une approche biostatistique permettant de définir un score de prédiction pour chaque échantillon.

Les analyses de performance ont été réalisées en aveugle. La population ayant servi à la validation de la signature était entièrement différente de celle ayant servi à son identification. La population initiale était de 216 patients (112 patients atteints de la maladie d'Alzheimer et 104 sujets contrôles).

Après application des procédures de contrôle qualité, 7 échantillons ont été éliminés, ramenant ainsi à une population de 209 personnes.

Une zone d'indétermination ou zone grise, dans laquelle le diagnostic ne peut être établi, a alors été définie afin d'optimiser la performance de la signature transcriptomique sur les échantillons restants. L'application de la zone grise a permis d'éliminer 45 échantillons qui n'ont pas été pris en compte dans la population finale. Celle-ci comprenait donc 164 échantillons sur lesquels la performance d'AclarusDx® a été établie.

Sensibilité d'AclarusDx®	Spécificité d'AclarusDx®
81.3% (95% CI : [73.3% ; 89.3%])	67.1% (95% CI : [56.3% ; 77.9%])

Cette performance est cohérente avec les performances individuelles de chacun des différents outils (imagerie médicale, tests neuropsychologiques, ponction lombaire, etc...) actuellement utilisés pour poser le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. C'est la combinaison des différentes informations recueillies grâce à ces outils qui permet aux cliniciens de poser un diagnostic avec une bonne fiabilité. D'ailleurs, les travaux de Philip Visser publiés en 2009 dans *Lancet Neurology* confirment la complexité du diagnostic de cette maladie : plus de 30% des contrôles sains ont des profils suggérant une maladie d'Alzheimer si l'on analyse leur liquide céphalo-rachidien obtenu par ponction lombaire (*Visser P. et al. Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. Lancet Neurology 2009 ; 8 : 619-27*).

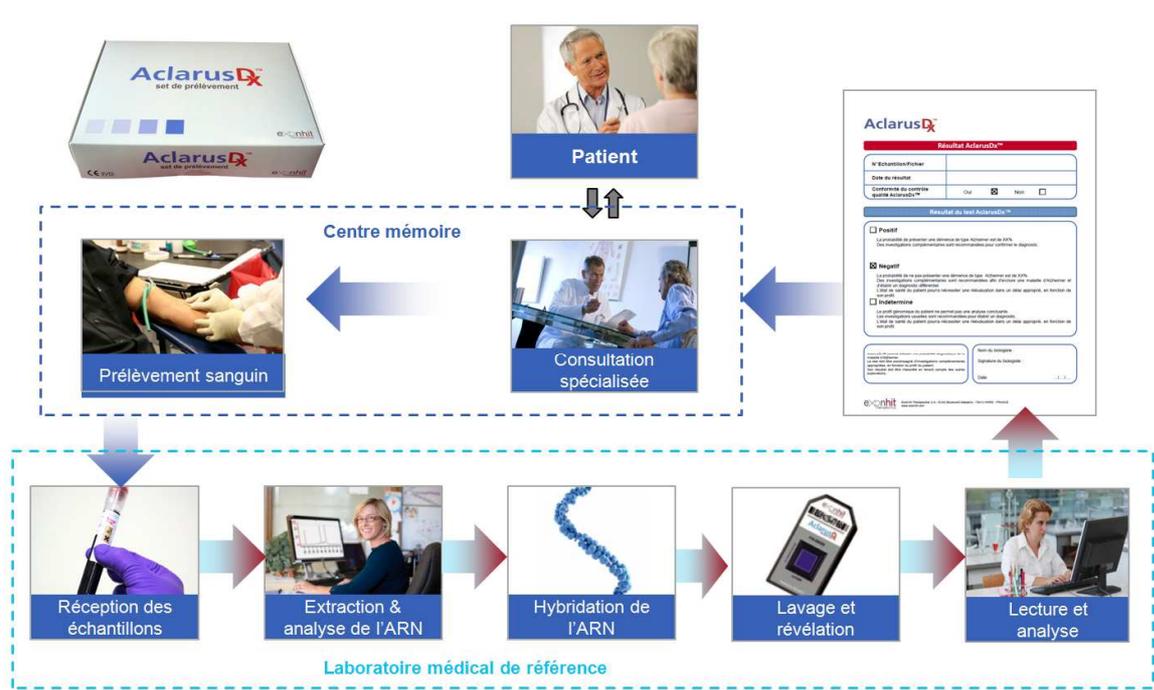
AclarusDx®, test de diagnostic In Vitro :

Fort des résultats de cette étude de validation et de la performance qu'elle a permis d'établir, la Société a entrepris le marquage CE d'AclarusDx®, étape réglementaire préalable à toute commercialisation en Europe de ce test de diagnostic in vitro. Cette étape a été finalisée le 15 mars 2011. Dans le cadre du marquage CE, plusieurs éléments du processus ont fait l'objet du marquage :

- le set de prélèvement qui est commercialisé auprès des consultations mémoire pour leur permettre de réaliser le prélèvement sanguin dans les conditions optimales de conservation de l'ARN (matériau biologique extrêmement fragile)
- le logiciel de « pilotage » de l'instrument qui permet l'analyse des biopuces
- le logiciel d'analyse qui réalise l'interprétation des données

L'ensemble de ce processus est réalisé dans un laboratoire de référence accrédité, selon la réglementation en vigueur, ISO 17025, vers lequel la société a réalisé un transfert de technologie et une étude de concordance pour s'assurer de la robustesse des résultats obtenus.

L'organisation du test est décrite dans le schéma ci-dessous :

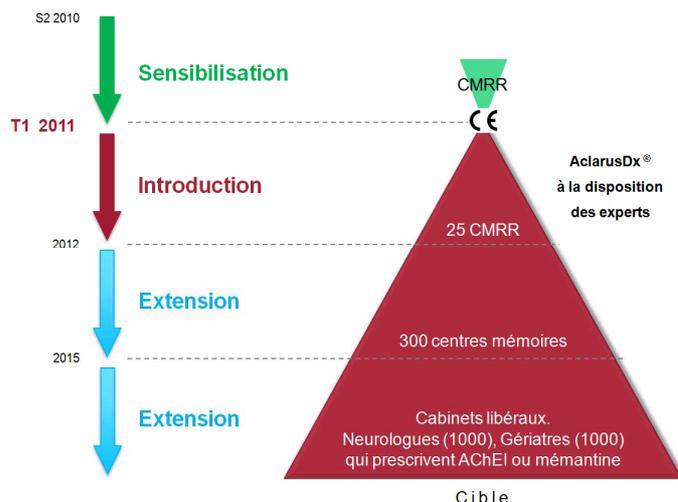


La Société a organisé l'ensemble du processus, y compris la logistique pour le transport congelé des échantillons entre les centres mémoire et le laboratoire de référence.

Le déploiement d'AclarusDx® en France

L'obtention du marquage CE permet à la Société de mettre AclarusDx® à la disposition des Centres Mémoire, en particulier les Centres Mémoire de Ressource et de Recherche (CMRR). Ce déploiement concentré sur les consultations mémoire permet de profiter du mode de financement spécifique de cette activité sur des budgets de « Missions d'Intérêt Général » (MIG).

Le déploiement se fera progressivement suivant le schéma ci-dessous. Après une période de sensibilisation en 2010 au cours de laquelle la Société a mis en place un Comité Scientifique composés d'experts de renom autour du Professeur Françoise Forette, et développé une forte présence en congrès, l'année 2011 est marquée par le recrutement d'un Responsable commercial qui assure la promotion d'AclarusDx® dans les CMRR et dans certains Centres Mémoire de grande expertise. Par ailleurs, le Responsable commercial assure le suivi des demandes qui sont recueillies lors des congrès. Enfin 2011 est également marqué par l'organisation de plusieurs symposium : GRAL (Marseille – Janvier), ADPD (Barcelone – Mars), JASFGG (Paris – octobre); et de publications : les Cahiers de l'année gérontologique – compte-rendu du GRAL ; Neurologies – article sur les biomarqueurs sanguins de la maladie d'Alzheimer.



Mais surtout la Société mettra en place, en 2011, en étroite collaboration avec les principaux spécialistes de la Maladie d'Alzheimer, une étude ayant pour objectif la collecte de données en vie réelle permettant de définir la place d'AclarusDx® dans le processus de diagnostic actuel des Consultations Mémoire. Il s'agira plus précisément d'une étude non interventionnelle longitudinale du diagnostic de la maladie d'Alzheimer chez des patients primo-consultants présentant des troubles cognitifs et/ou se plaignant de perte de mémoire nécessitant une exploration spécialisée utilisant le test sanguin AclarusDx®, en Centres Mémoire de Ressource et de Recherche et en Consultations Mémoire. L'étude portera sur une cohorte de 600 patients qui sera suivie sur une période de 12 mois. L'objectif principal sera d'étudier la prévalence de positivité d'AclarusDx®, en conditions réelles, chez les patients diagnostiqués Alzheimer. A cette occasion seront également évalués, la performance du test dans les autres diagnostics, notamment celui des troubles cognitifs mineurs (TCM), pouvant révéler précocement la maladie d'Alzheimer. L'intérêt de la valeur prédictive d'AclarusDx® à 12 mois dans la vitesse de déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer, et, éventuellement, dans d'autres pathologies diagnostiquées (ex : TCM) sera également étudié. L'identification potentielle d'un algorithme associant le résultat du test AclarusDx® à un ou plusieurs paramètres collectés lors de la visite et pouvant ainsi permettre de faciliter le diagnostic de la maladie d'Alzheimer sera recherchée.

* Le déploiement en France sera une base à partir de laquelle la Société envisagera le déploiement dans les autres pays européens et, plus tard, aux Etats-Unis*. Ce déploiement se fera selon l'attractivité des marchés (niveau de sensibilisation à la problématique du diagnostic de la maladie et capacité de financement du test) et très probablement en établissant des partenariats avec des sociétés implantés dans chacun des pays sélectionnés.

AclarusDx®, dans des cohortes prospectives

AclarusDx® est également inclus dans le protocole de plusieurs grandes cohortes prospectives conduites en France. Cette participation permettra là encore de mieux connaître les informations qu'AclarusDx® peut apporter aux cliniciens ; mais également, d'avoir accès à des échantillons pour développer des signatures complémentaires utiles pour permettre la prise en charge optimale des patients.

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

MAPT

La Société s'est récemment associée au centre hospitalier universitaire de Toulouse et à l'Institut de Recherche Pierre Fabre dans le cadre de l'étude *Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT)*. L'objectif principal de cet essai est d'évaluer l'efficacité d'une intervention multidomaine (nutrition, exercice physique, stimulation cognitive) et d'un traitement par oméga-3 dans la prévention du déclin des fonctions cognitives chez la personne âgée et fragile. La Société entend appliquer sa technologie d'analyse du transcriptome aux échantillons de l'étude afin d'identifier des biomarqueurs sanguins précoces de la maladie d'Alzheimer. Détecter la maladie avant l'apparition des signes de démences et donc agir à un stade très précoce est une condition essentielle à une meilleure prise en charge des patients. Pendant une période de trois ans, 1.680 patients des deux sexes, fragiles et âgés de 70 ans au plus, seront suivis. Des prélèvements sanguins annuels permettront d'analyser le transcriptome et de développer éventuellement un test qui identifiera les sujets asymptomatiques mais présentant des troubles des fonctions cognitives, non diagnostiqués mais susceptibles d'évoluer vers une pathologie démentielle. L'étude MAPT permettra ainsi d'évaluer la capacité d'AclarusDx® à identifier les sujets progressant vers la maladie d'Alzheimer à partir d'une population à risque (sujets fragiles) par rapport aux sujets ne présentant pas de détérioration des fonctions cognitives. La capacité de la signature transcriptomique à identifier les sujets fragiles présentant un déclin cognitif rapide sera également étudiée. Cet aspect relatif à la vitesse du déclin cognitif demeure encore peu étudié mais revêt un aspect pronostic capital, notamment en terme de prise en charge thérapeutique. La collection d'échantillons sanguins permettra, le cas échéant, et de manière exploratoire, d'identifier de nouveaux biomarqueurs sanguins pouvant être associés à une évaluation prévue dans l'étude, et également de nouvelles signatures transcriptomiques associées à la conversion vers la maladie d'Alzheimer et/ou au déclin cognitif rapide.

Programme Hospitalier de recherche Clinique

Il s'agit d'une cohorte prospective regroupant de nombreux Centres Mémoire de Ressource et de Recherche et Consultations Mémoire, comportant plusieurs centaines de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de TCM et qui sera suivie pendant 2 ans. L'objectif d'Exonhit sera d'évaluer la capacité d'AclarusDx® à identifier précocement les sujets TCM progressant vers la maladie d'Alzheimer, ainsi que les patients Alzheimer déclinant rapidement, c'est-à-dire* chez lesquels la maladie progresse plus rapidement et est plus agressive. La corrélation des résultats du test avec d'autres biomarqueurs et des scores de tests neuropsychologiques collectés dans cette cohorte sera étudiée. La possibilité d'identifier un algorithme combinant le résultat d'AclarusDx® à d'autres paramètres de l'étude, permettant ainsi d'identifier la maladie d'Alzheimer à un stade précoce ainsi que les déclineurs rapides, sera également considérée.

PHARMACOG

Exonhit participe également au projet PharmaCog pour l'identification de biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le cadre du consortium européen IMI (Initiative Médicaments Innovants).

PharmaCog signifie « Prédiction des propriétés cognitives de nouveaux candidats médicaments pour les maladies neurodégénératives en phase de développement clinique précoce ». C'est un projet multipartite, coordonné par le département R&D de GlaxoSmithKline et l'Université de la Méditerranée à Marseille. Il réunit des scientifiques de haut niveau issus de 5 petites et moyennes entreprises, de 11 grands laboratoires pharmaceutiques, de 12 universités, ainsi qu'une association de patients représentant 9 pays européens qui disséminera les résultats du projet. L'Agence européenne du médicament (EMA), en tant que partenaire associé, partagera également les avancées du projet en Europe. A l'issue du projet, PharmaCog devrait fournir les outils nécessaires à une définition plus précise du potentiel d'un candidat médicament, à une réduction de la période de développement de nouvelles thérapies et ainsi accélérer l'approbation de nouveaux traitements prometteurs. Les outils développés par Exonhit seront essentiellement des biomarqueurs sanguins de la présence et de l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Ces biomarqueurs identifiés à l'aide de la plateforme hGWSA, pourraient devenir essentiels en développement thérapeutique parce qu'ils donneront une meilleure idée de la façon dont les résultats obtenus lors d'essais précliniques peuvent être reproduits en développement clinique. La participation d'Exonhit à ce projet s'inscrit donc pleinement dans sa stratégie relative à la Médecine Personnalisée.

PharmaCog est financé par l'IMI et la Commission européenne dans le cadre du programme « Seventh Framework » (FP7/2007-2013) pour l'innovation. Le budget de PharmaCog est de 20 millions d'euros, 9 millions provenant de l'IMI et 11 de la Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA).

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

L'IMI est un partenariat public-privé unique créé en 2008 par l'industrie pharmaceutique et les pays européens pour résoudre les difficultés récurrentes rencontrées lors de la découverte de médicaments et pour accélérer leur mise à disposition des patients. L'objectif de ce partenariat est de soutenir et d'accélérer la découverte et le développement de médicaments qui soient meilleurs pour les patients et d'améliorer la compétitivité de l'Europe en s'assurant que son secteur biopharmaceutique reste un secteur dynamique de haute technologie.

* AclarusDx® aux Etats-Unis*

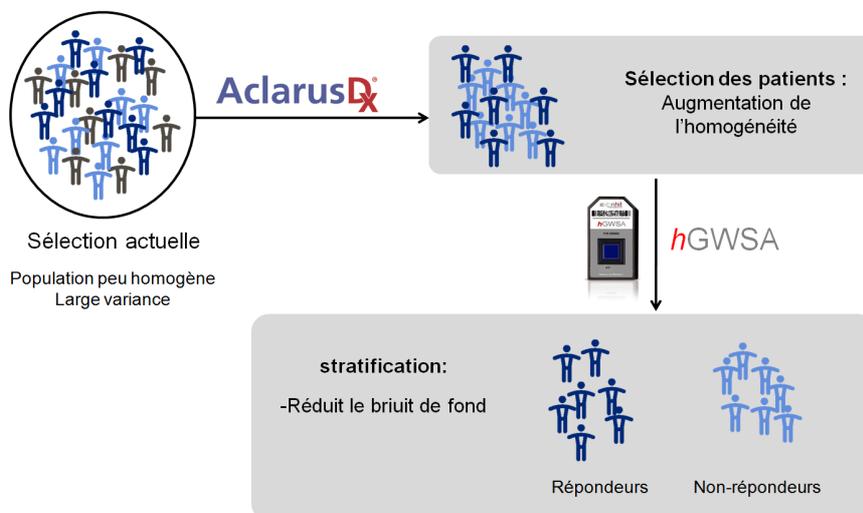
La mise sur le marché américain d'un test de diagnostic *in vitro* nécessitant un processus réglementaire plus complexe et long que celui du marquage CE pour l'Europe, la Société a décidé de mettre en place en 2011 une étude exploratoire dans un centre expert afin d'évaluer la performance du test dans un autre contexte que celui de l'étude de validation. Il s'agit d'une étude pilote portant sur 160 patients américains présentant des troubles de la mémoire et adressés à un centre américain de référence pour une évaluation diagnostique. L'objectif principal sera d'évaluer la performance d'AclarusDx® dans l'identification de la maladie d'Alzheimer dans cette population d'étude. Elle permettra, de plus, d'établir un comparatif de la performance du test entre les populations française et américaine. Les données recueillies serviront à définir l'utilité clinique du test aux Etats-Unis*, son positionnement dans le processus diagnostique, et son intérêt potentiel chez les prescripteurs cibles (médecins généralistes américains). La définition de cette étude a été réalisée avec l'assistance du Professeur Jeff Cummings, sommité de la maladie d'Alzheimer aux Etats-Unis* (Cleveland Clinic, Las Vegas) et membre du conseil scientifique Alzheimer de la Société.

AclarusDx® en recherche Clinique

La Société propose aux Compagnies pharmaceutiques et de biotechnologies engagées dans la recherche et le développement de nouvelles molécules pour la prise en charge de la maladie d'Alzheimer d'ajouter AclarusDx® à l'ensemble des examens habituellement pratiqués pour décider de l'inclusion des patients dans l'essai. L'application de la signature transcriptomique dans ces conditions permet de contrôler la qualité de l'homogénéité du recrutement et donc de réduire l'écart-type de la population à l'inclusion. L'intérêt d'AclarusDx® repose sur ses caractéristiques intrinsèques : simplicité du prélèvement, objectivité, outil insensible aux différences humaines ou culturelles, processus analytique centralisé.

Par ailleurs, le processus analytique utilisant la biopuce GWSA, permet de collecter, sur la base de l'échantillon sanguin prélevé lors de la visite d'inclusion, une grande quantité d'informations complémentaires qui sont analysables et interprétables à toute phase du plan de développement clinique. Ces données peuvent permettre de segmenter la population de l'essai (voir un exemple pilote réalisé dans le cadre de l'essai clinique de phase Iia du composé EHT 0202).

Le schéma ci-dessous résume les étapes de ce processus :



* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

- * Pour promouvoir cette approche, la Société a recruté aux Etats-Unis* début 2011 un Directeur Grand Compte qui a une double expérience de l'univers du diagnostic et du développement commercial dans des sociétés de gestion d'essais cliniques (CRO). Il a établi de nombreux contacts préliminaires avec les laboratoires pharmaceutiques et de biotechnologies impliqués dans le développement de nouvelles molécules pour la maladie d'Alzheimer.

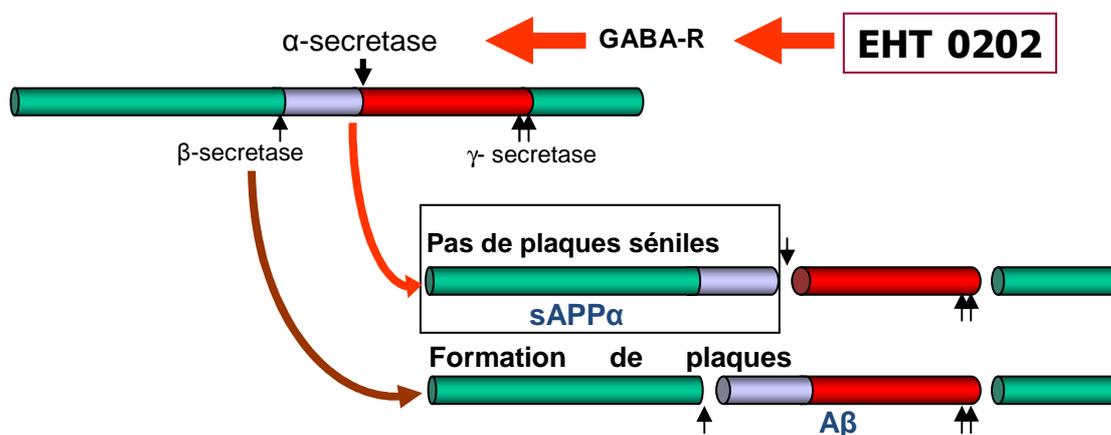
6.6.1.2 EHT 0202 (candidat-médicament pour le traitement de la maladie d'Alzheimer)

- * Si, à ce jour, la maladie d'Alzheimer reste incurable, deux grandes familles de médicaments apportent des améliorations dans le traitement des troubles cognitifs : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les antagonistes faibles du NMDA. Le marché total était estimé à 6,5 milliards de dollars US en 2008 (source : *Business Insights 2008*) et devrait atteindre un peu moins de 12 milliards de dollars US en 2013. Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase approuvés sont commercialisés par Pfizer, Novartis, Johnson & Johnson et Eisai. Le médicament leader sur le marché est actuellement l'Aricept® commercialisé par Pfizer et Eisai qui a généré 3,3 milliards de dollars US de ventes en 2007. La mémantine, l'antagoniste faible du NMDA de Forest Laboratories Inc. Représente plus de 20% des nouvelles prescriptions dans cette indication aux Etats-Unis* et en Europe en 2007 (source : *IMS World Review 2008*) et a généré plus de 838 millions de dollars US de ventes en 2007.

EHT 0202

EHT 0202 met en jeu un mécanisme d'action innovant par rapport aux traitements actuels de la maladie d'Alzheimer : il stimule un des mécanismes de transformation de la protéine APP (Amyloid Precursor Protein) présente dans le cerveau et à l'origine de plaques amyloïdes toxiques, celui de l' α -sécrétase qui scinde l'APP en deux fragments. L'un est naturellement éliminé, et l'autre, appelé sAPP α , a des propriétés procognitives et neuroprotectrices. Ce mécanisme évite la production du peptide amyloïde A β , et EHT 0202 pourrait ainsi réduire potentiellement la formation des plaques A β toxiques (*Marcade M, Bourdin J, Loiseau N, Peillon H, Rayer A, Drouin D, Schweighoffer F, Désiré L. Etazolate, a neuroprotective drug linking GABAA receptor pharmacology to amyloid precursor protein processing. Journal of Neurochemistry. 2008 ; 106 : 392-404*).

Les études de Phase I ont démontré la bonne tolérance d'EHT 0202 chez des volontaires sains jeunes et également chez des volontaires âgés.



Lors des études précliniques, plusieurs constatations ont été faites :

- EHT 0202 protège les neurones corticaux contre le peptide A β 42 et les stress cellulaires connexes, et la neuroprotection est associée à l'activité protectrice du sAPP α ;
- EHT 0202 affiche des propriétés procognitives dans divers modèles précliniques, mettant en jeu la détérioration de la mémoire liée à l'âge (*Drott J, Desire L, Drouin D, Pando M, Haun F. Etazolate improves performance in a foraging and homing task in aged rats. Eur J Pharmacol. 2010 May 25 ;634(1-3) :95-100*) ou encore l'amnésie provoquée par la scopolamine ; et
- l'administration régulière par voie orale d'EHT 0202 réduit les concentrations du peptide A β 42 dans le cerveau et le liquide céphalorachidien du rat et du cobaye.

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

Les propriétés procognitives d'EHT 0202 ont également été démontrées dans une étude clinique de phase I. En 2007, 12 sujets jeunes et sains, chez lesquels des troubles cognitifs (détérioration significative du niveau de vigilance et de cognition) avaient été induits par une injection de scopolamine, ont reçu une administration unique d'EHT 0202 à trois doses différentes. L'étude montre qu'EHT 0202 est associé à une amélioration statistiquement significative du niveau de vigilance, et, à la dose de 80mg, améliore la cognition et restaure le fonctionnement de la mémoire de travail alors même que l'effet nocif de la scopolamine est à son maximum.

Une étude clinique de phase Iia a été réalisée dans 23 centres en France sous la direction du Professeur Bruno Vellas, Chef du Centre de Recherche Clinique sur la Maladie d'Alzheimer et du Gérontopôle, au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse (INSERM U 558). Un total de 197 patients ambulatoires âgés de 60 à 90 ans souffrant de la maladie d'Alzheimer à des stades allant de léger à modéré a été sélectionné et 159 d'entre eux ont été randomisés pour recevoir le traitement de l'étude, par voie orale, pendant une période de trois mois.

Cette étude randomisée en double-aveugle, et contrôlée par un placebo, avait pour objectif principal l'évaluation de la sécurité d'emploi et de la tolérance d'EHT 0202, mais aussi la détermination de l'efficacité exploratoire du traitement chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. L'effet de deux doses différentes d'EHT 0202 (40 ou 80 mg, deux fois par jour) en traitement additionnel à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase était évalué en comparaison avec un placebo.

L'analyse des résultats a montré qu'EHT 0202 présente une bonne sécurité d'emploi aux deux doses testées (40 et 80 mg, deux fois par jour) et qu'il est globalement bien toléré. Les effets indésirables observés le plus fréquemment étaient principalement liés à l'activité d'EHT 0202 sur le système nerveux central et étaient dépendants de la dose. Il n'y a eu aucun événement indésirable spécifique au niveau gastro-intestinal, cardiovasculaire ou biologique dans les groupes de traitement par rapport au groupe placebo, suggérant l'absence d'interaction clinique entre EHT 0202 et les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Les retraits de l'étude dus à des événements indésirables sont survenus majoritairement au cours des 6 premières semaines de traitement et avaient tous des causes différentes.

Des signes encourageants d'amélioration des fonctions cognitives, mesurées à l'aide de l'ADAS-Cog, le test de référence de la cognition, ont été observés chez les patients traités par EHT 0202. Ces résultats demandent à être confirmés sur des populations plus larges et sur une durée plus longue. Ils apparaissent cependant concordants avec les observations précédentes lors de l'administration d'EHT 0202 dans des modèles animaux de la maladie d'Alzheimer. Lors de certaines évaluations incluant notamment le test ADAS-Cog, il a aussi été observé une tendance à une meilleure réponse au traitement par EHT 0202 dans la sous-population des patients ApoE4 positifs (porteurs d'un ou deux allèles ApoE4 dans leurs gènes et représentant approximativement la moitié de la population totale) par rapport aux patients non porteurs de l'allèle ApoE4 dans leurs gènes. En 2010, à l'aide de sa plateforme hGWSA, Exonhit a identifié une différence au niveau transcriptomique qui permettrait, avant de commencer le traitement, d'identifier les patients qui bénéficieraient d'un traitement par EHT 0202 de ceux qui n'y répondraient pas. Le développement et la validation d'une signature moléculaire prédictive lors des prochaines études cliniques visant à évaluer EHT 0202 sur un plus grand nombre de patients pourraient permettre d'augmenter les chances de succès de la suite du développement clinique de ce composé, et pourraient aider à identifier les populations de patients les plus adaptées à un traitement par EHT 0202.

Les résultats de cette étude de phase IIA ont fait l'objet d'une publication récente : EHT0202 in Alzheimer's Disease : A 3-Month, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Stud. B. Vellas, O. Sol, P.J. Snyder et al , *Current Alzheimer Research*, 2011, 8, 203-212.

Ces premiers résultats cliniques permettent le passage d'EHT 0202 en Phase Iib de manière (i) à déterminer les bénéfices cognitifs d'EHT 0202 au cours d'un essai clinique plus prolongé et portant sur plus de patients ; (ii) à explorer davantage le bénéfice d'EHT 0202 dans la population ApoE4 positive ; et enfin (iii) à déterminer le dosage thérapeutique optimal d'EHT 0202.

A ce jour, la Société a financé la totalité de la recherche et du développement associés à ces programmes et conserve la totalité des droits de commercialisation dans l'ensemble des marchés. Dorénavant, la Société cherche à licencier ce produit à des partenaires pouvant en assurer la poursuite du développement clinique et la commercialisation.

Voir le chapitre 4.2 pour la notification par l'Office Européen des Brevets à la Société le 15 juin 2011 de l'opposition faite par Glaxo Group Limited à l'accord, fin 2010, d'un brevet obtenu par la Société et couvrant, parmi ceux de la famille des pyrazolopyridines, le composé EHT 0202 dans ses applications aux maladies neurodégénératives dont les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

6.6.2 Les produits en oncologie

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

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

- * Selon l'American Cancer Society, aux Etats-Unis* en 2010, 1.530.000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués avec 790.000 cas chez l'homme et 740.000 cas chez la femme. Chez l'homme, le cancer de la prostate est le plus fréquent avec 218.000 nouveaux cas, suivi du cancer du poumon (117.000 cas) et le cancer colorectal (49.500 cas). Avec 207.100 nouveaux cas en 2010, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez
- * la femme avant le cancer du poumon (105.800 cas) et le cancer colorectal (53.500 cas). Aux Etats-Unis*, les dépenses annuelles de soins pour le cancer s'élèvent à 103 Milliards d'euros.

6.6.2.1 EHT Dx14 (diagnostic tissulaire du cancer du sein)

Le cancer du sein et son marché

Le cancer du sein constitue la première cause de décès chez les femmes atteintes d'un cancer avec 458.000 décès en 2008 dans le monde (*Global Cancer Facts & Figures 2008*). Selon l'OMS, un million de nouveaux cas de cancers du sein sont détectés tous les ans dans le monde, représentant 12% de tous les nouveaux cas de cancer. Selon le rapport 2010 de l'American Cancer Society, en 2010, 207.100 nouveaux cas de cancers ont été détectés et 39.800 personnes sont décédées du cancer du sein aux Etats-Unis*. Cela représente 28% des cancers diagnostiqués chez la femme.

- * La détection précoce du cancer du sein augmente de manière significative les chances de survie. L'OMS recommande aujourd'hui que les femmes âgées de plus de 50 ans bénéficient d'un examen de détection une fois tous les deux ans. Cette recommandation est suivie dans de nombreux pays, comme en France. Aux Etats-Unis*, le *National Cancer Institute* recommande lui un examen annuel pour les femmes de 40 ans à 74 ans ; dans les faits, il est estimé qu'environ un tiers de la population visée se présente aux examens de dépistage.

Aujourd'hui, cette détection comprend principalement un examen physique réalisé par le médecin et une mammographie. Le diagnostic inclut également, dans un second temps, des biopsies ou même une chirurgie à visée exploratoire. Selon l'étude *U.S. Markets for Breast Disease Detection and Diagnostic Technologies, March 2006*, Medtech Insight estimait le marché américain de la mammographie à 690 millions de dollars en 2004.

- * Dans ce domaine, il est estimé que les Etats-Unis* représentent environ 40% du marché mondial. Sur la base de ces hypothèses, le marché mondial était de l'ordre de 1,7 milliard de dollars en 2004.

En moyenne, la mammographie détecte entre 80 et 90% des cancers du sein chez les femmes ne présentant aucun symptôme. Cependant la fréquence d'utilisation de la mammographie est très inégale d'un pays à l'autre et les besoins de nouveaux diagnostics pour cette maladie sont importants notamment pour la détection précoce.

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

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

EHT Dx14

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

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

Cette signature peut potentiellement être utilisée chaque fois qu'une cytoponction est réalisée. Utilisée en combinaison avec l'analyse cytopathologique de la tumeur mammaire, elle permettrait d'augmenter la performance de cette dernière. En effet, l'analyse de cellules mammaires tumorales par cytoponction à l'aiguille fine est considérée actuellement comme moins fiable que l'examen anatomo-pathologique. C'est la raison pour laquelle l'analyse cytologique est réservée à quelques centres experts. L'EHT Dx14 peut s'avérer également particulièrement utile pour les cas où les résultats de la cytoponction sont indéterminés ou douteux et nécessitent de ce fait des explorations complémentaires (par exemple, une biopsie mammaire) afin d'aboutir à un diagnostic définitif. Aujourd'hui, tandis que la proportion des analyses cytologiques mammaires indéterminées est souvent autour de 10% des cytoponctions pratiquées dans les centres experts, ce pourcentage s'avère globalement plus élevé dans les autres centres

En mai 2009, la Société a conclu un accord de licence avec l'Institut Gustave Roussy visant à terminer le développement et commercialiser ce nouveau test diagnostique du cancer du sein pour une application recherche. Dans le cadre de cet accord, la Société s'engage à poursuivre la validation de la signature identifiée par l'Institut Gustave Roussy.

Selon les termes de l'accord, l'Institut Gustave Roussy concède à Exonhit une licence exclusive et mondiale permettant de développer et de commercialiser un diagnostic moléculaire pour le cancer du sein. En retour, l'Institut Gustave Roussy a perçu un versement initial et recevra des paiements d'étapes et des redevances sur les ventes futures.

La validation clinique d'EHT Dx14 s'est effectuée en deux temps ; elle a démontré tout d'abord sur une série indépendante d'échantillons de cytoponction malins (47) et bénins (47), issus du Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Gustave Roussy, une spécificité de 91,5% et une sensibilité de 97,9%.

Dans un deuxième temps, il a fallu démontrer la valeur ajoutée du test dans la différenciation de 55 échantillons «difficiles» pour lesquels l'analyse cytologique ne permettait pas d'apprécier la nature cancéreuse ou bénigne de la tumeur (échantillons indéterminés). Les résultats obtenus ont montré une spécificité de 81,8% et une sensibilité de 77,30%. Il en résulte que, lorsque l'analyse cytologique d'échantillons de cytoponction est indéterminée, EHT Dx14 est capable de déterminer la nature exacte de la tumeur mammaire dans 78,2% des cas, soit près de 4 cas sur 5.

Par projection, en prenant en compte la fréquence attendue des diagnostics incertains dans la population générale, la performance globale ajustée d'EHT Dx14 est de 93,40% (analyse en post- hoc), sa spécificité est de 90,7% et sa sensibilité de 96,1%. La performance du test ajustée sur la prévalence à l'Institut Gustave Roussy est ainsi supérieure à 90%, indiquant ainsi l'excellente performance du test EHT Dx14 sur la population globale de cytoponctions réalisées à l'Institut Gustave Roussy.

Sur la base de ces résultats, la Société prévoit, à l'automne 2011, de mettre EHT Dx14 à disposition des principaux centres de cancérologie français comme test destiné à l'investigation clinique (Investigational Use Only Product, voir le chapitre 6.7.2 du présent document de référence – Essais Cliniques).

6.6.2.2 EHT 107

Le programme 107 a été initié en 2008 suite à la découverte de l'affinité de certaines molécules Exonhit pour une cible thérapeutique validée pour le traitement du cancer. L'intérêt pour cette cible provient du fait qu'elle régule deux aspects complémentaires du développement tumoral : la croissance et la survie des cellules tumorales et l'angiogenèse tumorale (qui correspond à l'apparition de nouveaux vaisseaux destinés à répondre aux besoins métaboliques de la tumeur). Une librairie chimique de plus de 180 composés propriétaires a été réalisée et les composés ont été évalués à la fois sur la base de leur activité antiproliférative dans divers lignées de cellules tumorales (colon, poumon, sein, pancréas, leucémie myéloïde chronique etc) et de leurs propriétés antiangiogéniques. L'activité antiangiogénique de ces composés permet par ailleurs d'envisager d'autres indications thérapeutiques que le cancer.

Les composés les plus actifs identifiés à ce jour présentent ainsi une puissante activité in vitro (inférieure à 10nM) sur ces deux aspects de la biologie de la tumeur et se comparent favorablement aux autres molécules de cette classe actuellement en développement. Ces composés présentent en outre l'avantage de maintenir leur activité dans les cellules résistantes aux agents anti-tumoraux classiques par l'activité des transporteurs MDR et MRP, ainsi que dans les cellules rendues résistantes à des agents anti-cancéreux tels que le Taxol ou le Glivec. A la suite de ces résultats prometteurs pour ce programme visant à développer une nouvelle thérapie efficace sur de multiples indications, notamment sur des tumeurs résistantes aux traitements, deux séries de composés sont en cours d'optimisation chimique et de protection intellectuelle (dépôt initial en juillet 2010).

Les études de « preuve de concept » chez l'animal permettront de sélectionner la molécule qui pourrait entrer en pré-développement.

L'objectif de la Société est de céder ce produit sous licence.

6.6.3 Les développements en collaboration avec des partenaires

6.6.3.1 Partenariat avec Allergan

Le 20 décembre 2002, la Société a signé un accord de collaboration avec la société Allergan Sales L.L.C. (« **Allergan** »), une filiale d'Allergan, Inc., société pharmaceutique américaine cotée au *New York Stock Exchange* (« **NYSE** »). La collaboration de la Société avec Allergan porte sur le développement de nouveaux médicaments dans les domaines de l'ophtalmologie, de la douleur et des maladies neurodégénératives. En rémunération des efforts de recherche réalisés par la Société dans le cadre de cette collaboration, Allergan effectue des paiements annuels de recherche et développement. Ces paiements sont ajustés à la hausse chaque année en fonction de la progression de l'indice PPIPP (*Producer Price Index for Pharmaceutical Preparation*) publié par le *U.S. Department of Labor, Bureau of Labor statistics*, La Société peut également recevoir des paiements d'Allergan liés au franchissement d'étapes clés du programme. Outre ces paiements, la Société recevra des redevances sur les produits issus de cette collaboration.

Dans un premier temps, les demandes de brevets sur les cibles et sur les méthodes d'utilisation de ces cibles issues de la collaboration sont la propriété de la Société qui garde le droit de prendre toutes les décisions de protection de propriété industrielle en consultation avec le comité scientifique en charge de superviser et de gérer cette collaboration. Cependant, sur certaines cibles sélectionnées, les demandes de brevets correspondront à une propriété conjointe entre Allergan et Exonhit. Allergan possédera des droits exclusifs mondiaux sur les composés développés dans les domaines de l'ophtalmologie et de la douleur. La Société dispose d'une option pour exercer les droits de co-développement et de co-commercialisation des composés issus de la collaboration dans le champ d'applications autres que la douleur, l'ophtalmologie et les maladies neurodégénératives. Ces droits de co-développement et de co-commercialisation des composés issus de la collaboration cessent en cas de non-respect des clauses contractuelles.

Cette collaboration avait initialement une durée de cinq ans. Allergan et la Société ont conclu le 14 mars 2005 un avenant en vertu duquel l'accord de collaboration a été prolongé de deux ans, soit jusqu'en décembre 2007. Un nouvel avenant a été signé en juillet 2006 prolongeant la collaboration jusqu'en décembre 2009. En décembre 2007, ces deux avenants ont été regroupés dans un nouveau contrat qui en outre procurait à Allergan une option pour renouveler cette collaboration pour deux années supplémentaires jusqu'à décembre 2011, option qui a été exercée par Allergan en 2008. Dans le même temps, un accord de conseil a été signé en mars 2008 avec les fondateurs de la Société qui continuent à soutenir l'effort de recherche entrepris. Exonhit et Allergan ont d'ores et déjà convenu de se réunir pour déterminer les modalités de poursuite de la collaboration qui pourrait ainsi être prolongée au-delà* de décembre 2011 (voir le chapitre 4.1.2 du présent document de référence).

Les deux sociétés ont convenu d'exclure leurs programmes de développement interne à la date de signature du contrat de la collaboration (en particulier, en ce qui concerne Exonhit, les programmes portant sur EHT 0202).

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

Les douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques se répartissent approximativement en trois groupes de taille similaire : les douleurs lombaires, les douleurs liées au diabète et les douleurs d'origine nerveuse. En 2005, le nombre total de nouveaux cas de douleurs neuropathiques était de 20.385.000 en Europe et 19.700.000 aux Etats-Unis* (Business Insights, The Pain Market Outlook to 2011).

En 2008, les ventes de médicaments pour soigner ces pathologies s'élevaient à 2,3 milliards de dollar pour les deux zones. Ces ventes, dont la croissance est estimée à 8,5% par an jusqu'en 2018, sont dominées par les antiépileptiques qui représentent 78% du marché, et par Pfizer dont les ventes de Lyrica dépassaient le milliard de dollar en 2008 pour ces seules indications.

EHT/AGN 0001

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

EHT/AGN 0001 (AGN-209323) est le composé le plus avancé de la collaboration d'Exonhit avec Allergan. EHT/AGN 0001, actuellement en développement clinique dans la douleur neuropathique, a terminé avec succès les essais cliniques de Phase 1 en 2009. En 2010, un accord de licence exclusive mondiale portant sur le développement et la commercialisation d'EHT/AGN 0001 (AGN-209323), a été signé par Allergan et Bristol-Myers Squibb.

Selon les termes de la sous-licence consentie par Allergan à Bristol-Myers Squibb, Exonhit reçoit un versement initial de 4 millions de dollars. Exonhit pourra percevoir des paiements d'étape en fonction du développement et de l'enregistrement d'EHT/AGN 0001, et ceci pour un montant qui pourrait dépasser 32 millions de dollars. ExonHit recevra également des redevances sur les futures ventes mondiales.

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

Au cours du premier trimestre 2011, EHT/AGN 0001 est entré en phase II clinique pour le traitement des douleurs neuropathiques.

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

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

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

L'accord entre Allergan et Bristol-Myers Squibb comprend aussi une licence exclusive mondiale pour EHT/AGN 0002 et ses autres composés associés.

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

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

6.6.3.2 Partenariat avec bioMérieux

Pour répondre aux besoins du vieillissement de la population et d'un diagnostic toujours plus précis pour un traitement efficace, le marché du diagnostic *in vitro* est en croissance et en pleine mutation. Exonhit a choisi de nouer des partenariats avec des sociétés leaders dans ce domaine pour pouvoir tirer profit du développement de ces marchés, en se basant sur son savoir-faire et sa position de propriété industrielle.

Après un premier accord de recherche conclu en 2000, la Société a signé le 1^{er} janvier 2003 un accord de recherche et développement stratégique avec la société bioMérieux, acteur majeur du diagnostic *in vitro*. Cet accord, qui portait initialement sur le cancer du sein, a été étendu à d'autres tests de diagnostic sanguins et tissulaires dans le domaine des cancers. Il arrivera à échéance en octobre 2011.

En rémunération des efforts de recherche réalisés par la Société dans le cadre de cette collaboration, bioMérieux effectue des paiements de recherche et développement. La Société pourrait également recevoir des paiements de bioMérieux liés au franchissement d'étapes clés du projet. En cas de succès, la Société recevra des redevances sur les ventes que bioMérieux réalisera.

BioMérieux a pris une option de licence commerciale exclusive et mondiale d'utilisation et d'exploitation des résultats de la collaboration dans le cadre de laquelle Exonhit concéderait à bioMérieux, pour toute la durée de la licence commerciale les droits d'exploitation des technologies et méthodes brevetables ou non, détenues par Exonhit à la date d'entrée en vigueur du contrat, ou à tout moment pendant la durée du contrat et utilisables dans le domaine, y compris les technologies et applications revendiquées au titre des brevets ci-après identifiés par leur numéro d'accord aux Etats-Unis* d'Amérique, à savoir les brevets de procédé « DATAS » (US 6 251 590), les brevets « Tests diagnostiques sanguins » (US 6 372 432) et les brevets couvrant les biopuces optimisées pour la découverte d'événements d'épissage (US 6 881 571).

*

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

EHT Dx11 (diagnostic sanguin des cancers du sein)

Voir le chapitre 6.6.2 du présent document de référence pour une description du cancer du sein et de son marché.

Des résultats scientifiques ont été présentés à l'occasion des congrès annuel de l'Association Nord Américaine pour la Recherche contre le Cancer (AACR) en 2006 et 2007. Ils démontrent, à partir d'échantillons sanguins de 37 femmes en bonne santé (groupe contrôle) et 55 femmes atteintes du cancer du sein aux stades I/II, que le panel de 54 signatures génomiques identifiées par Exonhit permet de différencier les femmes en bonne santé de celles présentant un cancer du sein à un stade précoce avec une bonne sélectivité et spécificité (86,5% des contrôles et 92,7% des cancers du sein ont été correctement classifiés).

Des études cliniques prospectives portant sur plus 1.800 femmes ont été initiées par bioMérieux en septembre 2006. En septembre 2008, bioMérieux a annoncé que les premiers résultats de cette étude ne correspondaient pas aux critères de performance qu'elle avait définis. En novembre 2008, bioMérieux a cédé à la Société des droits de développement et commercialisation, tout en conservant une option de commercialisation. Aux termes de cet accord, la Société a accès aux échantillons déjà recrutés par bioMérieux. La Société a décidé de donner priorité au développement de l'EHT Dx14 et réévaluera l'opportunité de développement d'un tel test dans les prochains mois.

EHT Dx12 (diagnostic sanguin des cancers du colon) et EHT Dx13 (diagnostic sanguin des cancers de la prostate)

Voir le chapitre 6.6.2 du présent document de référence pour une description du marché des cancers de la prostate et du colon.

EHT Dx12

En 2007, des échantillons sanguins ont été collectés chez soixante volontaires afin de réaliser les premières étapes de la recherche dans le cadre du cancer du colon. 20 échantillons ont été collectés auprès d'individus n'ayant pas de cancers détectés après coloscopie, 20 échantillons auprès de patients avec un cancer confirmé en stade I et II et 20 échantillons de patients avec un cancer confirmé stade III et IV. Entre novembre 2009 et janvier 2010, trois signatures moléculaires candidates ont été générées à l'aide des biopuces hGWSA pour différencier des patients atteints d'un cancer colorectal (stades I à IV) de patients sains. Ces signatures ont ensuite été évaluées sur un groupe de patients indépendants comprenant 59 patients atteints d'un cancer colorectal et 57 patients sains. Les performances de ces trois signatures se situent entre 69% et 76%. En février 2010, bioMérieux a annoncé que les résultats de cette étude étaient inférieurs à ses attentes et qu'elle arrêta le projet.

EHT Dx13

Au cours du second semestre 2009, des échantillons de 20 sujets sains et de 20 patients présentant un cancer de la prostate (stade I à IV) ont été analysés à l'aide de biopuces hGWSA. Les résultats montrant la faisabilité sur le plan technique ont été réalisés et présentés à bioMérieux en novembre 2009. Début 2011, Exonhit et bioMérieux ont révisé le plan d'étude défini en février 2009 dans le but de mieux adapter le test aux besoins de la communauté médicale. Exonhit va, au cours du prochain semestre, générer une signature moléculaire qui permettrait de confirmer la nécessité de réaliser une biopsie sur un patient dont le taux de PSA révèle un risque de cancer. BioMérieux fournira les échantillons nécessaires pour définir la signature et les performances du test. Une spécificité et une sensibilité minimum du test ont été déterminées comme critères d'acceptation en vue de poursuivre la définition d'une signature optimale en vue du développement éventuel d'un produit.

6.7 Aspects réglementaires

6.7.1 Introduction

* Les travaux de recherche et développement, les tests précliniques, les études cliniques, les installations, ainsi que la fabrication et la commercialisation des produits thérapeutiques et diagnostiques sont soumis à de multiples dispositions législatives, réglementaires et éthiques complexes définies par les diverses autorités compétentes en France, en Europe, aux Etats-Unis* et dans d'autres pays. (Voir le chapitre 4.1 du présent document de référence). L'Agence Européenne des Médicaments (« **EMA** »), la *Food and Drug Administration* américaine (« **FDA** »), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (« **AFSSAPS** »), la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (« **CNIL** ») et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays imposent des contraintes importantes en matière de développement, d'essais cliniques, de fabrication et de commercialisation des produits tels que ceux que la Société développe et en matière de protection des données personnelles. En cas de non respect de ces réglementations, les autorités réglementaires peuvent infliger des amendes, saisir ou retirer du marché des produits ou encore suspendre partiellement ou totalement leur production. Elles peuvent également retirer des autorisations de mise sur le marché accordées antérieurement ou refuser les demandes d'autorisations que la Société dépose et entamer des poursuites judiciaires.

6.7.2 Présentation de la réglementation dans le domaine du diagnostic

Cadre Réglementaire Général

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

Réglementation des Produits RUO

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

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

Essais Cliniques

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

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

En Europe, l'évaluation des performances d'un produit de diagnostic devra être conforme aux exigences de la Directive 98/79/CE sur les dispositifs « IVD » précitée, notamment en ce qui concerne son évaluation clinique. Si un essai clinique est nécessaire, son protocole devra être approuvé par les autorités compétentes.

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

- * Aux Etats-Unis*, des laboratoires possédant un standard de qualité CLIA ont la possibilité de développer, d'optimiser et de valider les performances d'un test *in vitro*, leur permettant de rendre un résultat de diagnostic au patient dans certaines conditions.

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

- * Les dispositifs médicaux marqués CE en Europe, ou agréés par la *Food and Drug Administration* et marqués « IVD » (« *In Vitro Diagnostic* ») aux Etats-Unis* peuvent être commercialisés en tant que diagnostic *in vitro* à visée médicale.
- * Le statut de « produit de diagnostic *in vitro* » en Europe et aux Etats-Unis* permet aux produits d'être utilisés par un nombre plus important de laboratoires.
- * Pour la commercialisation d'un produit de diagnostic *in vitro* aux Etats-Unis*, le produit devra, en fonction de sa classification réglementaire, soit démontrer son innocuité et son efficacité dans le cadre d'une approbation de pré-commercialisation (« *pre-market approval* »), soit son équivalence substantielle avec un dispositif précédemment approuvé par la FDA aux Etats-Unis* dans le cadre d'une procédure de notification dite 510(k) (« *pre-market notification* »).

En Europe, la mise sur le marché de dispositifs *in vitro* doit obéir aux exigences définies par la Directive 98/79/CE et sa transposition nationale dans chaque Etat Membre dans l'Union Européenne. L'obtention d'un marquage CE est requis, témoin de la conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité fixées par les directives européennes. La mise en œuvre d'un système d'assurance qualité prouvant la maîtrise de la production du test de diagnostic moléculaire doit être en place, ce qui implique notamment le contrôle des fournisseurs et des matières premières, ainsi que l'implémentation de procédures de gestion des risques et de réactovigilance. Les produits de diagnostic *in vitro* sont surveillés par les agences nationales qui garantissent l'application de la Directive européenne relative aux dispositifs médicaux.

Enfin, les tests moléculaires reliés aux traitements médicamenteux thérapeutiques peuvent également faire l'objet d'exigences supplémentaires concernant les diagnostics compagnons. La définition réglementaire d'un test de diagnostic compagnon est actuellement en cours de discussion au sein des autorités réglementaires européenne et américaine car ce test diagnostique devrait être associé spécifiquement à une molécule thérapeutique (couple diagnostic compagnon + médicament).

6.7.3 Présentation de la réglementation dans le domaine du thérapeutique

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

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

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

Essais Cliniques

Chez l'homme, les essais cliniques portant sur des médicaments sont habituellement conduits en trois phases successives. Dans la Phase I, le médicament est généralement administré à des volontaires sains pour déterminer son profil initial d'innocuité, identifier les effets indésirables et évaluer la tolérance aux doses administrées ainsi que sa distribution et son métabolisme. Au cours de la Phase II, le médicament est étudié dans une population limitée de patients porteurs de la maladie ciblée pour déterminer l'efficacité préliminaire et la posologie optimale et, pour définir le profil d'innocuité chez le malade. Au cours de la Phase III, des essais comparatifs à plus grande échelle sont effectués chez des patients porteurs de la maladie étudiée afin de produire suffisamment de données permettant de confirmer l'efficacité et la tolérance selon les exigences des autorités réglementaires. Dans certains cas, les autorités réglementaires peuvent autoriser l'association de la Phase I et de la Phase II en un seul essai de Phase I/II en acceptant un protocole de Phase II dans lequel ces premiers patients subissent des tests spécifiques concernant l'innocuité et la tolérance. Ceci est particulièrement vrai dans les cas où il peut être inapproprié d'effectuer des études de Phase I chez des volontaires sains (par exemple en oncologie). De la même manière, les autorités réglementaires peuvent autoriser l'association de la Phase II et de la Phase III en un seul essai de Phase II/III en acceptant un protocole de Phase III dans lequel un nombre limité de patients est traité et les résultats évalués. En fonction de ces résultats, le nombre total de patients est déterminé à l'avance pour que les analyses aient la puissance statistique nécessaire pour établir l'efficacité du produit testé. Des essais cliniques et de pharmacovigilance sont parfois nécessaires après la commercialisation pour suivre ou expliquer certains effets secondaires, explorer un effet pharmacologique spécifique ou obtenir des données complémentaires plus précises. Une autorisation réglementaire est requise pour la réalisation d'essais cliniques portant sur des médicaments.

Les essais cliniques chez l'homme sont soumis à la législation et à la réglementation des pays où se déroulent ces essais.

Pour les études menées en Europe, la Directive Européenne n°2001/20/CE du 4 avril 2001 relative à la recherche biomédicale, et transposée en droit national français par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 et ses décrets d'application, impose, avant de démarrer un essai clinique, de déposer une demande valide d'autorisation aux autorités compétentes de l'Etat membre dans lequel l'étude doit avoir lieu. Si l'autorité compétente notifie à la société des motifs de refus, la société peut, une seule fois, modifier le contenu de sa demande de façon à prendre en compte les arguments opposés. Si la Société ne répond pas correctement, la demande sera considérée comme rejetée et l'essai clinique ne pourra pas commencer. Le délai d'examen de la demande par l'autorité compétente fixé par chaque Etat-membre ne doit pas excéder 60 jours. Lorsqu'un Etat membre a des raisons objectives de considérer que les conditions de la demande ne sont plus valables ou qu'il dispose d'informations qui font naître des doutes quant à la sécurité ou la valeur scientifique de l'essai clinique, il peut suspendre ou interdire cet essai. Le protocole de chaque étude clinique doit aussi être soumis à l'accord d'un comité d'éthique (comité de protection des personnes) du lieu de réalisation de l'étude. Les comités d'éthique prennent en compte, entre autres, la valeur scientifique de l'étude, la sécurité des participants et la responsabilité éventuelle du site clinique. Les comités d'éthique sont également responsables de la revue des protocoles. Ils peuvent exiger une ou plusieurs modifications du protocole, et il n'y a aucune garantie qu'ils acceptent ou non le démarrage d'une étude. Ce processus peut se faire en parallèle avec le processus d'autorisation réglementaire mais peut impliquer une augmentation importante des délais et des coûts.

Aux Etats-Unis, une demande détaillant les protocoles des essais cliniques envisagés doit être déposée auprès de la FDA et doit être acceptée pour que les essais cliniques puissent commencer chez l'homme. A défaut d'objection de la part de la FDA, la demande entre en vigueur 30 jours après réception. A tout moment durant cette période de 30 jours ou postérieurement, la FDA peut demander l'interruption des essais cliniques envisagés ou en cours. Cette interruption temporaire est maintenue tant que la FDA n'a pas obtenu les précisions qu'elle requiert. En outre, chaque comité d'éthique ayant autorité sur un site clinique peut retarder, voire interrompre momentanément ou définitivement des essais cliniques s'il estime que la sécurité des patients n'est pas assurée ou en cas de non respect des dispositions réglementaires. Un arrêt des essais cliniques, imposé par la FDA ou par un comité d'éthique ou par toute autorité réglementaire peut retarder voire entraver le déroulement de l'essai clinique et par conséquent le développement du produit.

Dans la plupart des pays, les essais cliniques doivent respecter les normes de Bonnes Pratiques Cliniques définies par l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* («**ICH**»). La Commission Européenne a également publié une Directive 2005/28/CE de Bonnes Pratiques Cliniques renforçant les dispositions de la Directive n°2001/20/CE précitée en matière de recherche biomédicale. La Directive 2005/28/CE a été transposée en droit national français par la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. En France, un décret portant sur la création d'un Comité National de Réflexion Ethique sur l'Expérimentation Animale a été publié en mars 2005. Ce Comité a proposé une charte de déontologie sur l'expérimentation animale en avril 2008.

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

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

6.8 Remboursement des produits de diagnostic

En France et dans le cadre réglementaire actuel décrit ci-dessus, une fois qu'un test de diagnostic est marqué CE, un dossier doit être présenté au ministère de la Santé et à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour une évaluation médico-technique. Les procédures de remboursement qui suivent cette évaluation dépendent alors du marché visé. Pour une utilisation des tests de diagnostic dans des centres de cancérologie hospitaliers, le financement des tests sera intégré dans le système de tarification à l'activité ou T2A des établissements publics et privés, après avoir été reconnu et évalué comme un acte médical par la Commission d'évaluation des actes professionnels (CEAP). Pour une utilisation du test dans des laboratoires d'analyse de ville privés, le test de diagnostic doit être inscrit sur la liste des actes de biologie médicale (NABM, Nomenclature des Actes de Biologie Médicale), puis le Comité économique des produits de santé (CEPS) propose un tarif pour le remboursement. Cette dernière procédure est la plus complexe et peut durer plus d'un an. Pour obtenir le remboursement, le test devra avoir fait l'objet d'études cliniques complémentaires et postérieures au marquage CE afin d'en démontrer la valeur ajoutée médico-économique. Les résultats de ces études constitueront la majeure partie du dossier de demande de remboursement.

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

6.9 La concurrence dans le domaine du diagnostic

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

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

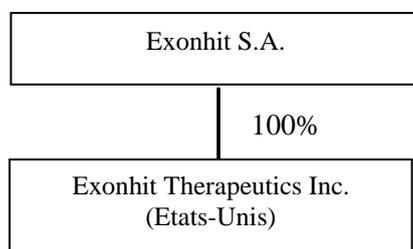
Par ailleurs, le diagnostic moléculaire reste encore aujourd'hui un marché de niche. Les tests de diagnostic moléculaire actuels sont généralement spécifiques d'une pathologie donnée et donc d'un segment de marché relativement petit, où la concurrence reste faible.

Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer les principaux tests de diagnostic moléculaires concurrents d'AclaruDx® sont l'Adtect de Diagenic qui est un test sanguin basé sur la technologie PCR et est encore à un stade précoce d'introduction sur le marché, et l'Innotest d'Innogenetics qui permet de doser deux protéines dans le liquide céphalo-rachidien obtenu par ponction lombaire, une procédure délicate qui en limite l'adoption. D'autres technologies sont également mises en œuvre dans le cadre du diagnostic de cette maladie, en particulier l'imagerie par scanner et RMI (résonance magnétique nucléaire) avec des marqueurs de la plaque amyloïde qui permettent d'en visualiser la présence dans le cerveau. Ces tests d'imagerie restent toutefois plutôt complémentaires que concurrents d'AclaruDx®.

CHAPITRE 7 – ORGANIGRAMME

7.1 Description du groupe

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



7.2 Principale filiale de l'émetteur

* La Société possède une filiale détenue à 100%, Exonhit Therapeutics Inc., société américaine enregistrée dans l'Etat du Delaware (Etats-Unis*), qui est engagée dans la découverte, le développement et la commercialisation de produits de diagnostic et de médicaments.

L'activité du laboratoire de la filiale situé à Gaithersburg, Maryland, consiste essentiellement à faire avancer des programmes de recherche dans les domaines des maladies neurodégénératives, et dans le développement de l'activité SpliceArray comprenant la conception de contenus d'épissage de biopuces fabriquées par Agilent Technologies, Inc. Ou Affymetrix, Inc.

Exonhit Therapeutics Inc. A enregistré une perte nette de 0,178 million de dollars US au cours de l'exercice 2010, contre une perte de 1,245 million de dollars US en 2009. Le total des capitaux propres (négatif) ressort à 3,011 millions de dollars US au 31 décembre 2010 contre 2,833 millions de dollars au 31 décembre 2009.

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

Le tableau ci-dessous présente les filiales et participations au 31 décembre 2010 :

EXONHIT THERAPEUTICS SA

Exercice clos le 31 décembre 2010

TABLEAU DES FILIALES ET PARTICIPATIONS

FILIALES ET PARTICIPATIONS (Montants exprimés en euros)	CAPITAL SOCIAL	RESERVES ET REPORTS A NOUVEAUX	QUOTE PART DU CAPITAL DETENU (en %)	CHIFFRE D'AFFAIRES DU DERNIER EXERCICE CLOS	RESULTAT DU DERNIER EXERCICE CLOS	VALEUR DES TITRES		PRETS ET AVANCES	
						Brute	Nette	Brut	Net
RENSEIGNEMENTS DETAILLES CONCERNANT LES FILIALES ET PARTICIPATIONS									
Filiales (Plus de 50 % du capital détenu)									
- EXONHIT THERAPEUTICS INC	7	(2 120 433)	100%	2 980 193	(129 877)	6 262 294	0	5 655 430	3 402 022

- Le capital social et les autres capitaux propres sont convertis au taux de change en vigueur à la clôture de l'exercice.
- Le résultat du dernier exercice clos est converti au taux de change moyen de la période.

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

CHAPITRE 8 – PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS

8.1 Propriétés immobilières louées

La Société est locataire de son siège social situé 63-65 boulevard Masséna (Paris 13^{ème}). La Société y occupe des locaux sur plusieurs étages d'un hôtel d'entreprise pour une surface totale de 1.962 m², et a conclu trois baux commerciaux auprès de la SAGI initialement en février 1998, mars 2001 et novembre 2007, résiliables tous les trois ans. Une surface de 567 m² est utilisée pour les services administratifs et la direction générale et 1.244 m² sont occupés par les laboratoires. La Société loue également des parkings dans le même immeuble.

Afin de réduire ses coûts et rapprocher la direction des services opérationnels, la Société a décidé le 18 avril 2008 de regrouper ses services administratifs situés autrefois sur un autre site avec ses laboratoires situés au boulevard Masséna et de transférer à cette adresse son siège social. Le bail commercial des anciens locaux administratifs est arrivé à échéance en novembre 2010. Un bail précaire de sous-location signé pour ces locaux en mai 2009, pour la durée résiduelle du bail principal (soit jusqu'en novembre 2010), a été résilié.

* Le laboratoire de la filiale de Gaithersburg, Maryland (Etats-Unis*), est situé dans des locaux loués aux termes d'un bail commercial conclu pour une durée de 10 années qui expire le 31 janvier 2013. La surface occupée est d'environ 1.000 m².

Le montant total des loyers payés par la Société au cours de son dernier exercice comptable 2010 s'élève à environ 608 milliers d'euros.

8.2 Question environnementale

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

Pour une description de la réglementation concernant l'environnement, voir le chapitre 6.7.4 du présent document de référence.

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

CHAPITRE 9 – EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT

Les éléments mentionnés au présent chapitre sont issus du rapport de gestion du Directoire sur les opérations réalisées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010 tel que présenté à l'assemblée générale ordinaire du 27 avril 2011.

9.1 Examen de la situation financière de l'exercice clos le 31 décembre 2010

Résultats consolidés

Les comptes consolidés comprennent en intégration globale les comptes de la Société et ceux de sa filiale. La date de clôture des comptes consolidés est le 31 décembre 2010.

Compte de résultat

Le **chiffre d'affaires** consolidé s'est élevé à 8.171 milliers d'euros, en hausse de 67% par rapport aux 4.892 milliers d'euros enregistrés au cours de l'exercice 2009. La contribution de chacune des sociétés du Groupe au chiffre d'affaires consolidé est la suivante :

- | | |
|-------------------------------|------------------------|
| • Exonhit S.A. : | 8.170 milliers d'euros |
| • Exonhit Therapeutics Inc. : | 1 millier d'euros |

Cette évolution s'explique par un revenu non récurrent qui s'ajoute aux revenus de R&D correspondants au partenariat avec Allergan, lié au versement de \$4 millions effectué par Allergan provenant de la cession des droits pour AGN/EHT 0001 à Bristol-Myers Squibb, qui offre la perspective de revenus futurs sous forme de paiement de jalons de développement et de commercialisation, ainsi que de redevances. Egalement, la filiale américaine a perçu deux subventions du Gouvernement fédéral américain accordées à AclarusDx® dans la maladie d'Alzheimer et au programme EHT 107 en oncologie d'un montant total de 0,3 million de dollars (0,2 million d'euros).

Les dépenses opérationnelles du groupe se sont élevées à 15.392 milliers d'euros, en hausse de 6% par rapport aux 14.552 milliers d'euros enregistrés au titre de l'exercice précédent.

Cette évolution s'explique principalement par les dépenses relatives au projet d'acquisition de la société RedPath, en particulier certains frais administratifs et juridiques, déjà comptabilisés en autres créances à court terme durant l'année 2009, et qui ont été transférés dans les comptes de charge correspondants sur l'exercice 2010 (1.108 millier d'euros) suite à la résiliation de l'accord de fusion.

Les dépenses de recherche et développement ont diminué de 6% à 8,5 millions d'euros contre 9 millions d'euros en 2009, à la suite principalement de la diminution des dépenses d'essais cliniques, à la fois dans nos activités diagnostiques et thérapeutiques.

Les dépenses de marketing et ventes s'inscrivent en hausse de 8% essentiellement en raison des efforts de marketing plus importants dans le domaine du diagnostic, en vue du lancement d'AclarusDx® prévu en 2011.

Le résultat d'exploitation consolidé se solde ainsi par une perte de 6.974 milliers d'euros, une réduction de 28% par rapport aux 9.659 milliers d'euros de perte enregistrés au titre de l'exercice précédent.

Les charges financières ont augmenté de 705% essentiellement en raison d'une nouvelle provision correspondant à la prime potentielle de remboursement des obligations convertibles de la Société, à échéance novembre 2011, qui s'élève à 1,25 million d'euros, ainsi que le prêt relais accordé à la société RedPath et les intérêts à recevoir correspondants qui ont été comptabilisés en perte financière (741 milliers d'euros selon le cours du dollar au 25 octobre 2010).

Dans le même temps, les produits financiers ont diminué de 61% s'expliquant par une trésorerie conservée majoritairement en devises au cours de l'année en vue de l'acquisition de la société américaine. Par conséquent les produits provenant des valeurs mobilières de placement en euros ont été moindre. De plus, le Groupe a affiché une perte de change de 144 milliers d'euros pour l'exercice 2010 contre une perte de change de 70 milliers d'euros pour l'exercice 2009.

En conséquence, le résultat financier net se solde par une perte de 2.103 milliers d'euros en 2010 contre un gain de 343 milliers d'euros en 2009.

Le résultat avant impôt de l'exercice 2010 ressort en perte de 9.077 milliers d'euros, contre une perte de 9.317 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent.

Les produits d'impôts, qui correspondent au Crédit d'Impôt Recherche, ressortent à 1.329 millier d'euros en 2010 contre 1.616 millier d'euros pour l'exercice 2009. Cette diminution est essentiellement liée à la diminution des dépenses d'essais cliniques, aussi bien sur nos activités diagnostiques que thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, le résultat net consolidé de l'exercice 2010 se solde par une perte nette de 7.748 milliers d'euros, contre 7.701 milliers d'euros enregistrés lors de l'exercice précédent. Le résultat net passe ainsi d'une perte de 0,27 euro par action en 2009 à une perte de 0,23 euro par action en 2010.

Situation d'endettement

Le total des dettes financières à court et long terme du groupe, hors crédit-bail, ressort à 107 milliers d'euros au 31 décembre 2010 contre 107 milliers d'euros au 31 décembre 2009.

Le 8 novembre 2006, le Directoire a procédé à l'émission de 2.080.335 Obligations convertibles en actions. Les principales caractéristiques de ces Obligations convertibles en actions sont les suivantes :

- Valeur nominale et prix d'émission : 6,50 euros.
- Parité de conversion : la conversion d'une Obligation convertible donne droit à une action nouvelle (sauf ajustement des parités de conversion prévu au contrat).
- Intérêt annuel : 3,50% l'an.
- Amortissement normal : les Obligations convertibles seront amorties en totalité le 8 novembre 2011 par remboursement au prix de 7,75 euros par Obligation convertible, soit 119,23% du prix d'émission.
- Amortissement anticipé : la Société pourra à son seul gré demander le remboursement anticipé des Obligations convertibles à un prix de remboursement anticipé tel que défini au contrat d'émission (i) à tout moment entre le 8 novembre 2009 et le 8 novembre 2011 si le produit du ratio d'attribution d'actions en vigueur et de la moyenne arithmétique des cours cotés de l'action Exonhit, telle que définie au contrat d'émission, excède 120% du prix de remboursement anticipé ou (ii) si la totalité des Obligations convertibles en circulation est inférieure à 10% du nombre des Obligations convertibles émises.

Au 31 décembre 2010, 1.076.923 Obligations ont été converties en autant d'actions nouvelles. La conversion de la totalité des 1.003.412 Obligations encore en circulation donnerait lieu à l'émission de 1.003.412 actions de la Société. La dette représentée par les obligations convertibles s'élève à 6.522 milliers d'euros.

Cet emprunt est classé au passif du bilan en Fonds non remboursables et assimilés. Les intérêts dus au 31 décembre 2010 s'élèvent à 107 milliers d'euros contre 107 milliers d'euros pour l'année 2009. Ces intérêts comprennent 73 milliers d'euros de provisions d'intérêts non encore prélevés par l'organisme bancaire en charge du paiement aux détenteurs d'obligations sur l'exercice 2010. Les intérêts générés s'élèvent ainsi à 34 milliers d'euros sur l'exercice 2010 et les intérêts payés s'élèvent à 229 milliers d'euros. Par ailleurs, le solde des obligations arrivant à maturité en novembre 2011, la direction de la Société a jugé opportun et prudent d'enregistrer une provision pour prime de remboursement de 1.254 millier d'euros (différence entre la valeur de remboursement de 7,75 € et le prix d'émission de 650 € multiplié par le nombre d'actions 1.003.412) afin de tenir compte du risque de non conversion des obligations.

Variation des flux de trésorerie

La consommation nette de trésorerie occasionnée par les opérations d'exploitation ressort à 5.803 milliers d'euros pour l'exercice 2010, contre 6.706 milliers d'euros pour l'exercice 2009. Cette diminution s'explique principalement par l'augmentation des revenus liés à la sous-licence concédée par Allergan à BMS, compensée en partie par l'augmentation des dépenses opérationnelles liées à l'opération d'acquisition de RedPath et à la réduction du montant perçu au titre du Crédit Impôt Recherche, trois années consécutives ayant été remboursées en 2009.

En outre, le 15 juin 2010, la Société a émis 463 097 actions nouvelles dans le cadre d'une augmentation de capital, soit un montant total levé de 1.431 milliers d'euros (dont 7 milliers d'euros de valeur nominale et 1.424 milliers d'euros de prime d'émission).

Le flux net de trésorerie généré par l'ensemble des opérations de financement ressort à 1.109 millier d'euros en 2010, contre 16.333 milliers d'euros en 2009.

Résultats d'Exonhit S.A.

Au cours de l'exercice 2010, la Société a réalisé un chiffre d'affaires net de 8.075 milliers d'euros contre 4.759 milliers d'euros au cours de l'exercice précédent.

La perte d'exploitation s'est élevée à 7.073 milliers d'euros contre une perte de 9.775 milliers d'euros au cours de l'exercice précédent.

La perte nette de l'exercice 2010 s'est élevée à 7.512 milliers d'euros contre une perte de 7.790 milliers d'euros pour l'exercice 2009.

Le résultat de l'exercice se solde pour la Société par une perte de 7.512 milliers d'euros que nous vous proposons de reporter à nouveau en totalité.

Le compte « report à nouveau », après affectation du résultat 2010, s'élève désormais à -76.720 milliers d'euros.

9.2 Évolution prévisible et perspectives

La Société étant engagée dans des partenariats à long terme et des études cliniques qui s'inscrivent sur plusieurs trimestres, le développement d'Exonhit s'inscrit dans la droite ligne des réalisations passées.

A court terme, la majorité des produits d'exploitation de la Société continuera à être générée par la collaboration avec Allergan. Ces revenus continueront à varier en fonction du taux de change entre le dollar US et l'Euro. Le solde des produits d'exploitation proviendra des revenus issus des autres collaborations et des premières ventes de produits diagnostiques. A plus long terme, la Société attend une hausse de ses revenus grâce au développement des ventes de ses produits diagnostiques et aux licences cédées dans le cadre de ses programmes thérapeutiques.

La majorité des charges reste liée aux efforts de recherche et développement de la Société pour servir ses collaborations et pour développer ses propres programmes à la fois dans les activités diagnostiques et thérapeutiques. Les coûts d'essais cliniques demeurent importants en particulier dans le cadre du développement du test AclarusDx[®] pour la maladie d'Alzheimer et EHT Dx14 pour le cancer du sein. A plus long terme, le niveau de ces dépenses dépendra du nombre de programmes menés en parallèle par la Société à la fois pour compte propre et pour ses partenaires, ainsi que du nombre et de l'ampleur des essais cliniques nécessaires.

Les dépenses de marketing et de ventes continueront à s'inscrire en hausse en raison des efforts de la Société pour positionner et promouvoir ses produits diagnostiques et, plus particulièrement, initier la commercialisation du test AclarusDx[®] pour la maladie d'Alzheimer et du Dx14, rechercher un partenaire industriel ou financier pour l'EHT 0202, et pour conclure de nouveaux partenariats.

Les frais généraux futurs devraient rester à des niveaux équivalents, mais ils pourront augmenter en fonction des charges de conseil et des frais engagés en vue de l'identification d'une cible et de l'acquisition d'une société dans le domaine du diagnostic.

A court terme, la Société devrait continuer à enregistrer des pertes opérationnelles dont l'ampleur et la durée dépendra des éléments détaillés ci-dessus. La Société considère qu'à moyen terme, le paiement de redevances et l'accroissement des ventes dans les domaines diagnostiques ou thérapeutiques lui permettront de sécuriser des revenus récurrents et de pouvoir ainsi afficher des bénéfices sur une partie de ses activités.

CHAPITRE 10 – TRÉSORERIE ET CAPITAUX PROPRES

10.1 Liquidités et ressources en capital

10.1.1 Montant et nature des liquidités

Au 31 décembre 2010, le montant des disponibilités et des valeurs mobilières de placement détenues par le Groupe s'élevait à 25.607 milliers d'Euros contre 30.245 milliers d'Euros au 31 décembre 2009.

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

10.1.2 Sources de financement

Depuis la création de la Société, ses opérations ont été financées principalement par l'émission d'actions, par l'émission d'obligations convertibles en actions à bons de souscription d'actions (« **OCABSA** ») et d'obligations convertibles en actions et par les paiements reçus dans le cadre d'accords de partenariat.

- Emissions de valeurs mobilières

En 2006, la Société avait émis un emprunt obligataire d'un montant de 13.522 milliers d'Euros représenté par 2.080.335 obligations convertibles en actions. 1.076.923 des 2.080.335 obligations convertibles à maturité novembre 2011 ont été converties en actions. Cette conversion s'est traduite par une augmentation du capital social de 17 milliers d'Euros et de la prime d'émission de 6.983 milliers d'Euros. Les obligations convertibles encore en circulation arrivent à maturité en novembre 2011, et leurs modalités de remboursement sont présentées au chapitre 21.1.4.2 du présent document de référence.

Le 24 décembre 2008, la Société avait procédé à l'attribution gratuite de 26.877.950 bons de souscription d'actions (« **BSA** »). Sur la période du 24 décembre 2008 au 30 juin 2009, 4.143.840 BSA ont été exercés, pour une valeur brute de 1.450 milliers d'Euros. Les BSA qui n'ont pas été exercés le 30 juin 2009 sont devenus caducs.

Le 18 décembre 2009, la Société avait procédé à l'émission de 4.161.075 actions au prix de souscription de 3,75 euros par action par voie d'offre au public avec suppression du droit préférentiel de souscription. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social de 66 milliers d'euros et de la prime d'émission de 15.537 milliers d'euros.

Le 16 juin 2010, la Société avait procédé à l'émission réservée de 463.097 actions au prix de souscription de 3,09 euros par action au profit des catégories de personnes susceptibles d'investir dans le cadre d'un placement privé en vue de bénéficier ou faire bénéficier d'une réduction de l'impôt sur la fortune ou de l'impôt sur le revenu dans le cadre de la Loi TEPA. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social de 7,4 milliers d'euros et de la prime d'émission de 1.424 milliers d'euros.

Le 27 juillet 2011, la Société avait procédé à l'émission réservée de 782.718 actions au prix de souscription de 1,90 euro au profit des catégories de personnes susceptibles d'investir dans le cadre d'un placement privé en vue de bénéficier ou faire bénéficier d'une réduction de l'impôt sur la fortune ou de l'impôt sur le revenu dans le cadre de la Loi TEPA. Cette opération s'est traduite par une augmentation du capital social de 12,5 milliers d'euros et de la prime d'émission de 1.475 milliers d'euros.

- Paiements de ses partenaires et clients

La Société a reçu des paiements de ses partenaires et clients à hauteur de 7.864 milliers d'Euros en 2010.

- Autres sources de financement

Dans une moindre mesure, ses autres sources de financement ont été les crédits-baux, les subventions, le remboursement de ses créances de crédit d'impôt recherche, et les intérêts reçus sur ses placements. La Société a également un recours limité aux emprunts bancaires.

S'agissant des subventions, en 1998 et 2001, la Société a reçu des avances remboursables qui lui ont été versées par l'Agence Nationale pour la Valorisation de la Recherche (« **ANVAR** »), organisme public accordant des financements aux entreprises françaises de recherche et développement. Le remboursement de ces avances, qui ne portent pas intérêt, est conditionné par le succès commercial et technique des projets de recherche auxquels elles se rapportent.

10.2 Variation des flux de trésorerie

La consommation nette de trésorerie occasionnée par les opérations d'exploitation ressort à 5.803 milliers d'euros pour l'exercice 2010, contre 6.706 milliers d'euros pour l'exercice 2009. Cette diminution s'explique principalement par l'augmentation des revenus liés à la sous-licence concédée par Allergan à BMS, compensée en partie par l'augmentation des dépenses opérationnelles liées à l'opération d'acquisition de RedPath et à la réduction du montant perçu au titre du Crédit Impôt Recherche, trois années consécutives ayant été remboursées en 2009.

En outre, le 15 juin 2010, la Société a émis 463.097 actions nouvelles dans le cadre d'une augmentation de capital, soit un montant total levé de 1.431 milliard d'euros (dont 7 milliers d'euros de valeur nominale et 1.424 milliers d'euros de prime d'émission).

Le flux net de trésorerie généré par l'ensemble des opérations de financement ressort à 1.109 milliard d'euros en 2010, contre 16.333 milliers d'euros en 2009.

CHAPITRE 11 – RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 Recherche et développement

11.1.1 Dans le domaine de la recherche

Au 31 décembre 2010, la recherche de la Société emploie 41 scientifiques (chercheurs et techniciens qualifiés) qui travaillent dans une organisation matricielle avec deux départements : la division diagnostique en charge de la découverte et de la validation de nouvelles signatures diagnostiques et la division thérapeutique en charge de la découverte et du développement de nouveaux traitements. Ces deux entités sont soutenues par deux laboratoires centraux qui réalisent le traitement d'échantillons avec biopuces pour le besoin des programmes que ce soit pour des projets propres à Exonhit ou pour les collaborations avec des partenaires externes. Elles sont également soutenues par un groupe de bioinformatique.

Le département diagnostique regroupe des équipes basées à la fois à Paris et à Gaithersburg. Il initie et réalise les programmes de recherche et développement, effectue la collecte d'échantillons nécessaires à ces programmes, sous-traite le traitement de ces échantillons par biopuces au laboratoire central et analyse les données issues de ces traitements afin d'identifier et de valider les signatures des diagnostics développés par la Société.

Le département thérapeutique regroupe des collaborateurs basés à la fois à Paris et à Gaithersburg et qui travaillent à la fois en biologie moléculaire et en chimie médicinale (Paris). Ce département a pour charge d'identifier et de sélectionner de nouvelles cibles thérapeutiques à l'aide des technologies de la Société exploitant l'épissage alternatif de l'ARN, de découvrir et synthétiser de nouvelles entités chimiques à des fins thérapeutiques, de réaliser des études de biologie moléculaire de façon à déterminer le mécanisme d'action des produits synthétisés par l'unité de chimie médicinale. Toutes les études de pharmacologie *in vivo* sont sous-traitées à des équipes académiques ou à des centres sous contrat sous la supervision scientifique des responsables des équipes de recherche.

Les laboratoires centraux basés à Paris et à Gaithersburg sont en charge de l'hybridation des biopuces GWSA et d'un premier niveau d'analyse à la fois pour les programmes thérapeutiques et les programmes diagnostiques. En outre, l'unité de bioinformatique (basée à Paris et à Gaithersburg) soutient toute la recherche et le développement de l'entreprise.

11.1.2 Dans le domaine du développement

L'extension de l'activité de recherche pure au développement remonte au début 2001. L'objectif de cette extension était d'assurer que les études de développement réalisées pour les produits de la Société soient faites de telle manière qu'elles remplissent les requis réglementaires nécessaires *in fine* à un enregistrement à la fois en Europe et aux Etats-Unis*. Tous les projets sont avancés de façon très étroite avec des experts médicaux et réglementaires externes à la Société. Des panels d'experts médicaux internationaux ont ainsi été réunis de façon à mettre en place les plans de développement cliniques les plus adaptés. Les autorités réglementaires sont également régulièrement contactées à propos des plans de développement pharmaceutiques, précliniques et cliniques pour les produits thérapeutiques, et les plans de validation et de démonstration d'utilité clinique pour les produits diagnostiques.

La plupart des activités cliniques sont sous-traitées à des organismes certifiés de recherche sous contrat sous la supervision scientifique et technique des collaborateurs de la Société.

Ces activités de développement permettent ainsi d'amener les produits issus de la recherche vers les essais cliniques et l'enregistrement avec toutes les études et toute la qualité de développement nécessaires.

11.1.3 Autres compétences

En 2002, la Société a décidé de mettre en place une organisation interne d'assurance de la qualité de façon à garantir que les activités de recherche et de développement soient réalisées selon les critères exigés pour des produits pharmaceutiques et diagnostiques. Cet effort de qualité a initialement concerné les activités R&D (procédures opératoires standards, méthodes, audits) et a ensuite été étendu aux activités financières et administratives de la Société.

Très tôt dans son développement, la Société a décidé de mettre en place une organisation R&D conduite par projets et non par fonctions. Le département gestion de projets est en charge de la coordination et de l'avancée de

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

tous les projets et programmes scientifiques de la Société. Toutes les activités R&D sont divisées en équipes projets encadrées soit par des responsables de groupes de recherche (pour les projets au stade de la recherche) ou par un chef de projet (pour les projets au stade du développement). Tous les projets de la Société sont pilotés en accord avec des procédures décrites ci-après qui correspondent à des recommandations mises en place dans l'industrie pharmaceutique et diagnostique. L'équipe gestion de projet inclut aujourd'hui deux personnes à plein temps.

Pour chaque projet sont mises en place des réunions régulières de l'équipe projet multidisciplinaire auxquelles participent un représentant de la direction de la Société. L'objectif de ces réunions est de faire un état de l'avancée des projets et de discuter et régler les problèmes spécifiques. Un agenda et un compte-rendu sont systématiquement préparés par le chef de projet.

Pour chaque projet correspondant à une collaboration (soit académique, soit industrielle), un responsable de projet est nommé et chargé d'assurer une bonne interface et une bonne communication avec le partenaire. Des comptes-rendus sont systématiquement rédigés après chaque réunion de façon à formaliser clairement les décisions prises et s'assurer que les missions soient clairement définies pour tous en terme de délais et de responsabilités. Des plans de recherche et développement sont systématiquement rédigés et des rapports d'activités rédigés comme pour les projets internes à la Société.

11.2 Propriété intellectuelle

11.2.1 Brevets

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur d'activité de la Société qui considère que son portefeuille de brevets protège sa propriété intellectuelle. Pour défendre ce portefeuille, la Société dispose d'un juriste interne chargé de sa gestion et recourt aux services d'un cabinet externe spécialisé en propriété intellectuelle.

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

Le portefeuille de brevets de la Société couvre quatre aspects principaux :

- l'épissage alternatif différentiel incluant les technologies DATAS[®] et SpliceArray[™],
- les signatures de ses tests de diagnostic ;
- les médicaments candidats,
- d'autres inventions dérivées de l'analyse des variants d'épissage, tels que des outils de recherche.

L'activité de découverte a permis à la Société de se constituer une propriété intellectuelle ainsi qu'une expertise uniques. En fonction de l'avancée de ces programmes et en raison de la prise de conscience croissante de l'importance de l'épissage alternatif dans la communauté scientifique, la Société pense pouvoir valoriser ses actifs et générer des revenus à partir de ses investissements précoces. Pour ces programmes, la Société a décidé de s'allier avec des partenaires offrant une expertise complémentaire de façon à augmenter les chances d'amener ses produits sur le marché.

39 demandes de brevets ont été déposées au cours de l'exercice 2009, et 8 supplémentaires en 2010, ce qui porte à 264 le nombre total de brevets déposés par la Société depuis sa création. A ce jour, 129 brevets ont été accordés depuis la création de la Société. Les premiers brevets tomberont dans le domaine public en 2018.

A cet égard, ExonHit a été récompensée début décembre 2008 par l'Institut national de la propriété intellectuelle (« **INPI** ») dans le cadre des trophées de l'innovation, pour ses efforts dans le maintien et dans la protection de la propriété intellectuelle, et en particulier de ses brevets au niveau international (portefeuille de 217 brevets déposés dans le monde à fin 2008).

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

Produits ou Projets	Division ou Branche d'activité	Durée de protection	Titulaire	Conditions d'exploitation
Technologie DATAS™ d'analyse de l'épissage alternatif de l'ARN, utilisée sur les biopuces Genome Wide SpliceArray™ (GWSA)	Thérapeutique et Diagnostique	2019 pour les premiers brevets délivrés	EXONHIT S.A.	Exploitation en propre pour l'identification de cibles permettant le développement de produits thérapeutiques et/ou diagnostiques
AclarusDx®	Diagnostique	2026-2029 selon pays où les brevets sont délivrés	EXONHIT S.A.	Exploitation en propre d'un test pour l'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer
EHT 0202	Thérapeutique	2021-2023 selon pays où les brevets sont délivrés	EXONHIT S.A.	Composé en phase II de développement en recherche de partenariat
Dx14	Diagnostique	2028 pour les premiers brevets délivrés	INSTITUT GUSTAVE ROUSSY (IGR)	Licence exclusive reçue de l'IGR, pour exploitation d'un test de cancer du sein à partir de cytoponction
Collaboration Allergan (AGN)	Thérapeutique	2023 pour les premiers brevets délivrés	Copropriété avec ALLERGAN (USA)	Collaboration de recherche, développement & commercialisation avec sous-licence d'un composé en phase II de développement à BRISTOL MYERS SQUIBB (BMS)
Collaboration BioMérieux (BMX)	Diagnostique	2024 si brevets délivrés	EXONHIT S.A.	Collaboration de recherche & développement de tests de cancers à partir de sang, concédés à BMX pour la commercialisation

Pour une description des risques liés aux brevets voir la section 4.2 du présent document de référence.

11.2.2 Noms de marques

La Société est titulaire et utilise en France et à l'étranger les marques suivantes : ExonHit®, DATAS™, AclarusDx® et SpliceArray™. Des demandes d'enregistrement ont été déposées pour certaines de ces marques en France, aux Etats-Unis* et internationalement dans d'autres pays.

*

* Voir la note préliminaire qui suit la page de garde concernant le remplacement par la présente version du document de référence de celle mise en ligne le 2 août 2011.

CHAPITRE 12 – INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

La Société étant engagée dans des partenariats à long terme et des projets de recherche et développement qui s'inscrivent sur plusieurs trimestres, le développement d'Exonhit s'inscrit dans la droite ligne des réalisations passées.

A court terme, la majorité des produits d'exploitation de la Société continuera à être générée par la collaboration avec Allergan. Ces revenus continueront à varier en fonction du taux de change entre le dollar US et l'euro. Le solde des produits d'exploitation proviendra des revenus issus des premières ventes de produits diagnostiques et d'autres collaborations. A plus long terme, la Société attend une hausse de ses revenus grâce au développement des ventes de ses produits diagnostiques et aux licences cédées dans le cadre de ses programmes thérapeutiques, en particulier la sous-licence consentie par Allergan à Bristol-Myers Squibb.

La majorité des charges reste liée aux efforts de recherche et développement de la Société pour servir ses collaborations et pour développer ses propres produits, en particulier dans les activités diagnostiques. Les coûts d'études cliniques demeurent importants dans le cadre du développement et de l'enregistrement réglementaire du test AclarusDx[®] pour la maladie d'Alzheimer sur le marché américain et du développement d'EHT Dx14 pour le cancer du sein. A plus long terme, le niveau de ces dépenses dépendra du nombre de programmes menés en parallèle par la Société à la fois pour compte propre et pour ses partenaires, ainsi que du nombre et de l'ampleur des études cliniques nécessaires.

La Société engage également des dépenses dans le cadre d'études cliniques destinées à créer la notoriété et faciliter l'adoption de ses produits diagnostiques, en particulier pour AclarusDx[®] dans le cadre de son introduction sur le marché français.

Les dépenses de marketing et de ventes continueront à s'inscrire en hausse en raison des efforts de la Société pour positionner et promouvoir ses produits diagnostiques et, plus particulièrement, initier la commercialisation du test AclarusDx[®] pour la maladie d'Alzheimer, rechercher un partenaire industriel ou financier pour l'EHT 0202, et conclure de nouveaux partenariats.

Les frais généraux futurs devraient rester à des niveaux équivalents, mais ils pourront augmenter en fonction des charges de conseil et des frais engagés en vue de l'identification d'une cible et de l'acquisition d'une société dans le domaine du diagnostic.

Pour adapter l'organisation à la nouvelle stratégie de la Société orientée vers la médecine personnalisée, les activités de laboratoire vont être regroupées sur un seul site. Dans ce cadre, l'entité américaine du Groupe fait spécifiquement l'objet d'une réorganisation.

A court terme, la Société devrait continuer à enregistrer des pertes opérationnelles dont l'ampleur et la durée dépendront des éléments détaillés ci-dessus. La Société considère qu'à moyen terme, les paiements d'étape ou les redevances sur les produits thérapeutiques cédés sous licence, ainsi que l'accroissement des ventes de ses produits diagnostiques lui permettront de sécuriser des revenus récurrents et de pouvoir ainsi afficher des bénéfices sur une partie de ses activités.

CHAPITRE 13 – PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DE BÉNÉFICES

La Société ne fait et n'entend pas faire de prévisions ou d'estimations de bénéfices.

CHAPITRE 14 – ORGANES D'ADMINISTRATION DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE

La Société est une société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance dont la composition et le fonctionnement sont décrits dans les statuts.

14.1 Informations générales relatives aux membres du Directoire

14.1.1 Membres du Directoire

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

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

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

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

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

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

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

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

Nom, prénom, âge	Fonctions	Date de première nomination	Date d'expiration du mandat de membre du Directoire ⁽¹⁾	Autres fonctions et mandat (au cours des cinq dernières années)
D ^r Loïc Maurel 56 ans	Président du Directoire Directeur des opérations	28 juillet 2008	2012	Vice-Président de l'association France Biotech Président et CEO de Debiovision Inc. (jusqu'en juillet 2008) Président du conseil d'administration d'Oncomab GmbH (jusqu'en septembre 2005) Administrateur de Avance Pharma Inc. Et de l'association BIOQuébec (jusqu'en juin 2008)
Hervé Duchesne de Lamotte 55 ans	Membre du Directoire Directeur Administratif et Financier	8 mars 2010	2012	Gérant de Cirrus Finance Management Directeur Général délégué et CFO IDM Pharma SA (jusqu'en juin 2008) Administrateur France Biotech (jusqu'en 2009)
Matthew Pando 39 ans	Membre du Directoire Vice-président Exécutif – Thérapeutiques	1 ^{er} avril 2008	2012	-
Isabelle Barber 43 ans	Membre du Directoire Senior Vice-président Global Marketing	28 juillet 2011	2012	-

(1) Le Conseil de surveillance en date du 24 avril 2009 a renouvelé le mandat de membre du Directoire de Loïc Maurel, John Jaskowiak et Matthew Pando jusqu'à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer en 2012 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011 et a confié la présidence du Directoire au Dr Loïc Maurel.

14.1.2 Profils des membres du Directoire

D^r Loïc Maurel, Président du Directoire

Le D^r Loïc Maurel (56 ans) est Président du Directoire d'Exonhit depuis juillet 2008.

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

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

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

Hervé Duchesne de Lamotte, Directeur Administratif et Financier

Hervé Duchesne de Lamotte (55 ans) est membre du Directoire d'Exonhit depuis mars 2010.

Il bénéficie de 25 ans d'expérience internationale en finance, et 20 ans dans l'industrie des biotechnologies. Après avoir occupé différents postes d'ingénieur au sein de sociétés de conseil en France et aux Etats-Unis, entre 1981 et 1989, Hervé Duchesne de Lamotte a pris en charge des fonctions de direction générale et financière dans des sociétés de gestion à Paris. C'est en 1991 qu'il intègre le monde de la pharmacie et de la biotechnologie lorsqu'il participe à la création du groupe IDM, société de biotechnologie, où il exercera à partir de 1998 les fonctions de directeur financier pendant 10 ans, en France, au Canada, et aux Etats-Unis. Il deviendra ensuite directeur général France d'IDM à Paris, de 2006 à 2008. Avant de rejoindre Exonhit, Hervé Duchesne de Lamotte était gérant de Cirrus Finance Management, société de conseil spécialisée en stratégie et organisation. Il a été membre du Conseil d'administration d'IDM et de France Biotech.

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

D^r Matthew Pando, Vice-président exécutif, Thérapeutique

Le D^r Matthew Pando (39 ans) a été nommé Vice-président exécutif, Thérapeutique et membre du Directoire d'Exonhit le 1^{er} avril 2008.

Matthew Pando a débuté chez Exonhit comme chercheur en 2002. Il a joué un rôle clé dans le développement de nombreux programmes de recherche internes et externes de la Société.

Ses domaines d'expertise sont la biologie moléculaire, la biochimie, les vecteurs viraux recombinants, les modèles cellulaires et animaux. Il est l'auteur de nombreuses publications scientifiques.

Après avoir reçu un Bachelor of Science en microbiologie avec les félicitations du jury de Colorado State University, Matthew Pando a réalisé une thèse de 3^{ème} cycle en Biologie moléculaire (Ph.D.) au Salk Institute à San Diego, en Californie, où il a étudié les mécanismes d'activation de la transcription. Il est également titulaire d'une formation post-doctorale à l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire de Strasbourg.

Isabelle Barber, Senior Vice-président Global Marketing

Isabelle Barber (43 ans) a 16 ans d'expérience dans l'industrie du diagnostic, acquise à la fois dans des sociétés de biotechnologie (Isis Pharmaceuticals, Genset) et au sein d'un des leaders mondiaux de la santé (Johnson & Johnson / Ortho-Clinical Diagnostics). Elle a travaillé en France et aux Etats-Unis, et a occupé une grande variété de fonctions allant du support clients et formation, à la qualité, en passant par le planning stratégique, le développement de marchés, et plus récemment le marketing stratégique et opérationnel.

14.1.3 Fonctionnement du Directoire

Les membres du Directoire se réunissent chaque fois que l'intérêt social l'exige, sur convocation du Président ou de la moitié de ses membres, au lieu indiqué par l'auteur de la convocation. Ils peuvent être convoqués par tous moyens, même verbalement.

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

Le Directoire ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions du Directoire sont prises à la majorité des membres présents. Nul ne peut voter par procuration au sein du Directoire.

Depuis le début de l'année 2011, le Directoire de la Société s'est réuni à 9 reprises (26 en 2009 et 12 en 2010), et le taux de présence de ses membres a été de 100%.

14.1.4 Pouvoirs du Directoire

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il les exerce dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux expressément attribués par la loi et par les statuts au Conseil de surveillance et aux assemblées d'actionnaires.

Il ne peut ainsi, sans y être préalablement autorisé par le Conseil de surveillance :

- prendre des décisions exceptionnelles, stratégiques et/ou en matière d'investissement de nature à modifier de façon significative le fonctionnement de la Société et/ou la nature et l'étendue de ses activités (rachat de sociétés, joint-ventures, cession des actifs essentiels) ;
- décider la cession d'immeubles par nature, la cession totale ou partielle de participations, la constitution de sûretés, ainsi que les cautions, avals et garanties.

Lorsqu'une opération exige l'autorisation du Conseil de surveillance et que celui-ci la refuse, le Directoire peut soumettre le différend à l'assemblée générale des actionnaires qui décide de la suite à donner au projet.

Les membres du Directoire peuvent, avec l'autorisation du Conseil de surveillance, répartir entre eux les tâches de la direction. Toutefois, cette répartition ne peut, en aucun cas, avoir pour effet de retirer au Directoire son caractère d'organe assurant collégalement la direction de la Société.

14.2 Informations générales relatives aux membres du Conseil de surveillance

14.2.1 Composition du Conseil de surveillance

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

Le mandat des membres est d'une durée de trois ans. Tout membre sortant est rééligible. Toutefois, le mandat de tout membre personne physique prend fin, de plein droit, sans possibilité de renouvellement, à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle l'intéressé atteint l'âge de 70 ans.

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

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

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

Nom, prénom	Date de début du premier mandat	Date d'expiration du mandat ¹	Fonction	Autres mandats et fonctions exercés hors du groupe (au cours des 5 dernières années)
Laurent Condomine	21 juillet 2004	2013	Président du Conseil de surveillance depuis le 28 janvier 2005	Président du Conseil de surveillance de Nanobiotix (depuis 2011). Vice President Business Development and Corporate Strategy de AstraZeneca (UK) (jusqu'en 2008)
Patrick Langlois	9 septembre 2005	2014	Membre et vice-Président du Conseil de surveillance depuis le 25 avril 2008	Associé-Gérant de PJJ Conseils (depuis 2005) Président du Conseil d'administration de BioAlliance (2011) Administrateur des sociétés Shire (depuis 2005), Scynexis (depuis 2006), Newron Spa (depuis 2008) et Stallergenes (2011) Membre du Conseil de surveillance de Innate Pharma (2010) Administrateur de plusieurs sociétés du groupe Aventis (jusqu'en 2005), Gencell (jusqu'en 2004), Carraig Ireland (jusqu'en 2004), Merial Ltd (jusqu'en 2005), FIAC (jusqu'en 2005), Fisons Ltd (jusqu'en 2004), Rhodia (jusqu'en 2005) et Nanobiotix (jusqu'en 2011) Président (non exécutif) de la société DrugAbuse Sciences S.A (jusqu'en 2009)
Christophe Jean	27 octobre 2006	2012	Membre du Conseil de surveillance	Directeur des Opérations du Groupe Ipsen (depuis 2003) Membre du conseil d'administration de Tercica (jusqu'en 2008)
Michel Picot	21 juillet 2004	2013	Membre du Conseil de surveillance	Président d'Advest SAS (depuis 2005) Président du conseil de surveillance d'Elektrim Telekomunikacja Sp. (depuis 2001) Administrateur de Keyyo (depuis 2008) Membre des Conseillers du Commerce Extérieur de la France (CCE) Directeur général adjoint de Vivendi Telecom International (jusqu'en juin 2004)

Nom, prénom	Date de début du premier mandat	Date d'expiration du mandat ¹	Fonction	Autres mandats et fonctions exercés hors du groupe (au cours des 5 dernières années)
Deborah Smeltzer	27 avril 2007	2013	Membre du Conseil de surveillance	Consultant indépendant (depuis 2009) Membre du conseil d'administration de fondation Andrea's Voice (depuis 2007). Vice-présidente des Opérations et Directeur Financier de Dynavax Technologies Corporation (de 2005 à 2009) Directrice Générale de l'activité analyse génétique et de Vice-présidente responsable de la finance et du développement commercial de la société Applied Biosystems (jusqu'en 2005)
Frédéric Desdouts	25 avril 2008	2014	Membre du Conseil de surveillance	Directeur Général de Bionest Partners Finance (depuis 2011) Associé, responsable de l'équipe Santé Europe d'Exane BNP Paribas (jusqu'en octobre 2004) Président de Bionest Partners Finance et Directeur Général de Bionest Partners (de 2005 à 2011)

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

A la date du présent document de référence, les membres du Conseil de surveillance sont tous des administrateurs indépendants au sens de l'article 8 du Code AFEP-MEDEF. En effet, aucun membre du Conseil de surveillance n'a conclu de contrat de travail avec la Société et ne détient une part significative des actions de la Société (voir chapitre 15.2 du présent document de référence). De surcroît, conformément à l'article 16 des statuts, aucun membre du Conseil de surveillance n'exerce une fonction de direction au sein de la Société.

14.2.2 Profils des membres du Conseil de surveillance

Laurent Condomine, Président du Conseil de Surveillance

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

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

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

Patrick Langlois, Vice-président du Conseil de Surveillance

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

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

Christophe Jean, Membre du Conseil de Surveillance

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

Christophe Jean est diplômé de Harvard University.

Michel Picot, Membre du Conseil de Surveillance

Michel Picot a commencé sa carrière en tant qu'auditeur chez Peat Marwick Mitchell avant de travailler pour une filiale de Paribas, la SCOA, où il a occupé différents postes. Puis il a été directeur général d'ECS, en Allemagne pendant deux ans avant de devenir Senior Vice-President Finance chez Eunetcom. Il a ensuite rejoint Vivendi Telecom International de 1995 à juin 2004 où il a exercé les fonctions de Directeur Général adjoint. Michel Picot est Président d'Advest SAS depuis 2005. Il est également Président du conseil de surveillance d'Elektrim Telekomunikacija depuis 2001 et administrateur de Keyyo depuis 2008.

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

Deborah Smeltzer, Membre du Conseil de Surveillance

Deborah Smeltzer a plus de 30 ans d'expérience dans l'industrie des biotechnologies, y compris dans le secteur des sociétés de capital risque et des banques d'investissements. Deborah Smeltzer a commencé sa carrière des affaires en 1985 comme Associé d'une banque d'investissements. Deux ans plus tard, elle est devenue Associé-Gérant de Grotech Capital Group, une société de capital risque basée aux Etats-Unis, où elle était en charge des investissements dans le domaine des sciences de la vie. De 1996 à 1999, Deborah Smeltzer a été Directeur Financier et Vice-présidente de Genset S.A., un laboratoire de génomique situé à Paris. De 1999 à 2004, elle a exercé plusieurs fonctions exécutives au sein de la société Applied Biosystems, dont celle de Directrice générale de l'activité analyse génétique et de Vice-présidente responsable de la finance et du développement commercial. De 2005 à 2009, Deborah Smeltzer a occupé le poste de Vice-présidente des Opérations & Directeur Financier au sein de la société américaine Dynavax Technologies Corporation, une société californienne qui développe des thérapies et des vaccins. Elle est actuellement consultant indépendant et elle est également membre du conseil d'administration de la fondation Andrea's Voice.

Deborah Smeltzer est titulaire d'un BS en sciences biologiques, d'un MS en microbiologie médicale de l'Université de Californie, et d'un MBA de Stanford University.

Frédéric Desdouits, Membre du Conseil de Surveillance

Frédéric Desdouits est, depuis 2011, Directeur Général de Bionest Partners Finance, cabinet de conseils financiers et stratégiques spécialisé dans les Sciences de la Vie dont il a assuré la présidence de 2005 à 2011. IL a également occupé le poste de Directeur Général de Bionest Partners de 2005 à 2011. Il était jusqu'en octobre 2004 responsable de l'activité Analyse Financière (équipe Santé Europe) chez Exane BNP Paribas. Avant de devenir analyste financier, Frédéric Desdouits a été responsable d'une équipe de recherche chez GlaxoWellcome, consultant scientifique pour Hoechst et Investigateur invité à la Rockefeller University, New York, séjour pendant lequel il a travaillé sur la maladie d'Alzheimer.

Frédéric Desdouits est titulaire d'un doctorat obtenu au Collège de France en collaboration avec Rhône-Poulenc, d'un master en pharmacologie et est diplômé de l'Ecole Polytechnique. Il est également membre de la Société française des analystes financiers (SFAF).

14.2.3 Fonctionnement du Conseil de surveillance

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

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

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

Depuis le début de l'exercice 2011, le Conseil de surveillance de la Société s'est réuni à 4 reprises (9 en 2009 et 12 en 2010), et le taux de présence de ses membres a été de 95,83%.

Le Conseil de surveillance a adopté un Règlement intérieur du Conseil décrivant l'organisation et le fonctionnement du Conseil et des comités. Depuis fin 2008, il a engagé un processus d'évaluation annuelle de son fonctionnement.

14.2.4 Pouvoirs du Conseil de surveillance

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

Le Conseil de surveillance est seul compétent pour autoriser certaines opérations significatives, en particulier celles énumérées au 14.1.4 du présent document de référence.

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

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

14.3 Déclarations concernant les organes de direction et de surveillance

A la connaissance de la Société :

- il n'existe aucun lien familial entre les membres du Directoire et du Conseil de surveillance ;
- aucun des membres du Directoire et du Conseil de surveillance n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années ;

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

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

A la date d'établissement du présent document de référence et à la connaissance de la Société, il n'existe pas de conflit entre les intérêts privés des membres du Conseil de surveillance et des membres du Directoire de la Société et l'intérêt social.

Le rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au titre de l'exercice 2010 figure au chapitre 19 du présent document de référence.

Les principales conventions réglementées impliquant des mandataires sociaux qui ont été autorisées ou qui se sont poursuivies au cours de l'exercice 2010 et depuis le début de l'exercice 2011 sont les suivantes :

Nouvelles conventions réglementées conclues au cours de l'exercice 2010 et dont les effets se poursuivent au cours depuis le début de l'exercice 2011

- Convention de consultant avec la société BioNest : la société BioNest a été sollicitée par la Société dans le cadre d'une mission d'accompagnement et de conseil à l'occasion d'un partenariat envisagé aux Etats-Unis et en Europe. Monsieur Frédéric Desdouts étant à la fois membre du Conseil et *managing partner* de BioNest, la convention de consultant a été soumise à la procédure de l'article L. 225-86 du Code de commerce et préalablement autorisée par le Conseil de surveillance le 29 janvier 2010. Les honoraires engagés pour l'ensemble des prestations de l'exercice s'élèvent à 10.000 euros hors taxes.
- Convention de consultant avec la société BioNest : la société BioNest a également été sollicitée par la Société dans le cadre d'une mission d'accompagnement et de conseil à l'occasion de la mise en œuvre de sa stratégie d'acquisition. La convention de consultant a été soumise à la procédure de l'article L. 225-86 du Code de commerce et préalablement autorisée par le Conseil de surveillance le 15 décembre 2010 pour un montant total de 109.250 euros hors honoraires de succès.

Conventions réglementées anciennes, mais dont les effets se sont poursuivis au cours de l'exercice 2010 et depuis le début de l'exercice 2011

- Protocole d'accord et contrat de consultant entre la Société et Messieurs Bruno Tocqué, Fabien Schweighoffer, et Laurent Bracco, fondateurs de la Société en date du 15 janvier 2008. Le protocole d'accord a pour objet d'organiser les modalités de la démission de Messieurs Tocqué, Schweighoffer et Bracco de leurs fonctions de membres du Directoire et de salariés de la Société. Le Protocole d'accord prévoit la signature et l'entrée en vigueur d'un contrat de consultant entre Messieurs Tocqué, Schweighoffer, Bracco et la Société en date du 31 mars 2008, en vertu duquel ils fournissent une prestation de conseil à la Société, par l'intermédiaire d'une société qu'ils ont constituée à cette fin. Ce protocole a été renouvelé en mars 2010 jusqu'au 20 décembre 2011. Les montants versés dans le cadre de cette convention par la Société au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010 s'élève à 350.000 euros hors taxes.

Conventions courantes anciennes, mais dont les effets se sont poursuivis au cours de l'exercice 2010 et depuis le début de l'exercice 2011

- Avance en compte courant faite par la Société au cours de l'exercice 2000 à sa filiale américaine Exonhit Therapeutics Inc. Monsieur Bruno Tocqué ayant été à la fois membre du Directoire et « President » and « Chief Executing Officer » de la filiale américaine, cette convention a été ratifiée par l'Assemblée Générale ayant statué sur les comptes de l'exercice 2000.
- Police d'assurance responsabilité civile des dirigeants « Business Guard » le 11 septembre 2000 auprès de la compagnie AIG Europe. Cette police bénéficie à l'ensemble des mandataires sociaux. Ratifiée par l'Assemblée Générale ayant statué sur les comptes de l'exercice 2000.
- Amendement des conventions de prix de transfert entre la Société et sa filiale Exonhit Therapeutics Inc. dans le cadre de la mise en place de l'activité SpliceArray. Ces contrats ont été notifiés au Conseil de Surveillance lors de sa séance du 25 juillet 2005 et aux Commissaires aux Comptes.
- Prêt par Exonhit S.A. à Exonhit Inc., d'un montant de 1 million de dollars, remboursable sur demande. Ce prêt conclu dans le cadre de la politique de transfert intra groupe est documenté par un billet à ordre signé le 16 mai 2005. Les deux sociétés ont des dirigeants communs, mais le taux d'intérêt stipulé est de 6% par an, taux normal et qui justifie la qualification de convention courante à des conditions normales de marché.
- Administrative Service Agreement et Technical & Marketing Services Agreement entre Exonhit S.A. et sa filiale Exonhit Therapeutics Inc. Ce contrat a été conclu dans le cadre de la structure de prix de transfert mise en place dans le Groupe par respect du principe de pleine concurrence. Ces conventions ont pris effet dès le 1er janvier 2003. Elles ont été communiquées au Conseil de Surveillance qui en a pris acte lors de sa réunion du 25 avril 2003. Ces conventions ont été légèrement amendées au cours de l'exercice 2005 pour tenir compte de la mise en place de l'activité SpliceArray.
- Accord de Licence de Propriété Intellectuelle conclu le 1^{er} décembre 2001 entre Exonhit S.A. et Exonhit Therapeutics Inc. Cette licence prend effet à la même date que le contrat conclu par Exonhit Therapeutics Inc. avec la société IDEC Pharmaceuticals Corporation. Cette licence comprend un taux de redevance de 2,5% conformément au principe de pleine concurrence qui est nécessaire dans le cadre d'une structure de prix de transfert et, à ce titre, constitue une convention courante conclue à des conditions normales de marché. Cette convention a été communiquée au Conseil de Surveillance qui en a pris acte lors de sa réunion du 25 avril 2003.

CHAPITRE 15 – RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES

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

Les tableaux ci-dessous présentent les rémunérations et avantages de toute nature versés aux mandataires sociaux par la Société et sa filiale au cours de exercices clos les 31 décembre 2010 et 31 décembre 2009 :

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

Une synthèse de l'ensemble des éléments de rémunération due aux membres du Directoire de la Société au cours des exercices clos les 31 décembre 2010 et 31 décembre 2009 est présentée ci-après :

Nom et fonction	2010			2009		
	Rémunération due au titre de l'exercice (en euros)	Evaluation des options attribuées (en euros)	Evaluation des actions gratuites attribuées (en euros)	Rémunération due au titre de l'exercice (en euros)	Evaluation des options attribuées (en euros)	Evaluation des actions gratuites attribuées (en euros)
D ^r Loïc Maurel ⁽¹⁾ Président du Directoire	353.928	192.960	200.400	292.440	-	-
Hervé Duchesne de Lamotte ⁽²⁾ Membre du Directoire Directeur Administratif et Financier	193.409	121.050	96.600	-	-	-
John Jaskowiak Membre du Directoire ⁽³⁾	124.010	-	-	158.097	-	-
Matthew Pando Membre du Directoire	203.789	167.000	-	163.362	65.000	-
Philippe Rousseau ⁽⁴⁾ Membre du Directoire Directeur Administratif et Financier	-	-	-	177.281	-	-

(1) Le Dr Loïc Maurel a rejoint la Société en juillet 2008.

(2) Hervé Duchesne de Lamotte a été nommé membre du Directoire par le Conseil de surveillance le 8 mars 2010.

(3) John Jaskowiak a notifié sa démission de sa fonction de membre du Directoire le 30 avril 2010.

(4) Le mandat de membre du Directoire de Philippe Rousseau n'a pas été renouvelé par le Conseil de surveillance du 24 avril 2009.

Tableau de synthèse des rémunérations et avantages des mandataires sociaux dirigeants

Une synthèse de l'ensemble des éléments de rémunération et avantages en nature dus et versés aux membres du Directoire de la Société au cours de exercices clos les 31 décembre 2010 et 31 décembre 2009 est présentée ci-après :

Nom	2010			2009		
	Rémunération fixe due et versée (en euros)	Rémunération variable due et versée (en euros)	Avantages de toute nature dus et versés (en euros)	Rémunération fixe due et versée (en euros)	Rémunération variable due et versée (en euros)	Avantages de toute nature dus et versés (en euros)
D ^F Loïc Maurel Président du Directoire	250.000	100.000	3.928	250.000	38.144	4.296
Hervé Duchesne de Lamotte ⁽¹⁾ Membre du Directoire Directeur Administratif et Financier	185.003	6.475	1.931	-	-	-
John Jaskowiak ⁽²⁾ Membre du Directoire	91.743	14.679	17.588	140.624	14.062	3.411
Matthew Pando Membre du Directoire	145.452	54.221	4.116	129.127	31.367	2.868
Philippe Rousseau ⁽³⁾ Membre du Directoire Directeur Administratif et Financier	-	-	-	99.451	37.824	40.006

(1) Hervé Duchesne de Lamotte a été nommé membre du Directoire par le Conseil de surveillance le 8 mars 2010.

(2) John Jaskowiak a notifié sa démission de sa fonction de membre du Directoire le 30 avril 2010.

(3) Le mandat de membre du Directoire de Philippe Rousseau n'a pas été renouvelé par le Conseil de surveillance du 24 avril 2009.

Les rémunérations allouées aux membres du Directoire de la Société se sont élevées à 875 milliers d'Euros au cours de l'exercice 2010 contre 791 milliers d'Euros au cours de l'exercice 2009.

Le montant de la rémunération versée à chaque membre du Directoire comprend une partie fixe et une partie variable. La partie variable de la rémunération des membres du Directoire repose sur la réalisation d'une pluralité d'objectifs à la fois individuels et *corporate* présentés chaque année par le Directoire au Conseil de surveillance pour approbation sur recommandation du Comité des Rémunérations et des Nominations. Ces objectifs sont propres à chaque mandataire social. Ainsi, les objectifs de Loïc Maurel et de Hervé Duchesne de Lamotte portent à la fois sur des critères opérationnels, financiers et de gestion et les objectifs de Matthew Pando sont davantage axés sur l'activité thérapeutique. L'avantage en nature dont bénéficient les membres du Directoire correspond au véhicule de fonction.

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

Une synthèse de l'ensemble des éléments de rémunération et avantages en nature versés aux membres du Conseil de surveillance de la Société au cours de exercices clos les 31 décembre 2010 et 31 décembre 2009 est présentée ci-après :

	2009		2010	
	Jetons de présence (en euros)	Autres rémunérations (en euros)	Jetons de présence (en euros)	Autres rémunérations (en euros)
Laurent Condomine Président du Conseil de surveillance	16.000	-	16.000	15.151 BSA ¹
Patrick Langlois Membre du Conseil de surveillance	10.000	-	11.000	15.151 BSA ¹
Michel Picot Membre du Conseil de surveillance	8.000	-	11.000	15.151 BSA ¹
Christophe Jean Membre du Conseil de surveillance	10.000	-	9.000	15.151 BSA ¹
Deborah Smeltzer Membre du Conseil de surveillance	8.000	-	7.000	15.151 BSA ¹
Frédéric Desdouts Membre du Conseil de surveillance	8.000	-	6.000	15.151 BSA ¹
TOTAL	60.000		60.000	

(1) 15.151 BSA correspondent à une valeur Black & Scholes de 10.000 € à la date d'attribution, soit 0,66 € par BSA au 4 février 2011

Au cours des exercices clos le 31 décembre 2009 et le 31 décembre 2010, la Société a alloué des jetons de présence aux membres du Conseil de surveillance pour un montant annuel total de 60.000 Euros.

L'assemblée générale ordinaire des actionnaires, lors de sa réunion du 27 avril 2011, a décidé d'allouer à titre de jetons de présence un montant global de 90.000 Euros au titre de l'exercice qui s'achèvera le 31 décembre 2011 ainsi que pour chacun des exercices suivants, jusqu'à décision contraire de l'assemblée générale ordinaire. Elle a également donné au Conseil de surveillance tous pouvoirs pour répartir, la totalité ou une partie de cette somme, entre ses membres. A la date du présent document de référence, le Conseil de surveillance n'a pas encore effectué cette répartition.

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires, lors de sa réunion du 18 mai 2011, a délégué sa compétence au Directoire pour émettre un maximum de 179.100 bons de souscriptions d'actions au profit des membres du Conseil de surveillance. Les conditions de cette délégation sont décrites à la section 21.1.1 du présent document de référence. A la date du présent document de référence, le Directoire n'a pas mis en œuvre cette délégation de compétence.

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

Les informations sur les options de souscription consenties par la Société sont présentées à la section 21.1.4 du présent document de référence.

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties par la Société à chacun de ses mandataires sociaux au cours de l'exercice 2010

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, la Société a consenti 147.500 options à chacun de ses mandataires sociaux selon la répartition suivante :

Bénéficiaires	Date d'attribution/ numéro de Plan	Nb d'options attribuées	Prix d'exercice (en euros)	Date à compter de laquelle les options sont exerçables par fraction d'un tiers
Hervé Duchesne de Lamotte	22 février 2010	35.000	3,22	22 février 2011
Loïc Maurel	18 mars 2010	29.000	3,34	18 mars 2011
Hervé Duchesne de Lamotte	18 mars 2010	2.500	3,34	18 mars 2011
Matthew Pando	18 mars 2010	50.000	3,34	18 mars 2011
Loïc Maurel	14 mai 2010	31.000	3,10	14 mai 2011

Options de souscription ou d'achat d'actions exercées par chacun des mandataires sociaux au cours de l'exercice 2010

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été exercée par des mandataires sociaux au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties par la Société à chacun de ses mandataires sociaux au cours du premier semestre de l'exercice 2011

Au cours du premier semestre de l'exercice 2011, la Société a consenti 35.000 options à chacun de ses mandataires sociaux selon la répartition suivante :

Bénéficiaires	Date d'attribution/ numéro de Plan	Nb d'options attribuées	Prix d'exercice (en euros)	Date à compter de laquelle les options sont exerçables par fraction d'un tiers
Hervé Duchesne de Lamotte	15 mars 2011	25.000	2,45	15 mars 2012
Matthew Pando	15 mars 2011	10.000	2,45	15 mars 2012

Options de souscription ou d'achat d'actions exercées par chacun des mandataires sociaux au cours du premier semestre de l'exercice 2011

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été exercée par des mandataires sociaux au cours du premier semestre de l'exercice 2011.

Actions gratuites

Les informations sur les actions gratuites attribuées par la Société sont présentées à la section 21.1.4 du présent document de référence.

Actions attribuées gratuitement à chacun des mandataires sociaux au cours de l'exercice 2010

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, la Société a attribué gratuitement 90.000 actions à chacun de ses mandataires sociaux selon la répartition suivante :

Bénéficiaires	Nb d'actions attribuées	Date d'attribution	Période d'acquisition	Période de conservation	Critères d'acquisition
Hervé Duchesne de Lamotte	30.000	22 février 2010	2 ans	2 ans	Oui
Loïc Maurel	60.000	18 mars 2010	2 ans	2 ans	Oui

Actions définitivement acquises par chacun des mandataires sociaux au cours de l'exercice 2010

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, 20.000 actions attribuées gratuitement le 4 juillet 2008 ont été définitivement acquises et émises au profit de mandataires sociaux selon la répartition suivante :

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

Il est précisé que, conformément à la loi, l'attribution des actions à leurs bénéficiaires est définitive au terme de la période d'acquisition de deux ans à compter de la date d'attribution et que la période d'obligation de conservation des actions qui court à compter de l'attribution définitive est également de deux ans.

Les critères d'acquisition des actions gratuites ainsi attribuées ont été définis de manière individuelle en fonction d'objectifs individuels et *corporate* pour chacun des membres du Directoire ci-dessus.

Actions attribuées gratuitement à chacun des mandataires sociaux au cours du premier semestre de l'exercice 2011

Aucune action gratuite n'a été attribuée aux mandataires sociaux au cours du premier semestre de l'exercice 2011.

Actions définitivement acquises par chacun des mandataires sociaux au cours du premier semestre de l'exercice 2011

Aucune des actions attribuées gratuitement aux mandataires sociaux n'a été définitivement acquise au cours du premier semestre de l'exercice 2011.

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

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

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

Les membres du Directoire bénéficient du régime général des retraites.

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

15.2 Participation au capital des mandataires sociaux

Au 30 juin 2011, la participation de chaque mandataire dans le capital de la Société se présente comme suit :

Mandataires	Actions		Droits de vote	
	Nombre	%	Nombre	%
Loïc Maurel	29.098	0,08	29.098	0,08
Hervé Duchesne de Lamotte	2.000	NS	2.000	NS
Matthew Pando	0	0	0	0
Laurent Condomine	33.301	0,09	33.301	0,10
Frédéric Desdouits	1.000	NS	1.000	NS
Christophe Jean	21	NS	21	NS
Patrick Langlois	1	NS	1	NS
Michel Picot	1	NS	1	NS
Deborah Smeltzer	100	NS	100	NS
Total	65.522	0,19	65.522	0,19

15.3 Informations sur les opérations conclues avec les mandataires sociaux et avec les principaux actionnaires de la Société

Le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions réglementées de l'exercice 2010 est présenté au chapitre 19 du présent document de référence.

Depuis le début de l'exercice 2011, le Conseil de surveillance de la Société n'a préalablement autorisé la conclusion d'aucune convention réglementée.

15.4 Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des membres des mandataires sociaux

Néant.

CHAPITRE 16 – FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 Direction de la Société

La Société est représentée à l'égard des tiers par D'Loïc Maurel, Président du Directoire.

16.2 Contrats entre les mandataires sociaux et la Société

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

Le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions réglementées de l'exercice 2010 est présenté au chapitre 19 du présent document de référence.

16.3 Comités spécialisés

Les Comités créés par le Conseil sont les suivants :

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

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

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

16.3.1 Comité juridique et d'audit

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

- Michel Picot, Président du Comité juridique et d'audit
- Patrick Langlois

Le Comité juridique et d'audit se réunit chaque fois que l'intérêt de la Société l'exige et au moins deux fois par an, préalablement à l'examen des comptes annuels et semestriels par le Conseil de surveillance. Le Comité juridique et d'audit s'est réuni 1 fois depuis le début de l'exercice 2011, et le taux de présence a été de 100%.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

16.3.2 Comité des rémunérations et des nominations

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

- Christophe Jean, Président du Comité des rémunérations et des nominations
- Laurent Condomine
- Deborah Smeltzer

Le Comité des rémunérations et des nominations se réunit au moins une fois par an et chaque fois que l'intérêt de la Société l'exige. Il s'est réuni 3 fois depuis le début de l'exercice 2011 et le taux de présence a été de 100%.

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

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

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

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

16.4 Gouvernement d'entreprise

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

- Le D^r Loïc Maurel a conclu un contrat de travail avec la Société préalablement à sa nomination en tant que Président du Directoire intervenue le 28 juillet 2008. La Société n'envisage pas de remettre en cause ce contrat de travail dans la mesure où les fonctions opérationnelles assumées au titre de ce contrat, à savoir celles de directeur scientifique, sont distinctes des missions associées à son mandat social.
- Le rapport de gestion du Directoire concernant l'exercice clos le 31 décembre 2010 ne contient pas de compte-rendu des activités du Comité juridique et d'audit et du Comité des rémunérations et des nominations. Le dit rapport ne fait également pas mention de l'évaluation annuelle réalisée par le Conseil de surveillance sur son fonctionnement. La Société précise qu'elle envisage de mentionner ces informations dans le rapport de gestion relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2011 présenté à l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes du dit exercice.
- A la date du présent document de référence, les membres du Conseil de surveillance ne se sont pas réunis hors de la présence des membres du Directoire. Le Conseil de surveillance envisage à l'avenir de mettre en place deux réunions par an, à l'issue de chaque semestre, en l'absence des membres du Directoire.

CHAPITRE 17 – SALARIÉS

17.1 Effectifs et ressources humaines

Au 30 juin 2011, la Société employait 67 salariés, dont 54 salariés qui travaillent en France et 13 salariés dans sa filiale américaine.

	31 décembre 2008	31 décembre 2009	31 décembre 2010	30 juin 2011
France	49	48	54	54
Etats-Unis	21	17	14	13
Total	70	65	68	67

Au cours du premier semestre 2011, le Groupe a recruté deux salariés. Au cours de la même période, trois salariés ont quitté le Groupe, dont un arrivait en fin de contrat à durée déterminée. Au cours de l'année 2010, 11 salariés ont quitté le Groupe, et 14 ont été recrutés.

Au 30 juin 2011, 47 salariés travaillent dans le domaine de la recherche et développement. Parmi ces salariés, 25 possèdent un diplôme de niveau doctoral.

Les contrats de travail de tous les salariés de la Société en France sont soumis au régime de la Convention Collective de l'Industrie Chimique.

Afin d'attirer et de fidéliser les compétences, la Société a mis en place les différents mécanismes de participation et d'intéressement du personnel décrits ci-après. Elle veille également à ce que ses salariés travaillent dans le cadre d'un environnement favorable.

Conformément au droit français, la Société finance en partie les retraites de ses salariés en payant des contributions patronales à des organismes officiels de retraite. Aucune dette n'est due par la Société à ce titre. La Société n'a pas d'autres obligations en termes de retraite vis-à-vis de ses salariés.

La Société doit également, en droit français, payer une indemnité spéciale aux salariés qui partent à la retraite. Le montant de cette indemnité est variable et est basé sur l'ancienneté du salarié et calculé par rapport au montant de son salaire au moment du départ en retraite. Ces droits à indemnité ne sont dus que pour les personnes effectivement employées par la Société qui ont, juste avant leur départ en retraite, entre 60 et 65 ans.

Les organes de représentation du personnel, délégués du personnel, comité d'entreprise et comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail sont en place et fonctionnent régulièrement. Un représentant du comité d'entreprise assiste depuis décembre 2003 aux réunions du Conseil de surveillance.

17.2 Options de souscription d'actions et actions gratuites

Les plans d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites sont détaillés à la section 21.1.4 du présent document de référence.

17.3 Intéressement des salariés

La Société a mis en place le 2 mars 1999 un plan d'épargne d'entreprise par octroi. Ce plan a pour objectif de permettre aux salariés du Groupe de participer, avec l'aide de la Société, à la constitution d'un portefeuille collectif de valeurs mobilières en bénéficiant des avantages fiscaux et sociaux liés à cette forme d'épargne collective.

Tous les salariés de l'entreprise peuvent participer au plan sous condition d'ancienneté. Ce plan peut être alimenté par les versements volontaires des salariés, la participation lorsqu'un accord de participation le prévoit, l'abondement de l'entreprise ainsi que par les comptes bloqués arrivés à échéance.

Tout salarié qui souhaite effectuer des versements doit s'engager à verser une somme déterminée qui ne peut être inférieure à 152,45 euros par an. La résiliation de l'engagement est automatique et immédiate lorsque l'adhérent cesse d'être salarié de l'entreprise.

L'abondement de l'entreprise est égal à 100% du versement du salarié, limité à 800 Euros par an et par salarié. Ce montant est révisable chaque année.

Les parts inscrites au compte d'un salarié ne seront disponibles qu'à l'expiration d'un délai de cinq ans à compter du dernier jour du sixième mois de l'année au cours de laquelle ont été effectués les versements (ou du dernier jour du 3^{ème} mois lorsque la participation est gérée dans le cadre du plan d'épargne). Les sommes versées sont affectées immédiatement et en totalité à la souscription de parts de fonds commun de placement (trois fonds communs de placement diversifiés ont été constitués dans le cadre de ce plan).

Lors de l'introduction en bourse de la Société, le 17 novembre 2005, 18.512 actions ont été souscrites par les salariés dans le cadre du PEE. Le Directoire n'a pas émis d'action dans le cadre du plan depuis cette date.

CHAPITRE 18 – PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 Répartition du capital et des droits de vote

Le tableau ci-dessous présente la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 30 juin 2011, 31 décembre 2010 et 31 décembre 2009 :

Actionnaires	30 juin 2011		31 décembre 2010		31 décembre 2009	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Mandataire sociaux	65.522 ⁽¹⁾	0,19	65.522 ⁽⁴⁾	0,20	30.522 ⁽⁶⁾	0,09
<i>Dr Loïc Maurel</i>	29.098	0,08	29.098	0,08	9.098	0,03
<i>Hervé Duchesne de Lamotte</i>	2.000	NS	2.000	NS	0	0
<i>Matthew Pando</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Laurent Condomine</i>	33.301	0,09	33.301	0,09	20.301	0,06
<i>Frédéric Desdouts</i>	1.000	NS	1.000	NS	1.000	NS
<i>Christophe Jean</i>	21	NS	21	NS	21	NS
<i>Patrick Langlois</i>	1	NS	1	NS	1	NS
<i>Michel Picot</i>	1	NS	1	NS	1	NS
<i>Deborah Smeltzer</i>	100	NS	100	NS	100	NS
Groupe Oxford Bioscience Partners	2.597.142 ⁽¹⁾	7,79	2.597.142 ⁽⁴⁾	7,79	2.597.142 ⁽⁶⁾	7,92
Pro BTP	1.000.000	2,99	1.000.000	3,00	1.175.000 ⁽⁷⁾	3,58
Investisseurs institutionnels	1.751.014 ⁽²⁾	5,25	1.751.014 ⁽⁵⁾	5,26	3.305.991 ⁽⁸⁾	10,09
Actions propres	48.734 ⁽³⁾	0,15	60.055	0,18	43.678	0,09
Public	27.874.167 ⁽²⁾	83,61	27.843.021 ⁽⁵⁾	83,57	25.625.949 ⁽⁷⁾	78,22
Total	33.336.579	100,00%	33.316.754	100,00%	32.778.282	100,00%

(1) Sur la base d'un registre des titres nominatifs au 30 juin 2011

(2) Sur la base d'un TPI au 16 février 2011.

(3) Au 30 juin 2011.

(4) Sur la base du registre des titres nominatifs au 31 décembre 2010

(5) Sur la base d'un TPI au 16 février 2011

(6) Sur la base du registre des titres nominatifs au 31 décembre 2009

(7) Sur la base d'un TPI au 5 octobre 2009

(8) Investisseurs institutionnels entrés lors de l'augmentation de capital du 18 décembre 2009

A la connaissance de la Société, aucun actionnaire autre que ceux mentionnés dans le tableau ci-dessus ne détient plus de 5% du capital et des droits de vote de la Société.

Chaque action donne droit à une voix. Le nombre de voix dont peut disposer chaque actionnaire n'est pas limité. Il n'existe pas de droit de vote double.

18.2 Notifications de franchissement de seuil

Depuis le début de l'exercice 2011, la Société n'a pas reçu de notification de franchissement de seuil à la hausse ou à la baisse.

18.3 Pacte d'actionnaires et actions de concert

A la connaissance de la Société, il n'existe, à la date d'établissement du présent document de référence, aucun pacte d'actionnaires, ni accord relatif à une option sur une entité membre du Groupe, ni aucun accord dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de son contrôle.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas à la date d'établissement du présent document de référence, d'action de concert entre ses actionnaires.

18.4 Personnes physiques ou morales détenant le contrôle de la Société

A la connaissance de la Société, aucune personne physique ou morale ne détient le contrôle de la Société.

En conséquence, la Société n'a pas eu à prendre de mesure en vue d'assurer que le contrôle n'est pas exercé de manière abusive.

18.5 Nantissements d'actions de la Société

A la connaissance de la Société, à la date d'établissement du présent document de référence, il n'existe aucun nantissement sur les actions de la Société.

CHAPITRE 19 – OPERATIONS AVEC LES APPARENTES

A la date du présent document de référence, la Société a conclu les conventions reprises dans le rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2010 et qui ont été approuvées par les actionnaires lors de l'assemblée générale ordinaire du 27 avril 2011 :

« Aux Actionnaires,

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

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

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

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

Conventions soumises à l'approbation de l'assemblée générale

Conventions autorisées au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article L. 225-88 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions suivantes qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil de surveillance.

Avec la société Bionest

Membre du conseil de surveillance concerné

M. Frédéric Desdouits, membre du conseil de surveillance de votre société et *managing partner* de la société Bionest.

a. Prestation de conseil concernant un partenariat

Nature et objet

Il s'agit d'une prestation de conseil concernant une mission d'accompagnement et de conseil à l'occasion d'un partenariat envisagé aux États-Unis et en Europe avec votre société. Les honoraires engagés pour l'ensemble des prestations de l'exercice s'élèvent à € 10.000 horstaxes.

Modalités

Le conseil de surveillance du 29 janvier 2010 a autorisé la mise en place de ce contrat de consultant externe entre la société Bionest et votre société. M. Frédéric Desdouits n'a pas pris part au vote.

b. Prestation de conseil sur la stratégie d'acquisition de votre société

Nature et objet

Il s'agit d'une prestation de conseil concernant une mission d'accompagnement et de conseil à l'occasion de la mise en œuvre de la stratégie d'acquisition de votre société. Aucune dépense relative à cette convention n'a été engagée sur l'exercice 2010.

Modalités

La convention de consultant a été soumise à la procédure de l'article L. 225-86 du Code de commerce et préalablement autorisée par le conseil de surveillance le 15 décembre 2010 pour un montant total de €109.250 hors honoraires de succès. M. Frédéric Desdouits n'a pas pris part au vote.

Conventions déjà approuvées par l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention déjà approuvée par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé. »

Paris et Paris-La Défense, le 15 mars 2011

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT ET DIAGNOSTIC
Olivier Maurin

ERNST & YOUNG Audit
Jean-Yves Jégourel

CHAPITRE 20 – INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

Le présent chapitre a notamment pour objet de présenter les informations financières consolidées de la Société suivantes, ainsi que les rapports généraux des commissaires aux comptes afférents à ces informations financières :

- Comptes consolidés et rapport des commissaires aux comptes relatifs au 31 décembre 2010 (normes françaises) Section 20.1.1
- Comptes consolidés et rapport des commissaires aux comptes relatifs au 31 décembre 2009 (normes françaises) Section 20.1.2
- Comptes consolidés et rapport des commissaires aux comptes relatifs au 31 décembre 2008 (normes françaises) Section 20.1.3

20.1 Informations financières historiques

20.1.1 Comptes consolidés relatifs à l'exercice clos les 31 décembre 2010 (normes françaises)

20.1.1.1 Bilan consolidé

ACTIF	note	31 décembre 2010	31 décembre 2009	PASSIF	note	31 décembre 2010	31 décembre 2009
Immobilisations incorporelles, nettes	5	142	187	Capital social		533	524
Immobilisations corporelles, nettes	6	1 282	1 784	Prime d'émission		95 432	94 230
Autres actifs à long terme	7	347	336	Réserves et résultats consolidés		(77 801)	(70 052)
				Autres		1 027	756
Total actif à long terme		1 772	2 307	Capitaux propres	12	19 191	25 458
				Fonds non remboursables et assimilés		6 522	6 522
				Fonds non remboursables et assimilés	13	6 522	6 522
Stocks	8	195	172	Provision pour risques et charges		1 534	344
Créances clients et comptes rattachés (nets)	9	1 173	1 106	Total provision pour risques et charges	14	1 534	344
Subventions à recevoir		-	-				
Autres créances à court terme	10	2 515	2 718	Dettes de crédit-bail, part à plus d'un an	15	15	81
Valeurs mobilières de placement	11	20 445	28 142	Produits constatés d'avance à long terme	20	-	119
Trésorerie et équivalents de trésorerie	11	5 162	2 103	Total dettes à long terme		15	200
				Dettes financières, part à moins d'un an	16	107	107
				Dettes de crédit-bail, part à moins d'un an	15	66	129
				Fournisseurs et comptes rattachés	18	904	1 302
				Dettes fiscales et sociales	19	1 736	1 375
				Produits constatés d'avance à court terme	20	1 185	1 111
Total actif à court terme		29 490	34 242	Total dettes à court terme		3 999	4 024
TOTAL ACTIF		31 261	36 549	TOTAL PASSIF		31 261	36 549

20.1.1.2 Compte de résultat consolidé

	Exercice clos le 31 décembre 2010 12 mois	Exercice clos le 31 décembre 2009 12 mois
Produits de Recherche et Développement	8 077	4 844
Autres produits	94	48
Subventions de Recherche et Développement	247	-
Total des produits	8 418	4 892
Dépenses de Recherche et Développement	(8 480)	(8 984)
Frais marketing et commerciaux	(1 334)	(1 239)
Frais généraux et administratifs	(5 578)	(4 329)
Total dépenses opérationnelles	(15 392)	(14 552)
Résultat opérationnel	(6 974)	(9 659)
Charges financières	(2 230)	(277)
Produits financiers	271	690
Gain (perte) de change (net)	(144)	(70)
Résultat avant impôts	(9 077)	(9 317)
Produits (charges) d'impôts	1 329	1 616
Résultat net	(7 748)	(7 701)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	33 082 489	28 135 020
Résultat net de base par action	(0.23)	(0.27)
Résultat net par action (dilué)	(0.23)	(0.27)

20.1.1.3 Tableau de variation des capitaux propres consolidés

TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES
(Montants en milliers d'euro, sauf nombre d'actions et données par action)

	Capital		Prime d'émission	Réserves consolidées	Autres	Total capitaux propres
	Nombre d'actions	Montant				
Au 31 décembre 2007	26 670 034	426	70 392	(53 424)	671	18 066
Augmentation de capital						-
Emission de nouveaux BSA						-
Exercice de BSA	65 516	1	188			189
Exercice des options de souscriptions d'actions	25 000	0	94			94
Frais d'opérations financières			(23)			(23)
Attribution d'actions gratuites	117 400	2	(2)			-
Résultat de la période				(8 925)		(8 925)
Variation des écarts de conversion					338	338
Au 31 décembre 2008	26 877 950	430	70 649	(62 351)	1 010	9 739
Augmentation de capital	4 161 075	67	15 537			15 604
Emission de nouveaux BSA						-
Exercice de BSA	414 384	7	1 444			1 450
Exercice des options de souscriptions d'actions	227 450	4	817			821
Conversion d'Obligations Convertibles	1 076 923	17	6 983			7 000
Frais d'opérations financières			(1 201)			(1 201)
Attribution d'actions gratuites	20 500	0	0			-
Autres - Titres de l'entreprise consolidante					(143)	(143)
Résultat de la période				(7 701)		(7 701)
Actions propres						-
Variation des écarts de conversion					(112)	(112)
Au 31 décembre 2009	32 778 282	524	94 230	(70 052)	756	25 458
Augmentation de capital	463 097	7	1 424			1 431
Emission de nouveaux BSA						-
Exercice de BSA						-
Exercice des options de souscriptions d'actions	12 075	0	15			15
Conversion d'Obligations Convertibles						(0)
Frais d'opérations financières			(236)			(236)
Attribution d'actions gratuites	63 300	1	-1			-
Autres - Titres de l'entreprise consolidante					(115)	(115)
Résultat de la période				(7 748)		(7 748)
Actions propres						-
Variation des écarts de conversion					387	387
Au 31 décembre 2010	33 316 754	533	95 432	(77 801)	1 027	19 191

20.1.1.4 Tableau de variation des flux de trésorerie consolidés

TABLEAU DE VARIATION DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDEE
(montants en milliers d'euro)

	Exercice clos le 31 décembre 2010	Exercice clos le 31 décembre 2009
OPERATIONS D'EXPLOITATION		
Résultat net	(7 748)	(7 701)
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :		
Amortissements des immobilisations corporelles	577	633
Amortissements des immobilisations incorporelles	130	126
Dotations aux provisions pour clients douteux	93	45
Abandon de créance Anvar (Oseo)	-	(774)
Dotations aux provisions pour risques et charges	(64)	(99)
Dotations aux provisions pour risques (Primes de Remboursement des Obligations OC)	1 254	-
Intérêts sur emprunt convertible	-	36
Transfert des immobilisations incorp. en cours (frais BSA)	-	292
Autres	30	-
Variation du besoin en fonds de roulement :		
Stocks	(16)	1
Créances clients	(154)	(96)
Crédit d'impôt recherche	287	1 887
Autres créances à court terme	(81)	(88)
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	(410)	(762)
Dettes fiscales et sociales	343	(41)
Autres dettes à court terme	-	-
Produits constatés d'avance à court terme	75	(39)
Produits constatés d'avance à long terme	(119)	(125)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(5 803)	(6 706)
OPERATIONS D'INVESTISSEMENT		
Acquisitions d'immobilisations	(220)	(343)
Cessions d'immobilisations	84	-
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(135)	(343)
OPERATIONS DE FINANCEMENT		
Augmentation de capital (nette des frais)	1 238	23 532
Emission d'emprunts	-	-
Remboursement d'emprunt et dettes de crédit-bail	(129)	(7 199)
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	1 109	16 333
Augmentation (diminution) des disponibilités et valeurs mobilières de placement	(4 829)	9 284
Incidence des variations des taux de change sur les disponibilités	191	(89)
Disponibilités et valeurs mobilières de placement à l'ouverture	30 245	21 050
Disponibilités et valeurs mobilières de placement à la clôture	25 607	30 245

1. NATURE DE L'ACTIVITE

ExonHit Therapeutics est une société de découverte et de développement de produits diagnostiques et thérapeutiques, développant son propre portefeuille dans le domaine des maladies neurodégénératives et le cancer, et travaillant en partenariat avec de grands groupes industriels et des centres hospitalo-universitaires.

La Société a été immatriculée le 20 novembre 1997. Depuis le 17 novembre 2005, ExonHit Therapeutics SA est cotée sur le marché Alternext d'Euronext Paris (code ISIN : FR0004054427).

Présentation du moteur de découverte :

La Société a mis au point des technologies propriétaires permettant d'exploiter l'épissage alternatif de l'ARN, un processus biologique complexe, qui joue un rôle reconnu dans les maladies. Cette expertise a permis à la Société de construire une plateforme de découverte de diagnostics innovants et de nouveaux médicaments.

L'épissage alternatif de l'ARN est un processus biologique naturel essentiel grâce auquel un seul gène peut donner naissance à plusieurs protéines. Des anomalies de l'épissage alternatif de l'ARN peuvent conduire à la production de différentes versions de protéines qui peuvent entraîner, ou contribuer, au développement de différentes maladies.

La Société a développé un procédé et des outils uniques utilisant une biopuce appelée SpliceArray™ qui permet d'identifier ces anomalies sur l'ensemble du génome humain. Elle les a intégré dans une plateforme de découverte qui, combinée à son savoir-faire pour identifier les séquences d'événements moléculaires et cellulaires associées aux maladies et difficilement détectables au moyen d'autres technologies, permet de sélectionner de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouvelles signatures diagnostiques.

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

Présentation du portefeuille de produits :

La Société exploite sa propriété intellectuelle dans deux domaines clés d'application : le diagnostic et le thérapeutique.

Cette exploitation est réalisée, d'une part, en menant ses propres développements dans le domaine des maladies neurodégénératives et des cancers et, d'autre part, dans le cadre d'accords de collaboration de services avec des laboratoires pharmaceutiques et des instituts de recherche comme bioMérieux, Allergan et l'Institut Gustave Roussy.

Dans le domaine diagnostique, ExonHit Therapeutics a présenté en octobre 2009 les résultats cliniques du groupe de validation « patients atteints de la maladie d'Alzheimer contre sujets sains » pour le test sanguin AclarusDx™. Ce test permettra de distinguer les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer des individus sains. La mise sur le marché de ce diagnostic clinique se fera après avoir obtenu le marquage CE en Europe et l'enregistrement « Diagnostic in vitro » aux Etats-Unis. Pour l'Europe, cette commercialisation passera également par la mise en œuvre d'un accord avec un laboratoire centralisé. La Société a en outre mis en place une structure de développement conformément aux standards réglementaires en Europe et aux Etats-Unis pour lancer des produits uniquement destinés à des travaux de recherche (*research use only*). La Société a mis sur le marché son premier produit diagnostique destiné à des travaux de recherche dans le cadre de la maladie d'Alzheimer fin 2009, la commercialisation en tant que diagnostic in vitro (IVD) en Europe étant attendue pour 2011.

Dans le domaine thérapeutique, la Société développe son propre portefeuille de médicaments pour les proposer en licence aux sociétés pharmaceutiques. La Société a complété en 2009 un essai clinique de Phase IIA pour son candidat-médicament phare dans le traitement de maladie d'Alzheimer, l'EHT 0202. Ce dernier présente une bonne sécurité d'emploi, est globalement bien toléré chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et pourrait potentiellement en améliorer la cognition. La Société cherche maintenant des partenaires industriels ou financiers pouvant assurer la suite du développement clinique et la commercialisation de ce produit sous licence. En parallèle, une licence sur le produit le plus avancé issu de la collaboration avec Allergan a été cédée à Bristol Myer Squibb (BMS) en 2010. BMS devrait assurer désormais le développement de ce produit en commençant par un essai clinique de phase II dans le domaine des douleurs neuropathiques, et la Société pourrait recevoir des paiements d'étapes liés au succès de ce développement, ainsi que des redevances lors de la commercialisation.

Enfin, la Société dispose en propre et en partenariat d'autres candidats produits à des stades plus précoces à la fois dans les domaines diagnostique et thérapeutique.

2. PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

2.1. Règles générales d'établissement et de présentation des comptes

Les comptes consolidés sont établis conformément à la réglementation française en vigueur (Règlement 99-02) en application des principes fondamentaux (image fidèle, comparabilité, continuité d'activité, régularité, sincérité, prudence, indépendance des exercices, permanence des méthodes). La Société dispose des fonds propres suffisants pour poursuivre son développement au cours des douze prochains mois. La Société présente dans son bilan au 31 décembre 2010 des disponibilités et valeurs mobilières de placement d'un montant total de 25,6 millions d'euros (cf Note 11) investis en FCP monétaires à valeur liquidative quotidienne et faible volatilité et comptes à terme auprès de la Société Générale, de la BNP Paribas, et de la Banque Populaire, en France.

D'autre part, la Société a émis en novembre 2006 pour 13,5 millions d'euros d'obligations convertibles à maturité novembre 2011 (cf Note 13). En 2009, 1.076.923 des 2.080.335 obligations convertibles ont été converties en actions. La dette représentée par ces obligations convertibles a été ramenée à 6,5 millions d'euros. En application du principe de prudence, ces obligations arrivant à maturité en novembre 2011, la direction de la Société a décidé d'enregistrer une provision pour prime de remboursement dans les comptes pour tenir compte du risque de non conversion des obligations. Le montant est de K€ 1.254 et correspond à la différence entre la valeur de remboursement de 7,75 € et le prix d'émission de 6,50 € multiplié par le nombre d'obligations à rembourser (1.003.412).

Ces principes comptables requièrent de la part de la Direction la détermination de certaines estimations et hypothèses pouvant avoir une incidence sur les chiffres présentés dans les états financiers. Les réalisations sont susceptibles de différer de ces estimations initiales.

Les comptes consolidés sont établis en euros. Toutes les sociétés du groupe clôturent leurs comptes au 31 décembre.

2.2. Principes de consolidation

Les comptes consolidés comprennent en intégration globale les comptes de la Société et de sa filiale détenue à 100% aux Etats-Unis, ExonHit Therapeutics Inc. Les soldes et opérations réciproques entre sociétés du groupe ont été éliminés.

2.3. Conversion des comptes des filiales étrangères

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

- les actifs et passifs sont convertis au taux de clôture,
- le compte de résultat est converti au taux moyen de la période,

Les écarts de conversion résultant de l'application de ces différents taux figurent dans le poste « Autres » des capitaux propres consolidés.

2.4. Opérations en devises

Les soldes monétaires libellés en devises sont convertis en fin d'exercice au taux de clôture. Les pertes et gains de change latents sur soldes monétaires en devises ne faisant pas l'objet de couvertures sont constatés en résultat de la période.

En ce qui concerne les pertes de change latentes liées à la conversion des créances à long terme entre ExonHit Therapeutics S.A. et sa filiale américaine, une diminution des pertes de change latentes a été comptabilisée en écart de conversion dans les capitaux propres consolidés au 31 décembre 2010 pour un montant de K€ 391. Au 31 décembre 2009, il avait été constaté une provision de K€ 272, le règlement de ces dettes n'étant pas susceptible de survenir dans un avenir prévisible au 31 décembre 2010.

2.5. Produits d'exploitation

Les produits d'exploitation de la Société incluent des produits de recherche et développement, des produits liés aux ventes de services et des subventions reçues d'organismes publics.

Les produits de recherche et développement sont principalement issus de contrats de recherche signés entre la Société et des partenaires stratégiques pharmaceutiques ou diagnostiques. L'objet et la durée des contrats sont variables. Ces contrats peuvent couvrir des étapes différentes de processus de recherche et développement d'un médicament ou d'un diagnostic. Certains contrats sont concentrés sur un stade particulier du processus de recherche et développement, comme la toxicologie, alors que d'autres couvrent tout le processus de recherche et développement des produits diagnostiques ou thérapeutiques. Selon ces contrats, la Société reçoit en général les différents types de paiements suivants :

- *un montant non remboursable reçu à la signature du contrat* : ce montant est immédiatement enregistré en chiffre d'affaires dès lors que sa recouvrabilité est assurée et à condition qu'aucune obligation future ne subsiste à la charge du Groupe, qu'il n'existe pas de condition de validation préalable par le cocontractant, et qu'il n'existe pas d'autre obligation future au titre d'un contrat connexe. Dans le cas contraire, ce montant est enregistré en chiffre d'affaires linéairement sur la durée du contrat ;
- *des paiements de recherche et développement* : ces montants sont en général reçus trimestriellement. Soit ils sont liés au nombre de personnes dédiées par la Société au programme de recherche, soit ils représentent un montant forfaitaire. Dans le premier cas, à partir du moment où le nombre de personnes dédiées correspond à celui stipulé dans le contrat, le montant est reconnu en chiffre d'affaires linéairement sur la période de développement correspondante. Dans le deuxième cas, il est en général appliqué un taux de marge estimé sur la totalité de la prestation, et le chiffre d'affaires est reconnu en fonction de l'avancement des travaux ;
- *des paiements non remboursables liés au franchissement des étapes clés des programmes de recherche et développement* : ces montants sont enregistrés en chiffre d'affaires linéairement sur la durée du contrat dès qu'ils sont définitivement acquis lorsqu'il existe une obligation de performance et que la juste valeur associée à chaque sous-phase du programme de recherche et développement ne peut pas être démontrée. Dans le cas contraire, ils sont enregistrés en chiffre d'affaires à la date de franchissement de l'étape clé.

Les ventes de service SpliceArray sont reconnues lorsque la prestation a été réalisée.

Les paiements reçus avant que les critères de comptabilisation en chiffre d'affaires ne soient remplis sont inscrits au bilan en produits constatés d'avance.

La Société inclut dans les produits les subventions reçues d'organismes publics au fur et à mesure de leur octroi. Lorsque ces subventions sont assorties de conditions particulières, leur comptabilisation en produit d'exploitation reste subordonnée à la réalisation de ces conditions. Les recettes issues de ces subventions et s'inscrivant dans le cadre de programme de recherche à long terme sont enregistrées en produits selon la méthode du pourcentage d'avancement, à défaut de phases prédéfinies ou d'exigences techniques particulières. Une fois les conditions remplies ou les étapes du projet franchies, ces subventions sont définitivement acquises à la Société.

2.6. Frais de recherche et développement et crédit d'impôt correspondant

Les frais de recherche et développement composés essentiellement de dépenses de personnel, d'achats de consommables, de travaux et études sous-traités et de charges d'amortissement d'immobilisation sont enregistrés en charges de l'exercice au cours duquel ils sont engagés.

Ces frais ouvrent droit en France, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt enregistré à la clôture de l'exercice. Lorsqu'il n'a pu être utilisé pour compenser un impôt dû, le crédit d'impôt fait l'objet d'un remboursement dans la quatrième année suivant sa constatation. A compter de l'exercice 2008, le crédit d'impôt recherche est uniquement fonction du volume des frais de recherche et développement. De plus, l'état offre la possibilité de demander le remboursement anticipé de ces crédits. Le montant du crédit d'impôt recherche comptabilisé en produits d'impôts au titre de l'exercice 2010 s'élève à K€ 1.329 contre K€ 1.616 au titre de l'exercice 2009.

2.7. Immobilisations incorporelles

Elles sont composées :

- des coûts d'étude et de réalisation de biopuces (Design fees), amortis selon le mode linéaire sur une durée de 3 ans,
- de logiciels, amortis selon le mode linéaire sur des durées variant de 1 à 3 ans,
- de licences, de brevets acquis et de marques, amortis selon le mode linéaire sur des durées respectives de 3 ans et 5 ans.

Les brevets et les technologies acquises à travers des accords de licence sont inscrits à l'actif du bilan lorsque la Société démontre l'utilisation future qui pourra être faite de la technologie, soit au travers de projets de développement réalisés en interne, soit au travers de la gestion de son portefeuille de brevets. Les brevets acquis et les accords de licences sont amortis selon le mode linéaire sur la durée de vie des actifs, généralement soit de trois ou cinq ans. Les coûts internes engagés pour développer des brevets comprennent essentiellement des honoraires juridiques. Ces coûts sont inscrits à l'actif du bilan lorsque la Société démontre l'utilisation future qui pourra être faite de la technologie et sont amortis selon le mode linéaire sur la durée de vie des actifs, en général supérieure à cinq ans.

Lors de l'arrêté des comptes, la Société reconsidère systématiquement la valeur nette comptable des immobilisations incorporelles. S'il existe des facteurs internes ou externes montrant que l'un de ces actifs a perdu de la valeur, la Société réalise un test de dépréciation, et calcule la juste valeur de l'actif selon la méthode des flux futurs de trésorerie actualisés. Si la juste valeur ainsi évaluée se révèle inférieure à la valeur nette comptable, la Société comptabilise une dépréciation exceptionnelle égale à la différence entre la valeur nette comptable de l'immobilisation incorporelle et sa juste valeur. Aucune dépréciation exceptionnelle n'a été constatée aux 31 décembre 2010 et 2009.

Les coûts fixes d'étude et de réalisation des biopuces basées sur la technologie Affymetrix (*Design Fees*) sont inscrits à l'actif du bilan et sont amortis de manière linéaire sur une durée de vie estimée de 3 ans. Si la commercialisation d'une de ces puces venait à être abandonnée, ces coûts seraient alors sortis des immobilisations incorporelles et amortis de manière exceptionnelle.

Des cessions d'immobilisations ont été effectuées au cours de l'exercice 2010 comprenant principalement des mises au rebut de matériels informatiques pour 52 K€.

2.8. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur prix de revient, constitué de la valeur d'acquisition et des frais accessoires. Les amortissements sont pratiqués sur la durée d'utilité des biens, selon les modalités suivantes :

	<u>Méthode</u>	<u>Durée</u>
Agencements et installations générales	Linéaire	10 ans
Equipement de laboratoire	Linéaire	5 ans
Matériel de bureau	Linéaire	5 ans
Matériel informatique	Linéaire	3 ans

Les biens financés par un contrat de location qui transfère à la Société les risques et avantages liés à la propriété sont comptabilisés dans les immobilisations avec en contrepartie l'inscription d'une dette financière. Ils sont amortis sur la durée de vie du bien lorsque le contrat est assorti d'une option d'achat ou sur la durée résiduelle du contrat. La dotation aux amortissements correspondante est comprise dans les charges d'amortissement.

Une provision pour dépréciation des immobilisations corporelles est enregistrée lorsqu'il apparaît que leurs valeurs nettes comptables deviennent, de façon irréversible, supérieures aux flux futurs de trésorerie actualisés dégagés par leur exploitation. Aucune provision n'a été comptabilisée aux 31 décembre 2010 et 2009.

2.9. Créances clients

Les créances sont comptabilisées à leur valeur historique. Une provision pour dépréciation est constituée lorsque la valeur de réalisation est inférieure à la valeur comptable, sur la base d'une évaluation du risque de non recouvrement des créances clients.

2.10. Trésorerie, équivalents de trésorerie et valeurs mobilières de placement

Les disponibilités et équivalents de disponibilités sont constitués par les liquidités immédiatement disponibles et par les placements à court terme, sans risque en capital, dont l'échéance est généralement inférieure ou égale à trois mois à leur date d'acquisition.

Les valeurs mobilières de placement sont comptabilisées à leur coût d'acquisition ou à leur valeur actuelle si celle-ci est inférieure. Les plus-values de cession sont calculées selon la méthode du premier entré - premier sorti.

2.11. Provisions pour risques et charges et engagements de retraite

Des provisions sont comptabilisées pour les risques et charges nettement précisés quant à leur objet et dont l'échéance ou le montant ne peuvent être fixés de façon précise, lorsqu'il existe une obligation vis-à-vis de tiers et qu'il est probable ou certain que cette obligation provoquera une sortie de ressources sans contrepartie au moins équivalente.

Une provision pour indemnités de départ à la retraite a été comptabilisée conformément à la recommandation 2003-R01 du CNC (cf note 14).

2.12. Risque de crédit et risque de concentration

La Société opère dans un segment unique, la recherche génétique en vue de développements commerciaux futurs.

Au cours de l'exercice 2010, la Société a généré un chiffre d'affaires total de K€ 8.171. La part du chiffre d'affaires réalisée avec Allergan dans le cadre des accords de Recherche et Développement s'est élevée à K€ 4.582 soit environ 54% du chiffre d'affaires total.

Au cours du premier trimestre 2010, ExonHit a annoncé la signature d'un accord de licence entre Allergan et Bristol-Myers Squibb (BMS) pour EHT/AGN 0001. ExonHit a donc reçu d'Allergan un versement exceptionnel de 4 millions de dollars (K€ 2.986) correspondant à une partie du paiement initial reçu de BMS par Allergan dans le cadre de la cession de licence (cf note 4.a).

Au cours de l'exercice 2009, la Société a généré un chiffre d'affaires total de K€ 4.892. La part du chiffre d'affaires réalisée avec Allergan s'est élevée à K€4.171 soit environ 85% du chiffre d'affaires total.

2.13. Impôts différés

Les impôts différés sont calculés selon la méthode du report variable. Les actifs et passifs d'impôts différés sont déterminés sur la base des différences entre les valeurs comptables et fiscales des actifs et passifs, en retenant le taux d'imposition en vigueur à la clôture de l'exercice et qui seront applicables à la date de renversement des différences. Les impôts différés actifs nets appréciés par juridiction fiscale sont provisionnés lorsque leur recouvrabilité est incertaine.

2.14. Résultat net par action

Le résultat net par action est calculé en divisant le résultat net consolidé par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation sur la période. Les effets dilutifs liés à l'existence de bons de souscription d'actions et d'options de souscription d'actions sont pris en compte dans le calcul du résultat net par action diluée. En cas de perte, aucun résultat net par action diluée n'est calculé.

2.15. Options et bons de souscription d'actions

Les actions émises dans le cadre de l'exercice d'options de souscription d'actions ou de bons de souscription d'actions sont inscrites en augmentation de capital à la date d'exercice et au prix d'exercice des options ou des bons.

2.16. Droit individuel à la formation (DIF)

Les dépenses engagées au titre du DIF constituent une charge de la période et ne donnent donc lieu à aucune provision. Une mention est faite dans l'annexe du volume d'heures à la clôture de l'exercice de la part ouverte des droits avec indication du volume d'heures n'ayant pas fait l'objet de demandes de salariés.

3. ACCORDS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

1) Partenariat avec Allergan

Le 20 décembre 2002, la Société a signé un accord de collaboration avec la société Allergan Sales L.L.C. (« Allergan »), une filiale d'Allergan, Inc., société pharmaceutique américaine cotée au *New York Stock Exchange*. La collaboration de la Société avec Allergan porte sur le développement de nouveaux médicaments dans les domaines de l'ophtalmologie, de la douleur et des maladies neurodégénératives. En rémunération des efforts de recherche réalisés par la Société dans le cadre de cette collaboration, Allergan effectue des paiements annuels de recherche et développement. Ces paiements sont ajustés à la hausse chaque année en fonction de la progression de l'indice PPIPP (*Producer Price Index for Pharmaceutical Preparation*) publié par le *U.S. Department of Labor, Bureau of Labor statistics*. La Société peut également recevoir des paiements d'Allergan liés au franchissement d'étapes clés du programme. Outre ces paiements, la Société recevra des redevances sur les ventes de produits issus de cette collaboration. La Société a également des options de co-développement et co-commercialisation dans des domaines thérapeutiques qui sont en dehors des secteurs stratégiques clés d'Allergan. En cas d'exercice de ces options, ExonHit Therapeutics recevra une part des profits sur tous les médicaments commercialisés faisant l'objet des options exercées.

Dans un premier temps, les demandes de brevets sur les cibles et sur les méthodes d'utilisation de ces cibles issues de la collaboration sont la propriété de la Société qui garde le droit de prendre toutes les décisions de protection de propriété industrielle en consultation avec le comité scientifique en charge de superviser et de gérer cette collaboration. Cependant, sur certaines cibles sélectionnées, les demandes de brevets feront l'objet d'une propriété conjointe entre Allergan et ExonHit Therapeutics. Allergan possédera des droits exclusifs mondiaux sur les composés développés dans les domaines de l'ophtalmologie et de la douleur. La Société dispose d'une option pour exercer les droits de co-développement et de co-commercialisation des composés issus de la collaboration dans le champ d'applications autres que la douleur, l'ophtalmologie et les maladies neurodégénératives. Ces droits de co-développement et de co-commercialisation des composés issus de la collaboration cessent en cas de non-respect des clauses contractuelles.

Cette collaboration avait initialement une durée de cinq ans. Allergan et la Société ont conclu le 14 mars 2005 un avenant en vertu duquel l'accord de collaboration a été prolongé de deux ans, soit jusqu'en décembre 2007. Un nouvel avenant a été signé en juillet 2006 prolongeant la collaboration jusqu'en décembre 2009. En décembre 2007, ces deux avenants ont été regroupés dans un nouveau contrat qui en outre procurait à Allergan une option pour renouveler cette collaboration pour deux années supplémentaires jusqu'à décembre 2011, option qui a été exercée par Allergan en 2008. Dans le même temps, un accord de conseil a été signé en mars 2008 avec les fondateurs de la Société qui continuent à soutenir l'effort de recherche.

Les paiements de R&D effectués par Allergan à ExonHit dans le cadre de l'avenant de décembre 2007 ont été augmentés et certains autres termes du contrat ont été revus. Ce nouvel amendement a conduit à changer l'estimation de la linéarisation des revenus afin de les étaler jusqu'en décembre 2011.

2) *Partenariat avec bioMérieux*

ExonHit Therapeutics a choisi de nouer des partenariats avec des sociétés leaders dans le domaine du diagnostic pour pouvoir tirer profit du développement de ce marché, en se basant sur son savoir-faire et sa position de propriété industrielle.

Après un premier accord de recherche conclu en 2000, la Société a signé le 1^{er} janvier 2003 un accord de recherche et développement avec la société bioMérieux. Cet accord portait initialement uniquement sur le cancer du sein et a été renouvelé en 2005 pour une durée de 6 ans. Le domaine du contrat de recherche avec bioMérieux couvre désormais tous les diagnostics sanguins et tissulaires dans le domaine des cancers, incluant, outre le cancer du sein, celui du colon et de la prostate.

En rémunération des efforts de recherche réalisés par la Société dans le cadre de cette collaboration, bioMérieux effectue des paiements de recherche et développement par projet diagnostic. La Société peut également recevoir des paiements de bioMérieux liés au franchissement d'étapes clés pour chaque projet. Outre ces paiements, la Société recevra des redevances sur les ventes réalisées dans le cadre d'une option de licence commerciale exclusive et mondiale d'utilisation et d'exploitation des résultats de la collaboration.

Les revenus issus de cette collaboration avaient été initialement comptabilisés dans le cadre d'un accord multi-projets attribuant la même valeur à chacun des projets initiés. La signature d'un avenant rendant les 2 derniers projets optionnels, la politique de reconnaissance des revenus a été modifiée. Ce changement est effectué de manière prospective car il s'agit d'un changement d'estimation. Ainsi, le revenu issu du projet en cours (cancer de la prostate) sera reconnu sur la durée résiduelle des travaux à réaliser par ExonHit pour un montant moindre que les revenus initialement reconnus sur le projet précédent (cancer du colon). Cette reconnaissance des revenus n'a aucun impact sur les paiements reçus. Les délais supplémentaires nécessaires pour la finalisation du projet ont conduit à changer l'estimation de la linéarisation des revenus, les travaux ayant été interrompus en cours d'année en attendant une décision formelle sur le protocole de l'étude pour le dépistage du cancer de la prostate.

4. ELEMENTS MARQUANTS DE L'EXERCICE 2010

a) Revenus provenant d'un accord de licence (Allergan / Bristol-Myers Squibb Company)

Le 3 mars 2010 la société a annoncé la signature par Allergan, Inc. et Bristol-Myers Squibb Company d'un accord de licence exclusive mondiale portant sur le développement et la commercialisation d'EHT/AGN 0001 (AGN-209323), le composé le plus avancé de la collaboration d'ExonHit avec Allergan. L'accord entre Allergan et Bristol-Myers Squibb comprend aussi la cession des droits pour EHT/AGN 0002 et ses autres composés associés. BMS a payé à Allergan \$40 million à la signature du contrat de licence concernant ce produit. Conformément au contrat avec Allergan, ExonHit a reçu de cette dernière 10% de ce montant, soit \$ 4 million (K€ 2.986).

b) Augmentation de capital

Le 15 juin 2010, la Société a émis 463.097 actions nouvelles au prix de souscription de 3,09 euros par action dans le cadre d'une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription en faveur d'une catégorie de personne dénommée, soit un montant total levé de € 1,4 million. Cette émission a été réalisée dans le cadre du dispositif fiscal dit « Loi TEPA » (loi N°2007-1223 du 21 août 2007).

c) Le projet d'acquisition de la société RedPath Integrated Pathology

Le 26 avril 2010, la Société et les actionnaires de RedPath Integrated Pathology Inc. (RedPath) ont signé un accord de fusion par lequel la Société s'engageait à racheter, sous réserve de l'approbation de ses propres actionnaires, tous les actifs de RedPath. La transaction portait sur un montant total de \$32 million, \$22,5 millions étant payé immédiatement à la clôture, le reste étant payé au cours des années 2012 et 2013 en fonction d'objectifs de chiffre d'affaires. Le premier paiement devait être effectué en espèces pour \$12,5 million et en actions pour \$10 millions. Le 26 avril, la Société a également consenti à RedPath un prêt relais pour un montant de \$1 million (K€ 752).

Afin d'approuver l'émission des titres nécessaires au paiement de \$10 millions en actions, les actionnaires de la société ont été convoqués en assemblée générale extraordinaire en date du 28 juin 2010.

Le 16 juin 2010, RedPath a appris que l'organisme régional en charge de l'Assurance Maladie américaine Medicare, Highmark, remettait en cause la couverture et le remboursement de son test. RedPath avait jusqu'au 9 juillet pour remettre à Highmark un dossier en démontrant l'utilité médicale et en justifiant le bénéfice pour les patients.

Le 20 septembre 2010, Highmark annonçait sa décision de rembourser uniquement le test PathFinderTG® pour l'indication cancer du pancréas, ce remboursement étant conditionné à la constitution par RedPath d'une base de données regroupant les résultats des tests de première intention effectués sur les patients couverts par Medicare, et à la transmission à Highmark de ces données à interval régulier. Highmark précisait également que tout autre indication thérapeutique du PathFinderTG® ne ferait plus l'objet d'une prise en charge systématique, le remboursement ne pouvant intervenir que lorsque RedPath aurait soumis à Highmark les résultats d'essais cliniques justifiant l'utilité médicale du test dans ces nouvelles indications.

Le 25 octobre 2010, la société a annoncé la résiliation de l'accord de fusion relatif à l'acquisition de RedPath. A la suite de la décision de Highmark de restreindre le remboursement de la gamme de tests PathFinderTG® au test du cancer du pancréas uniquement, les deux sociétés ne sont pas parvenues à un accord sur de nouvelles conditions financières d'acquisition.

Au 31 décembre 2010, le prêt relais enregistré au cours de l'exercice en créance à court terme ainsi que les intérêts à recevoir ont été comptabilisés en perte financière (741 K€ selon le cours du dollar au 25 octobre 2010). Par ailleurs, les dépenses relatives à cette acquisition, en particulier les frais administratifs et juridiques, comptabilisés en autres créances à court terme, ont été transférés dans les comptes de charge correspondants (1.108 K€).

d) Renouvellement du contrat LFB Partners

Le contrat de consultant avec la société LFB Partners, créée par les fondateurs de la société, a fait l'objet d'un amendement en mars 2010. Celui-ci prévoit des honoraires de K€ 700 pour la période s'achevant le 20 décembre 2011, dont le premier paiement de K€ 400 a été effectué au premier semestre 2010. Au cours des deux années précédentes, la société avait versé à LFB Partners un montant de K€ 400 par an au titre de ce contrat ainsi qu'une prime de K€ 300 lors du renouvellement du contrat de collaboration avec Allergan.

5. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles comprennent :

(en milliers d'euros)

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	31/12/2009	Augmentations	Diminutions	CTA	31/12/2010
Logiciels, licences, brevets	1.092	95		25	1.212
Immobilisations incorporelles en cours	25	4	25		4
TOTAL VALEUR BRUTE	1.118	99	25	25	1.216

AMORTISSEMENTS	31/12/2009	Dotations	Reprises	CTA	31/12/2010
Logiciels, licences, brevets	930	130		14	1.074
TOTAL AMORTISSEMENTS	930	130		14	1.074

TOTAL VALEUR NETTE	187				142
---------------------------	------------	--	--	--	------------

(CTA : variation de change)

Les charges d'amortissement se sont élevées à respectivement K€ 130 et K€ 137 pour les exercices closés 31 décembre 2010 et 2009, et sont principalement présentées sur la ligne Dépenses de Recherche et Développement au compte de résultats.

En 2010, les acquisitions correspondent principalement à des logiciels.

Les immobilisations incorporelles en cours au 31 décembre 2010 correspondent à des licences de logiciels qui seront exploitées en 2011.

6. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les variations des immobilisations corporelles (valeur brute et amortissements) s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)

IMMOBILISATIONS CORPORELLES	31/12/2009	Augmentations	Diminutions	CTA	31/12/2010
Equipements de laboratoire	3.588	24		49	3.661
Installations et agencements	3.104			84	3.188
Matériel de bureau et informatique	845	65	(59)	14	865
Immobilisations en cours		4			4
TOTAL VALEUR BRUTE	7.537	93	(59)	147	7.718

AMORTISSEMENTS	31/12/2009	Dotations	Reprises	CTA	31/12/2010
Equipements de laboratoire	2.955	255		38	3.248
Installations et agencements	2.113	284		56	2.453
Matériel de bureau et informatique	686	97	(58)	10	735
TOTAL AMORTISSEMENTS	5.754	636	(58)	104	6.436

TOTAL VALEUR NETTE	1.784				1.282
---------------------------	--------------	--	--	--	--------------

(CTA : variation de change)

Pour les exercices clos au 31 décembre 2010 et 2009, les dotations aux amortissements s'élèvent respectivement à K€ 512 et K€ 521, et sont principalement présentés sur la ligne Dépenses de Recherche et Développement au compte de résultats. Le montant des dotations relatives au crédit-bail s'élève à K€ 125 pour les années 2010 et 2009.

Au 31 décembre 2010, la valeur brute des biens financés par contrats de crédit-bail s'élève à K€ 2.195. Au 31 décembre 2010, les amortissements cumulés correspondants s'élèvent à K€ 2.110.

7. AUTRES ACTIFS A LONG TERME

Les autres actifs à long terme correspondent essentiellement aux dépôts de garantie et comprennent notamment une lettre de crédit donnée par ExonHit Therapeutics Inc en garantie de ses loyers immobiliers à hauteur de K€ 180 au 31 décembre 2010.

8. STOCKS

Les stocks sont composés de différents modèles de biopuces pour un montant de K€ 195.

9. CLIENTS ET COMPTES RATTACHES

Les créances clients et comptes rattachés ont une échéance inférieure à un an. Au 31 décembre 2010, elles s'élèvent à K€ 1.173, étant constituées principalement de créances vis-à-vis de la société Allergan (K€ 1.143).

10. AUTRES CREANCES A COURT TERME

Les autres créances à court terme comprennent:

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2010	2009
Créances de TVA.....	510	563
Crédit d'impôt recherche.....	1.329	1.616
Charges constatées d'avance.....	538	174
Fournisseurs, acomptes versés.....	46	180
Produits à recevoir (dégrèvement de TP).....	91	184
Total autres créances à court terme.....	2.515	2.718

La Loi de Finances Rectificative pour 2008 a instauré un remboursement accéléré des Crédits Impôts Recherche antérieurs à 2009. Cette mesure a été reconduite pour les années 2009 et 2010. Ce crédit est donc inscrit en autres créances à court terme.

L'augmentation des charges constatées d'avance est essentiellement due au renouvellement du contrat de LFB Partners (K€ 50), à l'avis d'échéance des loyers de janvier 2011 des locaux pour K€ 113, et d'un contrat de service Affymetrix pour 2011 réglé fin 2010 pour K€27.

Les Fournisseurs, acomptes versés comprenaient en 2009 des frais d'acquisition de société pour K€ 110. Ces dépenses ont été transférées en charges en 2010.

Les produits à recevoir incluaient principalement en 2009 les dégrèvements de Taxe Professionnelle demandés au titre des exercices 2008 et 2009. La Société a perçu sur l'exercice un montant de K€ 79 au titre du dégrèvement 2008.

11. VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT, TRESORERIE, ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

Les valeurs mobilières de placement, la trésorerie, et équivalents de trésorerie se détaillent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2010	2009
Valeurs mobilières de placement.....	20.445	28.142
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	5.162	2.103
Total des disponibilités et valeurs mobilières de placement	25.607	30.245

Au 31 décembre 2010, les valeurs mobilières de placement étaient principalement composées de :

- SICAV de trésorerie pour un montant de K€ 1.203
- comptes à terme non bloqués pour un montant de K€ 9.242

Les plus-values nettes réalisées sur les cessions de valeurs mobilières au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010 s'élèvent à K€ 13 contre K€ 540 au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

Notre trésorerie n'est investie que dans des fonds de haute qualité dont la liquidité est raisonnablement garantie. Il n'y a aucun risque identifié à ce jour.

Compte tenu de nos activités, une partie de la trésorerie est constituée de dollars américains.

12. CAPITAL SOCIAL

12.1. Capital social actuel

Au 31 décembre 2010, le capital social de la société mère est composé de 33.316.754 actions d'une valeur nominale de 0,016 €, toutes de même catégorie, dont 538.472 nouvelles actions émises au cours de l'exercice 2010.

Au cours de l'exercice 2010, 538.472 actions nouvelles ont été émises, dont :

- 63.300 actions résultant de l'acquisition et l'émission d'action attribuées gratuitement,
- 12.075 actions résultant de l'exercice d'options de souscription d'actions,
- 463.097 actions résultant de l'émission d'actions nouvelles dans le cadre d'une augmentation de capital (loi « TEPA »).

Le 15 juin 2010, la Société a émis 463.097 actions nouvelles au prix de souscription de 3,09 euros par action dans le cadre d'une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription, soit un montant total levé de K€ 1.431 (dont K€ 7 de valeur nominale et K€ 1.424 de prime d'émission).

12.2. Capital potentiel

Au 31 décembre 2010, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises à la suite de la conversion des obligations convertibles en actions (1.003.412), de la levée des options de souscription d'actions attribuées (928.584) et de l'acquisition des actions gratuites non encore acquises (146.525), soit 2.078.521 actions, représentant environ 6,24 % du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes à cette même date.

Obligations convertibles en actions

Voir 13. « FONDS NON REMBOURSABLES ET ASSIMILES »

Options de souscription d'actions

Au 31 décembre 2010, la Société a octroyé des options de souscription d'actions dans le cadre des autorisations successives votées par les actionnaires. A cette date, les options de souscription d'actions en circulation attribuées et non annulées donnent droit à la souscription de 928.584 actions de la Société.

Le tableau ci-dessous présente les différents plans d'options de souscription d'actions mis en place par la Société :

Libellé du plan	Date de l'octroi	prix exercic e du plan (€)	délai fiscal	date échéance du plan	nombre options attribuées initialement	nombre options radiées	nombre options exercées	solde options	nombre d'option s non encore acquises	nombre d'option s exerçabl es
Plan 1998	27/01/99	0,016	27/01/04	27/01/09	238.000	-109.000	-129.000	0	0	0
Plan 2000	09/05/00	1,25	09/05/04	09/05/10	441.000	-84.000	-357.000	0	0	0
Plan 2000	08/01/01	4,3	08/01/05	08/01/11	60.000	-6.000	-3.500	50.500	0	50.500
Plan 2000	29/03/01	4,3	29/03/05	29/03/11	189.000	-39.000	-57.650	92.350	0	92.350
Plan 2000	05/03/02	3,75	05/03/06	05/03/12	308.900	-34.967	-172.200	101.733	0	101.733
Plan 2000	09/07/02	3,75	09/07/06	09/07/12	54.900	-6.600	-42.300	6.000	0	6.000
Plan 2001	03/12/02	3,75	03/12/06	03/12/12	77.000	0	-42 500	34.500	0	34.500
Plan 2001	31/03/03	3,75	31/03/07	31/03/13	201.300	-48.700	-70 160	82.440	0	82.440
Plan 2001	05/12/03	3,75	05/12/07	05/12/13	13.000	0	-800	12.200	0	12.200
Plan 2001	31/03/04	3,75	31/03/08	31/03/14	252.392	-108.199	-46.690	97.503	0	97.503
Plan 2005	17/11/05	2,89	17/11/09	17/11/15	21.000	0	0	21.000	0	21.000
Plan 2005	09/03/06	6,11	09/03/10	09/03/16	5.298	-1.200	0	4.098	0	4.098
Plan 2005	09/01/07	7,73	09/01/11	09/01/17	15.000	0	0	15.000	0	15.000
Plan 2005	02/03/07	7,58	02/03/11	02/03/17	51.792	-5.112	0	46.680	0	46.680
Plan 2005	22/06/07	8,7	22/06/11	22/06/17	12.000	-12.000	0	0	0	0
Plan 2005	13/12/07	5,04	13/12/11	13/12/17	12.000	0	0	12.000	4.000	8.000
Plan 2005	18/03/08	3,15	18/03/12	19/03/18	80.100	-21.000	0	59.100	19.711	39.389
Plan 2005	19/05/08	4,87	19/05/12	20/05/18	2.790	-210	0	2.580	874	1.706
Plan 2008	03/07/08	4,87	04/07/12	05/07/18	60.000	0	0	60.000	20.004	39.996
Plan 2009	01/04/09	2,60	01/04/13	02/04/19	79.900	-20.000	0	59.900	39.941	19.959
Plan 2010	22/02/10	3,22	22/02/14	23/02/20	35.000	0	0	35.000	35.000	0
Plan 2010	18/03/10	3,34	18/03/14	19/03/20	105.000	0	0	105.000	105.000	0
Plan 2010	14/05/10	3,10	14/05/14	14/05/20	31.000	0	0	31.000	31.000	0
					2.346.372	-495.988	-921.800	928.584	255.530	673.054

Actions gratuites

Dans le cadre des autorisations votées par les actionnaires, le Directoire de la Société a attribué gratuitement un nombre total de 900.775 actions.

Conformément à la loi, l'attribution des actions à leurs bénéficiaires est définitive au terme d'une période d'acquisition de deux ans à compter de leur date d'attribution et la période de conservation est également de deux ans à compter de l'attribution définitive. Les attributions d'actions gratuites d'actions sont le cas échéant conditionnées à l'atteinte d'objectifs individuels définis dans les critères d'acquisition pour chaque bénéficiaire.

Compte tenu de la réalisation des critères d'acquisition, le nombre total d'actions définitivement acquises à l'issue de la période de deux ans est de 427.600. 146.525 actions non encore acquises sont susceptibles d'être émises et 326.650 ont été annulées, les critères d'acquisition n'ayant pas été atteints.

Le tableau ci-dessous présente les différents plans d'actions gratuites mis en place par la Société au 31 décembre 2010 :

date de l'assemblée ayant autorisé	date d'attribution	date d'acquisition	date de cessibilité	nombre de droits attribués	nombre de droits annulés	solde de droits	nombre d'actions acquises
09/09/05	17/11/05	19/11/07	17/11/09	240.000	13.600	0	226.400
09/09/05	09/03/06	10/03/08	09/03/10	176.900	82.500	0	94.400
09/09/05	18/12/06	18/12/08	18/12/10	123.000	100.000	0	23.000
09/09/05	02/03/07	02/03/09	02/03/11	32.300	16.800	0	15.500
09/09/05	22/06/07	22/06/09	22/06/11	13.000	11.000	0	2.000
09/09/05	13/12/07	14/12/09	13/12/11	3.000	0	0	3.000
09/09/05	18/03/08	18/03/10	18/03/12	110.500	77.500	0	33.000
09/09/05	19/05/08	19/05/10	19/05/12	13.950	3.650	0	10.300
23/05/08	04/07/08	04/07/10	04/07/12	40.000	20.000	0	20.000
23/05/08	01/04/09	01/04/11	01/04/13	36.525	1.600	34.925	0
23/05/08	22/02/10	22/02/12	22/02/14	30.000	0	30.000	0
23/05/08	18/03/10	18/03/12	18/03/14	81.600	0	81.600	0
				900.775	326.650	146.525	427.600

Contrat de liquidité

Un contrat de liquidité a été mis en place le 19 mai 2009 avec la société Natixis Securities pour un montant total de K€ 400. K€ 200 ont été versés sur le compte le 9 mai 2009. Les actions rachetées sont comptabilisées en diminution des capitaux propres. La trésorerie disponible est comptabilisée en immobilisations financières.

Au 31 décembre 2010, le compte de liquidité comprend 60.055 titres ExonHit et K€ 84 de trésorerie disponible.

13. FONDS NON REMBOURSABLES ET ASSIMILES

Le 8 novembre 2006, le Directoire a procédé à l'émission de 2 080 335 Obligations convertibles en actions. Cette émission a fait l'objet d'un prospectus ayant reçu le visa n° 06-378 en date du 24 octobre 2006 de l'Autorité des marchés financiers.

Les principales caractéristiques des Obligations convertibles en actions sont les suivantes :

- Valeur nominale et prix d'émission : 6,50 euros.
- Parité de conversion : la conversion d'une Obligation convertible donne droit à une action nouvelle (sauf ajustement des parités de conversion prévu au contrat).
- Intérêt annuel : 3,50% l'an.
- Durée : 5 ans, soit jusqu'au 8 novembre 2011.
- Amortissement normal : les Obligations convertibles seront amorties en totalité le 8 novembre 2011 par remboursement au prix de 7,75 euros par Obligation convertible, soit 119,23% du prix d'émission.
- Amortissement anticipé : la Société pourra à son seul gré demander le remboursement anticipé des Obligations convertibles à un prix de remboursement anticipé tel que défini au contrat d'émission (i) à tout moment entre le 8 novembre 2009 et le 8 novembre 2011 si le produit du ratio d'attribution d'actions en vigueur et de la moyenne arithmétique des cours cotés de l'action ExonHit Therapeutics, telle que définie au contrat d'émission, excède 120% du prix de remboursement anticipé ou (ii) si la totalité des Obligations convertibles en circulation est inférieure à 10% du nombre des Obligations convertibles émises.

Au 31 décembre 2009, 1.076.923 Obligations ont été converties en autant d'actions nouvelles. Cette conversion s'est traduite par une augmentation du capital social de K€ 17 et de la prime d'émission de K€ 6.983. Dans le même temps, la dette représentée par les obligations convertibles a été ramenée à K€ 6.522. La conversion de la totalité des 1.003.412 obligations encore en circulation donnerait lieu à l'émission de 1.003.412 actions de la Société.

Cet emprunt est classé au passif du bilan en Fonds non remboursables et assimilés. Les intérêts dus au 31 décembre 2010 s'élèvent à K€ 107 tout comme au 31 décembre 2009.

Le solde des obligations arrivant à maturité en novembre 2011, la direction de la Société a jugé opportun et prudent d'enregistrer une provision pour prime de remboursement de K€ 1.254 (différence entre la valeur de remboursement de 7,75 € et le prix d'émission de 650 € multiplié par le nombre d'actions 1.003.412) (cf Note 12) afin de tenir compte du risque de non conversion des obligations.

14. PROVISION POUR RISQUES ET CHARGES ET ENGAGEMENTS DE RETRAITE

Les mouvements ayant affecté la provision pour risques et charges sont résumés dans le tableau suivant :

(en milliers d'euros)	Réf.	Solde au 1 ^{er} janvier 2010	Dotations de l'exercice 2010	Reprise de l'exercice 2010 (provision utilisée)	Reprise (provision non utilisée)	Solde au 31 décembre 2010
- Provision pour retraite	(a)	156	38			194
- Autre provision pour risques (Prime emprunt)	(b)		1.254			1.254
- Autre provision pour risques (loyers Brunel)	(c)	142		(142)		0
- Provision pour charges	(d)	46			(46)	0
- Provision pour litiges sociaux	(e)	0	85			85
Total des provisions		344	1.377	(142)	(46)	1.534

Impact (net des charges encourues) :

Résultat d'exploitation			123	(142)	(46)	
Résultat financier			1.254			

(a) Conformément aux dispositions de la loi française, la Société verse des contributions à des organismes au titre des engagements de retraite de ses salariés en France. La législation française prévoit également le versement aux salariés d'une indemnité de départ en retraite déterminée en fonction d'un nombre d'années de service et de la rémunération au moment du départ. Les droits sont uniquement acquis aux salariés présents dans l'entreprise à l'âge de la retraite. Une dotation aux provisions de K€ 38 a donc été comptabilisée au 31 décembre 2010.

(b) L'emprunt sous forme d'obligations convertibles de M€ 6,5 arrivant à maturité en novembre 2011, la prime de remboursement d'un montant est de K€ 1.254 a été comptabilisée conformément au principe de prudence en provision pour risque à caractère financier pour tenir compte du risque de non conversion des obligations (cf Note 13).

(c) Une provision pour risques de K€ 296 avait été constituée en 2008 sur la base du principe de prudence pour couvrir la totalité des coûts résultant de l'interruption du bail des bureaux de Paris 17^{ème}. Cette provision a été reprise dans son intégralité, la fin du bail étant fixée à fin novembre 2010. Le montant de la reprise de l'exercice 2010 s'élève à K€ 142 correspondant à onze mois de loyers.

(d) Une provision pour charges de K€ 46 avait été constituée en 2008 pour effectuer des travaux de remise en état des bureaux de Paris 17^e. Les locaux, après avoir été sous-loués, ont été rendus fin 2010 en bon état par conséquent cette provision a été reprise cette année.

(e) La Société a un litige prud'homal en cours avec un de ses anciens employés. Elle a pris la décision de provisionner le montant généralement versé dans le cas d'une condamnation.

ExonHit Therapeutics Inc propose un plan 401(k) aux salariés américains. Les salariés ont la possibilité de participer à ce plan après trois mois d'ancienneté. Les participants peuvent verser jusqu'à 12 % de leur rémunération annuelle dans la limite d'un montant annuel maximal fixé par l'Internal Revenue Service. Pour l'exercice 2010, ce plafond a été fixé à KUSD 16,5. L'abondement de la société est limité à KUSD 4,4 par an et par personne : la contribution de la société est de 100% pour les trois premiers % versés par le salarié, puis de 50% pour les deux % suivants. L'abondement net versé au plan par la filiale américaine s'élève à KUSD 51 et KUSD 59 au cours des exercices 2010 et 2009 respectivement.

15. ENGAGEMENTS DE CREDIT BAIL

Les redevances minimales futures au titre des contrats de crédit-bail capitalisés au 31 décembre 2010 de chaque année s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31/12/2010
2011	61
2012 et au delà	15
Total des redevances minimales intérêts compris...	76
<i>Dont : intérêts 2011.....</i>	<i>3</i>
<i>intérêts 2012 et au-delà.....</i>	<i>0</i>

16. DETTES FINANCIERES, PART A MOINS D'UN AN

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2010	2009
Avances remboursables.....	-	-
Emprunts bancaires	-	-
Intérêts sur emprunt d'obligations convertibles (a).....	107	107
Total	107	107
Dont part à court terme	107	107
Part à long terme.....	0	0

L'intégralité des dettes financières est libellée en euros.

Les échéances des paiements de la dette financière sont comme suit :

(en milliers d'euros)	
2011.....	107
TOTAL	107

(a) 1.076.923 des 2.080.335 obligations convertibles émises le 8 novembre 2006 à maturité novembre 2011 ont été converties en actions. Cette conversion s'est traduite par une augmentation du capital social de K€ 17 et de la prime d'émission de K€ 6.983. Au premier trimestre 2009, la dette représentée par les obligations convertibles a été ramenée à K€ 6.522 (1.003.412 de 6,50 euros de nominal) contre K€ 13.522 au 31 décembre 2008. Ce niveau est resté inchangé au 31 décembre 2010. Cet emprunt est classé au passif du bilan en Fonds non remboursables et assimilés (cf note 13). Les intérêts s'élèvent à K€ 34 au 31 décembre 2010. A cela s'ajoute K€ 73 d'intérêts non encore prélevés par l'organisme bancaire en charge du paiement aux détenteurs d'obligations sur l'exercice. L'organisme devrait régulariser cette situation au cours de l'exercice 2011.

17. INSTRUMENTS FINANCIERS

Au 31 décembre 2010, la valeur comptable des instruments financiers tels que les disponibilités et équivalents de disponibilités, les créances clients, les dettes fournisseurs et comptes rattachés, les autres créances et la part à moins d'un an des dettes à long terme et des obligations de crédit-bail n'ont pas donné lieu à des provisions conformément au paragraphe 2.10 des principes comptables.

Au 31 décembre 2010, il n'y a plus de dettes financières à long terme. La valeur de marché de la dette à long terme avait été estimée en utilisant la valeur actualisée des cash-flows futurs pour les instruments non cotés en utilisant les taux accordés à la Société pour les instruments possédant des conditions et des échéances similaires.

18. FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHES

Les dettes fournisseurs et comptes rattachés s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2010	2009
Fournisseurs.....	548	785
Fournisseurs, Factures non Parvenues (FNP)..... (dépenses de sous-traitance R&D, honoraires...)	356	517
Fournisseurs d'immobilisations.....	-	-
Fournisseurs d'immobilisations, FNP.....	-	-
Dettes Fournisseurs et comptes rattachés.....	904	1.302

Le poste Fournisseurs, Factures non parvenues comprenait en 2009 des dépenses de recrutement pour K€ 74, et des dépenses de sous-traitance pour K€ 114 contre K€ 66 sur 2010.

19. DETTES FISCALES ET SOCIALES

Les dettes fiscales et sociales ont une échéance inférieure à un an et s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2010	2009
Personnel, rémunération dues et congés payés.....	398	398
Primes.....	596	563
Organismes sociaux.....	438	323
Dettes fiscales.....	305	90
Dettes fiscales et sociales.....	1.736	1.375

Les dettes fiscales comprennent essentiellement la TVA sur article 259B du CGI (K€ 177) provenant principalement de refacturations de la filiale américaine (cette TVA fait l'objet d'une auto-liquidation et impacte donc aussi l'actif du bilan au poste « autres créances à court terme » (cf Note 10)).

20. PRODUITS CONSTATES D'AVANCE

Les produits constatés d'avance correspondent principalement aux travaux de recherche et développement facturés aux sociétés Allergan et bioMérieux avant le 31 décembre 2010 et devant être réalisés au cours des exercices 2011. Dans le cadre de la collaboration avec Allergan, ces produits constatés d'avance sont composés du montant des facturations émises pour les travaux du trimestre à échoir, ainsi que de l'avance réalisée par Allergan lors de la signature des avenants n°1 et n°2 au contrat de collaboration datés de mars 2005 et juin 2006 respectivement, et dont la durée d'étalement a été prolongée jusqu'en décembre 2011, lors de la signature d'un troisième avenant au contrat modifié (cf Note 3).

Le contrat de collaboration avec Allergan arrivant à son terme fin 2011, il n'y a pas de part à long terme au 31 décembre 2010.

A court terme, le montant de ces produits constatés d'avance s'élève à K€ 1.185 au 31 décembre 2010 par rapport à K€ 1.111 au 31 décembre 2009. La part de ce montant relative à la collaboration avec Allergan s'élève à K€ 1.132, dont K€ 119 au titre des avances, contre K€ 1.099 au 31 décembre 2009.

21. INFORMATION SECTORIELLE ET GEOGRAPHIQUE

La Société et sa filiale opèrent dans un seul secteur d'activité, les activités de recherche et développement dans le domaine de la génétique.

Le tableau ci-dessous présente l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel et du total des actifs par zone géographique pour l'exercice clos au 31 décembre 2010 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2010				
	France	Europe	Autre	U.S.A.	Total
Produits de recherche et développement.....	244	-	-	7.927	8.171
Subventions R&D.....				247	247
Perte d'exploitation.....	(4.147)			(2.828)	(6.974)
Total des actifs.....	28.172			3.089	31.261

La filiale américaine a reçu deux subventions du Gouvernement fédéral américain pour un montant K\$ 327 soit K€ 247 (subventions accordées à AclarusDx™ dans la maladie d'Alzheimer et au programme EHT 107 en oncologie).

Le tableau ci-dessous présente l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel et du total des actifs par zone géographique pour l'exercice clos au 31 décembre 2009 :

(en milliers d'euros)	31 décembre 2009				
	France	Europe	Autre	U.S.A.	Total
Produits de recherche et développement.....	237	203	-	4.452	4.892
Perte d'exploitation.....	(6.362)			(3.297)	(9.659)
Total des actifs.....	33.532			3.017	36.549

La ventilation du chiffre d'affaires a été effectuée en fonction de la localisation géographique des clients.

22. EFFECTIFS

L'effectif moyen de la Société sur les exercices 2010 et 2009 s'élève à 64 et 65 personnes respectivement. La Société employait au 31 décembre 2010, 68 personnes dont 14 dans sa filiale américaine ExonHit Therapeutics Inc.

Pour les exercices 2010 et 2009, les charges de personnel se sont élevées à K€ 6.561 et K€ 6.160, respectivement.

23. CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS

(en milliers d'euros)	Exercice clos le 31 décembre 2010	Exercice clos le 31 décembre 2009
Produits financiers.....	271	690
Produits nets sur cession de valeurs mobilières de placement.....	13	540
Produits financiers sur titres de créances négociables.....	85	84
Provision intérêts à recevoir sur Placements.....	136	46
Divers.....	37	20
Charges financières	(2.230)	(277)
Intérêts sur emprunt obligataire convertible (a)....	(229)	(266)
Provision prime de remboursement emprunt Obligations Convertibles (b).....	(1.254)	(11)
Perte financière liée au Prêt accordé à RedPath (c)	(741)	
Divers.....	(6)	
Charges et produits financiers.....	(1.959)	413

- (a) le montant des intérêts comptabilisés en charges financières au titre des emprunts obligataires convertibles s'est élevé à K€ 266 sur l'exercice 2009 (OC) et K€ 229 sur l'exercice 2010 (OC).
- (b) Le solde des obligations arrivant à maturité en novembre 2011, la direction de la Société a jugé opportun et prudent d'enregistrer une provision pour prime de remboursement de K€ 1 254 (cf. Note 13)
- (c) Cf. note 4.c

24. IMPOTS SUR LES SOCIETES

L'écart entre l'impôt sur les sociétés calculé selon le taux en vigueur en France (34,43% en 2010 et en 2009) et le montant d'impôt au compte de résultat s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	Exercice	
	2010	2009
Résultat courant avant impôt.....	(9.077)	(9.317)
Taux d'impôt en vigueur en France	34,43%	34,43%
Produit d'impôt théorique.....	3.125	3.208
Incidence des crédits d'impôt recherche.....	1.329	1.616
Impact de la non activation des déficits fiscaux reportables et autres différences	(3.157)	(3.553)
Différences permanentes.....	32	345
Produit/(charge) d'impôt effectif	1.329	1.616

La société a une position nette d'impôt différé actif composée des éléments suivants :

(en milliers d'euros)	Exercice	
	2010	2009
Impôts différés actifs :		
Impôts différés actifs sur report déficitaires (*).....	29.254	28.007
Autres différences temporaires.....	94	(125)
Impôts différés actifs, net.....	29.347	27.882
Provision pour dépréciation.....	(29.347)	(27.882)
Impôts différés nets	-	-

(*) Les déficits fiscaux reportables présentés sont uniquement ceux de ExonHit S.A. En effet, le taux d'imposition de la filiale américaine dépendant du niveau des résultats futurs, il est impossible d'estimer le montant des impôts différés actifs sur reports déficitaires

Par prudence, la Société a constaté une provision à hauteur de 100% du montant des impôts différés actifs nets.

Au 31 décembre 2010, la Société dispose de déficits reportables en France d'environ K€ 84.966 sans limitation de durée.

Au 31 décembre 2010, la Société dispose de déficits reportables d'environ K€ 5.303 au titre des pertes réalisées par ExonHit Therapeutics, Inc. aux Etats-Unis.

25. HONORAIRES DE COMMISSARIAT AUX COMPTES

Les honoraires concernant les travaux de mission légale des commissaires aux comptes sont les suivants :

Montant HT en milliers d'euros	Ernst and Young	A&D
Audit		
<i>Commissariat aux comptes, certification et examen des comptes individuels et consolidés</i>		
- Exonhit SA	48	28
- Filiale intégrée globalement (Exonhit Inc.)	46	
<i>Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes</i>		
- Exonhit SA (*)	90	10
- Filiale intégrée globalement (Exonhit Inc.)		
Sous Total		38
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement		
Juridique, fiscal, social		
Autres		
Sous Total		
Total	184	38

(*) Les prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes correspondent aux travaux réalisés dans le cadre de la revue limitée des comptes semestriels ainsi que des travaux réalisés dans le cadre du projet d'acquisition de la société RedPath.

26. TRANSACTIONS REALISEES AVEC DES PARTIES LIEES

Les opérations conclues avec des parties liées au cours de l'exercice ont toutes été réalisées à des conditions de marché normales.

Les rémunérations allouées aux membres du Directoire de la Société se sont élevées à K€ 875 au cours de l'exercice 2010, contre K€ 791 en 2009. A l'identique de l'exercice 2009, une somme de K€ 60 a été provisionnée dans les comptes 2010 au titre des jetons de présence de l'année 2010 pour les membres du Conseil de Surveillance.

27. DROIT INDIVIDUEL A LA FORMATION

Au titre du droit individuel à la formation, le volume d'heures de la part ouverte mais non consommée des droits est de 3.583 heures au 31 décembre 2010. Au cours de l'année 2010, 112 heures ont fait l'objet d'une demande de la part des salariés. Conformément aux principes comptables décrits au paragraphe 2.10, la Société n'a pas constaté de provisions à ce titre dans les comptes au 31 décembre 2010.

28. OBLIGATIONS CONTRACTUELLES ET ENGAGEMENTS HORS BILAN

Une synthèse des obligations contractuelles et des engagements commerciaux de la Société au 31 décembre 2010 est présentée dans les tableaux suivants :

Obligations contractuelles (en milliers d'euros)	Réf.	Total	Paiements dus à moins d'un an	Paiements dus de un à cinq ans	Paiements dus à plus de cinq ans
Dettes financières	(a)	107	107		-
Autres dettes	(b)	300	300		
Obligations en matière de location-financement	(c)	76	61	15	-
Contrats de location simple	(d)	1.307	511	796	-
Total		1.790	979	811	-

Autres engagements commerciaux (en milliers d'euros)	Réf.	Total	Engagements à moins d'un an	Engagements de un à cinq ans	Engagements à plus de cinq ans
Lignes de crédit		-	-	-	-
Lettres de crédit		-	-	-	-
Garanties	(e)	31		31	-
Obligations de rachat		-	-	-	-
Autres engagements commerciaux	(f)	20	-	20	-
Total		51	-	51	-

- (a) Cf. note 16.
- (b) Le contrat de consultant avec la société LFB Partners, créée par les fondateurs de la société, a fait l'objet d'un amendement en mars 2010. Celui-ci prévoit des honoraires de K€ 700 pour la période s'achevant le 20 décembre 2011, dont K€ 400 ont été versés au cours du premier semestre 2010. Au cours des deux années précédentes, la société a versé à LFB Partners un montant de K€ 400 par an au titre de ce contrat ainsi qu'une prime de K€ 300 lors du renouvellement du contrat de collaboration avec Allergan.
- (c) Il s'agit des redevances futures à payer au titre des contrats de crédit-bail. Cf. note 15.
- (d) Il s'agit des obligations de la société en matière de location de longue durée de véhicules et de location immobilière. Les baux commerciaux contractés par la Société sont tacitement reconduits en 2010 pour une durée de trois ans.
- (e) Dans le cadre de ses activités courantes, la Société accorde certaines garanties dont la plus significative au 31 décembre 2010 est la suivante :
- 1.365 SICAV ayant une valeur d'origine de K€ 31, ont été nanties en faveur de l'organisme bailleur du siège social de la Société boulevard Masséna à Paris.

Il a été procédé à une mainlevée de l'engagement de la caution nantie en faveur de l'organisme bailleur du siège social de la Société rue Brunel à Paris, suite à la restitution des locaux. Par conséquent, les 42 SICAV nanties pour la caution ont été débloquées.

- (f) Un accord de licence pour un nouveau test diagnostique du cancer du sein a été signé en mai 2009 avec l'Institut Gustave Roussy (IGR). A la date de signature du contrat, K€ 30 ont été versés et comptabilisés en immobilisations incorporelles. Une provision de 10 K€ au titre de redevance annuelle pour l'exploitation des brevets a été constituée sur l'exercice 2010 et versée début 2011. Des versements de redevances annuelles de 10 K€ sont également prévus en 2012 et 2013.

29. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

ExonHit vient d'annoncer le marquage CE d'AclarusDx[®] (test d'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) qui détecte, dans le sang, des biomarqueurs spécifiques de la maladie) et met en place, en France, une étude en conditions réelles qui permettra de déterminer la place d'AclarusDx[®] parmi l'ensemble des examens actuellement utilisés par les Centres Mémoire de Ressource et de Recherche (CMRR) pour poser le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Pour soutenir l'introduction d'AclarusDx[®], ExonHit a constitué un Comité Scientifique réunissant des experts français de renom et présidé par le Professeur Françoise Forette. Concernant la mise sur le marché aux Etats-Unis, ExonHit étudie actuellement différentes possibilités allant du « Laboratory Developed Test » à une autorisation par la FDA.

Aucun autre événement susceptible d'affecter les comptes de la société n'est intervenu depuis la clôture au 31 décembre 2010.

20.1.1.6 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2010, sur :

le contrôle des comptes consolidés de la société Exonhit Therapeutics S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;

la justification de nos appréciations ;

la vérification spécifique prévue par la loi.

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

I. Opinion sur les comptes consolidés

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

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

II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

Les principes, règles et méthodes comptables relatifs aux principales hypothèses et aux méthodes utilisées par votre société et décrites dans la note 2 « Principes et méthodes comptables » de l'annexe à la rubrique 2.1 « Règles générales d'établissement et de présentation des comptes » concernent notamment la probabilité de remboursement des obligations convertibles. Nous avons apprécié le bien-fondé des données et les hypothèses utilisées par le groupe pour réaliser ces évaluations. Nous avons, sur ces bases, procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations.

Les principes, règles et méthodes comptables relatifs à la reconnaissance du chiffre d'affaires sont décrits dans la note 2 « Principes et méthodes comptables » de l'annexe à la rubrique 2.5 « Produits d'exploitation ». Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies en annexe.

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

III. Vérification spécifique

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

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

Paris et Paris-La Défense, le 15 mars 2011

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT ET DIAGNOSTIC
Olivier Maurin

ERNST & YOUNG Audit
Jean-Yves Jégourel

20.1.2 Comptes consolidés relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2009 (normes françaises)

20.1.2.1 Bilan consolidé

BILANS CONSOLIDÉS
(montants en milliers d'euro)

ACTIF		note	31 décembre 2009	31 décembre 2008	PASSIF		note	31 décembre 2009	31 décembre 2008
Immobilisations incorporelles, nettes	5	187	556	Capital social		524	430		
Immobilisations corporelles, nettes	6	1 784	2 220	Prime d'émission		94 230	70 650		
Autres actifs à long terme	7	336	269	Réserves et résultats consolidés		<70 052>	<62 351>		
				Autres		756	1 011		
Total actif à long terme		2 307	3 046	Capitaux propres	12	25 458	9 739		
				Fonds non remboursables et assimilés		6 522	13 522		
				Fonds non remboursables et assimilés	13	6 522	13 522		
Stocks	8	172	177	Provision pour risques et charges		344	443		
Créances clients et comptes rattachés (nets)	9	1 106	1 057	Total provision pour risques et charges	14	344	443		
Subventions à recevoir		0	0	Dettes de crédit-bail, part à plus d'un an	15	81	210		
Autres créances à court terme	10	2 718	4 519	Produits constatés d'avance à long terme	20	119	243		
Valeurs mobilières de placement	11	28 142	15 403	Total dettes à long terme		200	453		
Disponibilités et équivalents de disponibilités	11	2 103	5 646	Dettes financières à long terme, part à moins d'un an	16	107	920		
				Dettes de crédit-bail, part à moins d'un an	15	129	124		
Total actif à court terme		34 242	26 802	Fournisseurs et comptes rattachés	18	1 302	2 070		
				Dettes fiscales et sociales	19	1 375	1 425		
				Produits constatés d'avance à court terme	20	1 111	1 150		
				Total dettes à court terme		4 024	5 689		
TOTAL ACTIF		36 549	29 847	TOTAL PASSIF		36 549	29 847		

COMPTES DE RESULTAT CONSOLIDES
(montants en milliers d'euro sauf nombre d'actions et données par action)

	Exercice clos le 31 décembre 2009 12 mois	Exercice clos le 31 décembre 2008 12 mois
Produits de Recherche et Développement	4 892	4 211
Subventions de Recherche et Développement	-	9
Total des produits	4 892	4 219
Dépenses de Recherche et Développement	(8 984)	(9 878)
Frais marketing et commerciaux	(1 239)	(1 144)
Frais généraux et administratifs	(4 329)	(4 592)
Total dépenses opérationnelles	(14 552)	(15 614)
Résultat opérationnel	(9 659)	(11 394)
Charges financières	(277)	(525)
Produits financiers	690	888
Gain (perte) de change (net)	(70)	16
Résultat avant impôts	(9 317)	(11 015)
Produits (charges) d'impôts	1 616	2 089
Résultat net	(7 701)	(8 925)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	28 135 020	26 780 441
Résultat net de base par action	(0.27)	(0.33)
Résultat net par action (dilué)	(0.27)	(0.33)

20.1.2.3 Tableau de variation des capitaux propres consolidés

TABEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES
(Montants en milliers d'euro, sauf nombre d'actions et données par action)

	Capital		Prime d'émission	Réserves consolidées	Autres	Total capitaux propres
	Nombre d'actions	Montant				
Au 31 décembre 2004	19 248 020	308	46 634	(37 309)	836	10 469
Augmentation de capital en numéraire	2 725 095	44	7 833			7 877
Frais d'introduction en bourse			(1 030)			(1 030)
Conversion des Ocabsa	1 041 848	17	2 994			3 011
Exercice des options de souscriptions d'actions	24 000	0	0			0
Résultat de la période				(4 242)		(4 242)
Variation des écarts de conversion					242	242
Au 31 décembre 2005	23 038 963	369	56 431	(41 551)	1 078	16 327
Emission de nouveaux BSA			4			4
Exercice de BSA	396 407	6	1 147			1 153
Exercice des options de souscriptions d'actions	445 140	6	732			738
Frais d'opérations financières			(311)			(311)
Résultat de la période				(4 532)		(4 532)
Variation des écarts de conversion					(180)	(180)
Au 31 décembre 2006	23 880 510	382	58 002	(46 083)	898	13 198
Augmentation de capital	800 000	13	6 082			6 095
Emission de nouveaux BSA						-
Exercice de BSA	1 574 989	25	6 499			6 524
Exercice des options de souscriptions d'actions	188 135	3	444			447
Frais d'opérations financières			(632)			(632)
Attribution d'actions gratuites	226 400	4	(4)			-
Résultat de la période				(7 340)		(7 340)
Variation des écarts de conversion					(227)	(227)
Au 31 décembre 2007	26 670 034	426	70 392	(53 424)	671	18 066
Augmentation de capital						0
Emission de nouveaux BSA						0
Exercice de BSA	65 516	1	188			189
Exercice des options de souscriptions d'actions	25 000	0	94			94
Frais d'opérations financières			(23)			-23
Attribution d'actions gratuites	117 400	2	(2)			0
Résultat de la période				(8 925)		-8 925
Variation des écarts de conversion					338	338
Au 31 décembre 2008	26 877 950	430	70 649	(62 351)	1 010	9 739
Augmentation de capital	4 161 075	67	15 537			15 604
Emission de nouveaux BSA						0
Exercice de BSA	414 384	7	1 444			1 450
Exercice des options de souscriptions d'actions	227 450	4	817			821
Conversion d'Obligations Convertibles	1 076 923	17	6 983			7 000
Frais d'opérations financières			(1 201)			-1 201
Attribution d'actions gratuites	20 500	0	0			0
Autres - Titres de l'entreprise consolidante					(143)	-143
Résultat de la période				(7 701)		-7 701
Actions propres						0
Variation des écarts de conversion					(112)	-112
Au 31 décembre 2009	32 778 282	524	94 230	-70 052	756	25 458

20.1.2.4 Tableau de variation des flux de trésorerie consolidés

TABEAU DE VARIATION DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDEE
(montants en milliers d'euro)

	Exercice clos le 31 décembre 2009	Exercice clos le 31 décembre 2008
OPERATIONS D'EXPLOITATION		
Résultat net	(7 701)	(8 925)
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :		
Amortissements des immobilisations corporelles	633	327
Amortissements des immobilisations incorporelles	126	134
Dotations aux provisions pour clients douteux	45	-
Abandon de créance Anvar (Oseo)	(774)	-
Dotations aux provisions pour risques et charges	(99)	286
Intérêts sur emprunt convertible	36	-
Transfert des immobilisations incorp. en cours (frais BSA)	292	-
Plus-value de cession	-	-
Variation du besoin en fonds de roulement :		
Stocks	1	(106)
Créances clients	(96)	97
Subventions à recevoir	-	-
Crédit d'impôt recherche	1 887	(1 711)
Autres créances à court terme	(88)	(31)
Dettes sur capital	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	(762)	959
Dettes fiscales et sociales	(41)	(157)
Autres dettes à court terme	-	-
Produits constatés d'avance à court terme	(39)	(375)
Produits constatés d'avance à long terme	(125)	(116)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(6 706)	(9 618)
OPERATIONS D'INVESTISSEMENT		
Acquisitions d'immobilisations	(343)	(1 177)
Cessions d'immobilisations	-	-
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(343)	(1 177)
OPERATIONS DE FINANCEMENT		
Augmentation de capital (nette des frais)	23 532	261
Emission d'emprunts	-	-
Remboursement d'emprunt et dettes de crédit-bail	(7 199)	(42)
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	16 333	219
Augmentation (diminution) des disponibilités et valeurs mobilières de placement	9 284	(10 576)
Incidence des variations des taux de change sur les disponibilités	(89)	284
Disponibilités et valeurs mobilières de placement à l'ouverture	21 050	31 342
Disponibilités et valeurs mobilières de placement à la clôture	30 245	21 050

1. NATURE DE L'ACTIVITE

ExonHit Therapeutics est une société de découverte et de développement diagnostique et pharmaceutique, développant son propre portefeuille de produits et travaillant en partenariat avec de grands groupes industriels. La société vient d'annoncer la mise sur le marché des essais cliniques (RUO) de son premier test diagnostique pour la maladie d'Alzheimer.

La Société a été immatriculée le 20 novembre 1997. Depuis le 17 novembre 2005, ExonHit Therapeutics SA est cotée sur le marché Alternext d'Euronext Paris (code ISIN : FR0004054427).

Présentation du moteur de découverte :

La Société a mis au point des technologies propriétaires permettant d'exploiter un processus biologique complexe et encore peu exploré, l'épissage alternatif de l'ARN, qui joue un rôle reconnu dans les maladies. Cette expertise a permis à la Société de construire des programmes de découverte d'outils de diagnostic innovants et de nouveaux médicaments.

L'épissage alternatif de l'ARN est un processus biologique naturel essentiel grâce auquel un seul gène peut donner naissance à plusieurs protéines. Des anomalies de l'épissage alternatif de l'ARN peuvent conduire à la production de différentes versions de protéines qui peuvent entraîner, ou contribuer au développement de différentes maladies.

La Société a développé un procédé et des outils uniques sur support biopuce appelé SpliceArray™ permettant d'identifier ces anomalies à l'échelle du génome. Elle les a intégré dans un moteur de découverte et utilise son savoir-faire pour trouver des informations sur les séquences d'événements moléculaires et cellulaires associées aux maladies qui sont difficilement détectables au moyen d'autres technologies.

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

Présentation du portefeuille de produits :

La Société exploite sa propriété intellectuelle dans deux domaines clés d'application : le diagnostic et le thérapeutique.

Cette exploitation est réalisée, d'une part, en menant ses propres développements dans le domaine des maladies neurodégénératives et des cancers et, d'autre part, dans le cadre d'accords de collaboration de services avec des laboratoires pharmaceutiques et des instituts de recherche comme bioMérieux, Allergan et l'Institut Gustave Roussy.

Dans le domaine diagnostique, ExonHit Therapeutics a présenté en octobre 2009 les résultats cliniques du groupe de validation « patients atteints de la maladie d'Alzheimer contre sujets sains » pour le test AclarusDx™ Alzheimer. Ce test permettra de distinguer les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer des individus sains. La mise sur le marché d'un diagnostic clinique se fera avec des partenaires commerciaux, une fois obtenus le marquage CE en Europe et l'enregistrement « Diagnostic in vitro » aux Etats-Unis. La Société a en outre mis en place une structure de développement conformément aux standards réglementaires en Europe et aux Etats-Unis pour lancer des produits uniquement destinés à des travaux de recherche (*research use only*), ainsi que des produits de diagnostic in vitro (IVD). La Société a mis sur le marché son premier produit diagnostique destiné à des travaux de recherche dans le cadre de la maladie d'Alzheimer fin 2009.

Dans le domaine thérapeutique, la Société développe son propre portefeuille de médicaments pour les proposer en licence aux sociétés pharmaceutiques. La Société a complété en 2009 un essai clinique de Phase IIa chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer pour son candidat-médicament phare dans le traitement de maladie d'Alzheimer, l'EHT 0202. Ce dernier présente une bonne sécurité d'emploi, est globalement bien toléré chez les patients, et pourrait potentiellement améliorer la cognition chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. La Société cherche maintenant des partenaires pouvant assurer la suite du développement clinique et la commercialisation de ce produit sous licence.

Enfin, la Société dispose en propre et en partenariat d'autres candidats produits à des stades plus précoces à la fois dans les domaines diagnostique et thérapeutique.

2. PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

2.1. Règles générales d'établissement et de présentation des comptes

Les comptes consolidés sont établis conformément à la réglementation française en vigueur (Règlement 99-02) en application des principes fondamentaux (image fidèle, comparabilité, continuité d'activité, régularité, sincérité, prudence, indépendance des exercices, permanence des méthodes). La Société dispose des fonds propres suffisants pour poursuivre son développement au cours des douze prochains mois. La Société présente dans son bilan au 31 décembre 2009 des disponibilités et valeurs mobilières de placement d'un montant total de 30 millions d'euros (cf Note 11) investis en FCP monétaires à valeur liquidative quotidienne et faible volatilité et comptes à terme auprès de la Société Générale et BNP Paribas en France.

D'autre part, la Société a émis en novembre 2006 pour 13,5 millions d'euros d'obligations convertibles à maturité novembre 2011 (cf Note 15). 1.076.923 des 2.080.335 obligations convertibles ont été converties en actions. La dette représentée par ces obligations convertibles a été ramenée à 6,5 millions d'euros. La direction de la Société estime que les perspectives de développement de ses projets à la fois dans les domaines diagnostiques et thérapeutiques, permettent d'asseoir la probabilité d'une conversion en actions de ces obligations convertibles plutôt qu'un remboursement en numéraire à l'échéance. Sur la base de cette position, la société considère qu'il n'est pas approprié à ce stade de constater une provision relative à la prime de remboursement.

Ces principes comptables requièrent de la part de la Direction la détermination de certaines estimations et hypothèses pouvant avoir une incidence sur les chiffres présentés dans les états financiers. Les réalisations sont susceptibles de différer de ces estimations initiales.

Les comptes consolidés sont établis en euros. Toutes les sociétés du groupe clôturent leurs comptes au 31 décembre.

2.2. Principes de consolidation

Les comptes consolidés comprennent en intégration globale les comptes de la Société et de sa filiale détenue à 100% aux Etats-Unis, ExonHit Therapeutics Inc. Les soldes et opérations réciproques entre sociétés du groupe ont été éliminés.

2.3. Conversion des comptes des filiales étrangères

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

- les actifs et passifs sont convertis au taux de clôture,
- le compte de résultat est converti au taux moyen de la période,

Les écarts de conversion résultant de l'application de ces différents taux figurent dans le poste « Autres » des capitaux propres consolidés.

2.4. Opérations en devises

Les soldes monétaires libellés en devises sont convertis en fin d'exercice au taux de clôture. Les pertes et gains de change latents sur soldes monétaires en devises ne faisant pas l'objet de couvertures sont constatés en résultat de la période.

En ce qui concerne les pertes de change latentes liées à la conversion des créances à long terme entre ExonHit Therapeutics S.A. et sa filiale américaine, une provision a été comptabilisée en écart de conversion dans les capitaux propres consolidés au 31 décembre 2009 pour un montant de K€ 177. Au 31 décembre 2008 il avait été constaté une diminution des pertes de change latentes de K€ 272, le règlement de ces dettes n'étant pas susceptible de survenir dans un avenir prévisible au 31 décembre 2009.

2.5. Produits d'exploitation

Les produits d'exploitation de la Société incluent des produits de recherche et développement, des produits liés aux ventes de services et des subventions reçues d'organismes publics.

Les produits de recherche et développement sont principalement issus de contrats de recherche signés entre la Société et des partenaires stratégiques pharmaceutiques ou de diagnostics. L'objet et la durée des contrats sont variables. Ces contrats peuvent couvrir des étapes différentes de processus de recherche et développement d'un médicament. Certains contrats sont concentrés sur un stade particulier du processus de recherche et développement, comme la toxicologie, alors que d'autres couvrent tout le processus de recherche et développement des produits diagnostiques ou thérapeutiques. Selon ces contrats, la Société reçoit en général les différents types de paiements suivants :

- *un montant non remboursable reçu à la signature du contrat* : ce montant est immédiatement enregistré en chiffre d'affaires dès lors que sa recouvrabilité est assurée et à condition qu'aucune obligation future ne subsiste à la charge du Groupe, qu'il n'existe pas de condition de validation préalable par le cocontractant, et qu'il n'existe pas d'autre obligation future au titre d'un contrat connexe. Dans le cas contraire, ce montant est enregistré en chiffre d'affaires linéairement sur la durée du contrat ;
- *des paiements de recherche et développement* : ces montants sont en général reçus trimestriellement. Soit ils sont liés au nombre de personnes dédiées par la Société au programme de recherche, soit ils représentent un montant forfaitaire. Dans le premier cas, à partir du moment où le nombre de personnes dédiées correspond à celui stipulé dans le contrat, le montant est reconnu en chiffre d'affaires linéairement sur la période de développement correspondante. Dans le deuxième cas, il est en général appliqué un taux de marge estimé sur la totalité de la prestation, et le chiffre d'affaires est reconnu en fonction de l'avancement des travaux ;
- *des paiements non remboursables liés au franchissement des étapes clés des programmes de recherche et développement* : ces montants sont enregistrés en chiffre d'affaires linéairement sur la durée du contrat dès qu'ils sont définitivement acquis lorsqu'il existe une obligation de performance et que la juste valeur associée à chaque sous-phase du programme de recherche et développement ne peut pas être démontrée. Dans le cas contraire, ils sont enregistrés en chiffre d'affaires à la date de franchissement de l'étape clé.

Les ventes de service SpliceArray sont reconnues lorsque la prestation a été réalisée.

Les paiements reçus avant que les critères de comptabilisation en chiffre d'affaires ne soient remplis sont inscrits au bilan en produits constatés d'avance.

La Société inclut dans les produits les subventions reçues d'organismes publics au fur et à mesure de leur octroi. Lorsque ces subventions sont assorties de conditions particulières, leur comptabilisation en produit d'exploitation reste subordonnée à la réalisation de ces conditions. Les recettes issues de ces subventions et s'inscrivant dans le cadre de programme de recherche à long terme sont enregistrées en produits selon la méthode du pourcentage d'avancement, à défaut de phases prédéfinies ou d'exigences techniques particulières. Une fois les conditions remplies ou les étapes du projet franchies, ces subventions sont définitivement acquises à la Société.

2.6. Frais de recherche et développement et crédit d'impôt correspondant

Les frais de recherche et développement composés essentiellement de dépenses de personnel, d'achats de consommables, de travaux et études sous-traités et de charges d'amortissement d'immobilisation sont enregistrés en charges de l'exercice au cours duquel ils sont engagés.

Ces frais ouvrent droit en France, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt enregistré à la clôture de l'exercice. Lorsqu'il n'a pu être utilisé pour compenser un impôt dû, le crédit d'impôt fait l'objet d'un

remboursement dans la quatrième année suivant sa constatation. A compter de l'exercice 2008, le crédit d'impôt recherche est uniquement fonction du volume des frais de recherche et développement. De plus, l'état offre la possibilité de demander le remboursement anticipé de ces crédits. Le montant du crédit d'impôt recherche comptabilisé en produits d'impôts au titre de l'exercice 2009 s'élève à K€ 1.616 contre K€ 2.086 au titre de l'exercice 2008.

2.7. Immobilisations incorporelles

Elles sont composées :

- des coûts d'étude et de réalisation de biopuces (Design fees), amortis selon le mode linéaire sur une durée de 3 ans,
- de logiciels, amortis selon le mode linéaire sur des durées variant de 1 à 3 ans,
- de licences, de brevets acquis et de marques, amortis selon le mode linéaire sur des durées respectives de 3 ans et 5 ans.

Les brevets et les technologies acquises à travers des accords de licence sont inscrits à l'actif du bilan lorsque la Société démontre l'utilisation future qui pourra être faite de la technologie, soit au travers de projets de développement réalisés en interne, soit au travers de la gestion de son portefeuille de brevets. Les brevets acquis et les accords de licences sont amortis selon le mode linéaire sur la durée de vie des actifs, généralement entre trois et cinq ans. Les coûts internes engagés pour développer des brevets comprennent essentiellement des honoraires juridiques. Ces coûts sont inscrits à l'actif du bilan lorsque la Société démontre l'utilisation future qui pourra être faite de la technologie et sont amortis selon le mode linéaire sur la durée de vie des actifs, en général supérieure à cinq ans.

Lors de l'arrêté des comptes, la Société reconsidère systématiquement la valeur nette comptable des immobilisations incorporelles. S'il existe des facteurs internes ou externes montrant que l'un de ces actifs a perdu de la valeur, la Société réalise un test de dépréciation, et calcule la juste valeur de l'actif selon la méthode des flux futurs de trésorerie actualisés. Si la juste valeur ainsi évaluée se révèle inférieure à la valeur nette comptable, la Société comptabilise une dépréciation exceptionnelle égale à la différence entre la valeur nette comptable de l'immobilisation incorporelle et sa juste valeur. Aucune dépréciation exceptionnelle n'a été constatée aux 31 décembre 2009 et 2008.

Les coûts fixes d'étude et de réalisation des biopuces basées sur la technologie Affymetrix (*Design Fees*) sont inscrits à l'actif du bilan et sont amortis de manière linéaire sur une durée de vie estimée de 3 ans. Si la commercialisation d'une de ces puces venait à être abandonnée, ces coûts seraient alors sortis des immobilisations incorporelles et amortis de manière exceptionnelle.

2.8. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur prix de revient, constitué de la valeur d'acquisition et des frais accessoires. Les amortissements sont pratiqués sur la durée d'utilité des biens, selon les modalités suivantes :

	<u>Méthode</u>	<u>Durée</u>
Agencements et installations générales	Linéaire	10 ans
Equipement de laboratoire	Linéaire	5 ans
Matériel de bureau	Linéaire	5 ans
Matériel informatique	Linéaire	3 ans

Les biens financés par un contrat de location qui transfère à la Société les risques et avantages liés à la propriété sont comptabilisés dans les immobilisations avec en contrepartie l'inscription d'une dette financière. Ils sont amortis sur la durée de vie du bien lorsque le contrat est assorti d'une option d'achat ou sur la durée résiduelle du contrat. La dotation aux amortissements correspondante est comprise dans les charges d'amortissement.

Une provision pour dépréciation des immobilisations corporelles est enregistrée lorsqu'il apparaît que leurs valeurs nettes comptables deviennent, de façon irréversible, supérieures aux flux futurs de trésorerie actualisés dégagés par leur exploitation. Aucune provision n'a été comptabilisée aux 31 décembre 2009 et 2008.

2.9. Créances clients

Les créances sont comptabilisées à leur valeur historique. Une provision pour dépréciation est constituée lorsque la valeur de réalisation est inférieure à la valeur comptable, sur la base d'une évaluation du risque de non recouvrement des créances clients.

2.10. Disponibilités, équivalents de disponibilités et valeurs mobilières de placement

Les disponibilités et équivalents de disponibilités sont constitués par les liquidités immédiatement disponibles et par les placements à court terme, sans risque en capital, dont l'échéance est généralement inférieure ou égale à trois mois à leur date d'acquisition.

Les valeurs mobilières de placement sont comptabilisées à leur coût d'acquisition ou à leur valeur actuelle si celle-ci est inférieure. Les plus-values de cession sont calculées selon la méthode du premier entré - premier sorti.

2.11. Provisions pour risques et charges et engagements de retraite

Des provisions sont comptabilisées pour les risques et charges nettement précisés quant à leur objet et dont l'échéance ou le montant ne peuvent être fixés de façon précise, lorsqu'il existe une obligation vis-à-vis de tiers et qu'il est probable ou certain que cette obligation provoquera une sortie de ressources sans contrepartie au moins équivalente.

Une provision pour indemnités de départ à la retraite a été comptabilisée conformément à la recommandation 2003-R01 du CNC (cf note 14).

2.12. Risque de crédit et risque de concentration

La Société opère dans un segment unique, la recherche génétique en vue de développements commerciaux futurs.

Au cours de l'exercice 2009, la Société a généré un chiffre d'affaires total de K€ 4.892. La part du chiffre d'affaires réalisée avec Allergan dans le cadre des accords de Recherche et Développement s'est élevée à K€ 4.171 soit environ 85% du chiffre d'affaires total.

Au cours de l'exercice 2008, la Société a généré un chiffre d'affaires total de K€ 4.211. La part du chiffre d'affaires réalisée avec Allergan s'est élevée à K€3.706 soit environ 88% du chiffre d'affaires total.

2.13. Impôts différés

Les impôts différés sont calculés selon la méthode du report variable. Les actifs et passifs d'impôts différés sont déterminés sur la base des différences entre les valeurs comptables et fiscales des actifs et passifs, en retenant le taux d'imposition en vigueur à la clôture de l'exercice et qui seront applicables à la date de renversement des différences. Les impôts différés actifs nets appréciés par juridiction fiscale sont provisionnés lorsque leur recouvrabilité est incertaine.

2.14. Résultat net par action

Le résultat net par action est calculé en divisant le résultat net consolidé par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation sur la période. Les effets dilutifs liés à l'existence de bons de souscription d'actions et d'options de souscription d'actions sont pris en compte dans le calcul du résultat net par action diluée. En cas de perte, aucun résultat net par action diluée n'est calculé.

2.15. Options et bons de souscription d'actions

Les actions émises dans le cadre de l'exercice d'options de souscription d'actions ou de bons de souscription d'actions sont inscrites en augmentation de capital à la date d'exercice et au prix d'exercice des options ou des bons.

2.16. Droit individuel à la formation (DIF)

Les dépenses engagées au titre du DIF constituent une charge de la période et ne donnent donc lieu à aucune provision. Une mention est faite dans l'annexe du volume d'heures à la clôture de l'exercice de la part ouverte des droits avec indication du volume d'heures n'ayant pas fait l'objet de demandes de salariés.

3. ACCORDS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

1) Partenariat avec Allergan

Le 20 décembre 2002, la Société a signé un accord de collaboration avec la société Allergan Sales L.L.C. (« Allergan »), une filiale d'Allergan, Inc., société pharmaceutique américaine cotée au *New York Stock Exchange*. La collaboration de la Société avec Allergan porte sur le développement de nouveaux médicaments dans les domaines de l'ophtalmologie, de la douleur et des maladies neurodégénératives. En rémunération des efforts de recherche réalisés par la Société dans le cadre de cette collaboration, Allergan effectue des paiements annuels de recherche et développement. Ces paiements sont ajustés à la hausse chaque année en fonction de la progression de l'indice PPIPP (*Producer Price Index for Pharmaceutical Preparation*) publié par le *U.S. Department of Labor, Bureau of Labor statistics*. La Société peut également recevoir des paiements d'Allergan liés au franchissement d'étapes clés du programme. Outre ces paiements, la Société recevra des redevances sur les ventes de produits issus de cette collaboration. La Société a également des options de co-développement et co-commercialisation dans des domaines thérapeutiques qui sont en dehors des secteurs stratégiques clés d'Allergan. En cas d'exercice de ces options, ExonHit Therapeutics recevra une part des profits sur tous les médicaments commercialisés faisant l'objet des options exercées.

Dans un premier temps, les demandes de brevets sur les cibles et sur les méthodes d'utilisation de ces cibles issues de la collaboration sont la propriété de la Société qui garde le droit de prendre toutes les décisions de protection de propriété industrielle en consultation avec le comité scientifique en charge de superviser et de gérer cette collaboration. Cependant, sur certaines cibles sélectionnées, les demandes de brevets feront l'objet d'une propriété conjointe entre Allergan et ExonHit Therapeutics. Allergan possédera des droits exclusifs mondiaux sur les composés développés dans les domaines de l'ophtalmologie et de la douleur. La Société dispose d'une option pour exercer les droits de co-développement et de co-commercialisation des composés issus de la collaboration dans le champ d'applications autres que la douleur, l'ophtalmologie et les maladies neurodégénératives. Ces droits de co-développement et de co-commercialisation des composés issus de la collaboration cessent en cas de non-respect des clauses contractuelles.

Cette collaboration avait initialement une durée de cinq ans. Allergan et la Société ont conclu le 14 mars 2005 un avenant en vertu duquel l'accord de collaboration a été prolongé de deux ans, soit jusqu'en décembre 2007. Un nouvel avenant a été signé en juillet 2006 prolongeant la collaboration jusqu'en décembre 2009. En décembre 2007, ces deux avenants ont été regroupés dans un nouveau contrat qui en outre procurait à Allergan une option pour renouveler cette collaboration pour deux années supplémentaires jusqu'à décembre 2011, option qui a été exercée par Allergan en 2008. Dans le même temps, un accord de conseil a été signé en mars 2008 avec les fondateurs de la Société qui continuent à soutenir l'effort de recherche.

Les paiements de R&D effectués par Allergan à ExonHit dans le cadre de l'avenant de décembre 2007 ont été augmentés et certains autres termes du contrat ont été revus. Ce nouvel amendement a conduit à changer l'estimation de la linéarisation des revenus afin de les étaler jusqu'en décembre 2011.

2) Partenariat avec bioMérieux

Pour répondre aux besoins du vieillissement de la population et d'un diagnostic toujours plus précis pour un traitement efficace, le marché du diagnostic est en forte croissance et en pleine mutation. ExonHit Therapeutics a choisi de nouer des partenariats avec des sociétés leaders dans ce domaine pour pouvoir tirer profit du développement de ces marchés, en se basant sur son savoir-faire et sa position de propriété industrielle.

Après un premier accord de recherche conclu en 2000, la Société a signé le 1^{er} janvier 2003 un accord de recherche et développement stratégique avec la société bioMérieux, société phare dans le domaine du diagnostic *in vitro*. Cet accord portait initialement uniquement sur le cancer du sein et a été renouvelé en 2005 pour une durée de 6 ans. Le domaine du contrat de recherche avec bioMérieux couvre désormais tous les diagnostics sanguins et tissulaires dans le domaine des cancers, incluant, outre le cancer du sein, d'autres formes de cancer. Ce marché du diagnostic est très largement insatisfait et représente des opportunités commerciales immenses.

En rémunération des efforts de recherche réalisés par la Société dans le cadre de cette collaboration, bioMérieux effectue des paiements de recherche et développement par projet diagnostic. La Société peut également recevoir des paiements de bioMérieux liés au franchissement d'étapes clés pour chaque projet. Outre ces paiements, la Société recevra des redevances sur les ventes réalisées.

Compte tenu de l'ampleur du programme et des enjeux économiques liés aux résultats, bioMérieux a pris une option de licence commerciale exclusive et mondiale d'utilisation et d'exploitation sur les résultats de la collaboration. ExonHit Therapeutics concède à bioMérieux, pour toute la durée de la licence commerciale des droits d'exploitation des technologies et méthodes brevetables ou non, détenues par ExonHit Therapeutics à la date d'entrée en vigueur du contrat, ou à tout moment pendant la durée du contrat et utilisables dans le domaine, y compris les technologies et applications revendiquées au titre d'un certain nombre de brevets accordés à la société.

Les revenus issus de cette collaboration avaient été initialement comptabilisés dans le cadre d'un accord multi-projets attribuant la même valeur à chacun des projets initiés. La signature d'un avenant rendant les 2 derniers projets optionnels, la politique de reconnaissance des revenus a été modifiée. Ce changement est effectué de manière prospective car il s'agit d'un changement d'estimation. Ainsi, le revenu issu du projet en cours (cancer de la prostate) sera reconnu sur la durée résiduelle des travaux à réaliser par ExonHit pour un montant moindre que les revenus initialement reconnus sur le projet précédent (cancer du colon). Cette reconnaissance des revenus n'a aucun impact sur les paiements reçus. Les délais supplémentaires nécessaires pour la finalisation du projet ont conduit à changer l'estimation de la linéarisation des revenus afin de les étaler jusqu'en octobre 2010.

4. ELEMENTS MARQUANTS DE L'EXERCICE 2009

a) Contrat de liquidité

Un contrat de liquidité a été mis en place le 19 mai 2009 avec la société Natixis Securities pour un montant total de K€ 400. K€ 200 ont été versés sur le compte le 9 mai 2009. Les actions rachetées sont comptabilisées en moins des capitaux propres. La trésorerie disponible est comptabilisée en immobilisations financières.

Au 31 décembre 2009, le compte de liquidité comprend 43.678 titres ExonHit et K€ 57 de trésorerie disponible.

b) Contrat de licence exclusive de brevet et de savoir-faire

Un accord de licence pour un nouveau test diagnostique du cancer du sein a été signé avec l'Institut Gustave Roussy (IGR). ExonHit Therapeutics renforce ainsi son portefeuille diagnostique par cette licence globale et exclusive portant sur une signature moléculaire de cancer du sein développée par l'Institut Gustave Roussy. Ce dernier, en collaboration avec une unité du CNRS, a identifié une nouvelle signature à partir de cellules de lésions du sein qui apporte une précision supérieure à 95% grâce à l'utilisation de la plate-forme SpliceArray™, technologie propriétaire d'ExonHit. Cette nouvelle signature permet de différencier les tumeurs malignes des lésions bénignes à partir de prélèvements de cellules effectués par cytoponction.

A la date de signature du contrat, K€ 30 ont été versés et comptabilisées en immobilisations incorporelles. Des versements de redevances annuelles de K€ 10 sont prévues en 2011, 2012 et 2013. Ils figurent en engagements hors bilan (cf Note 28).

c) Exercice de B.S.A.

Le 24 décembre 2008, la Société a procédé à l'attribution gratuite de 26.877.950 BSA (« BSA08 ») à tous les actionnaires de la Société au 23 décembre 2008, donnant droit de souscrire 2.687.795 actions nouvelles de la Société d'une valeur nominale de 0,016 euro, au prix de souscription de 3,50 euros par action jusqu'au 30 juin 2009. Les frais inhérents à cette émission de BSA avaient été immobilisés en actifs incorporels à hauteur de K€ 292 sur l'exercice 2008.

Sur la période du 24 décembre 2008 au 30 juin 2009, sur un total de 26.877.950 BSA 08 émis, 4.143.840 BSA 08 ont été exercés, pour une valeur de 1,5 millions d'euros. Les BSA 08 qui n'ont pas été exercés le 30 juin 2009 sont devenus caducs (cf Note 12).

La fin de période de souscription amène à imputer les frais d'émissions en déduction de la prime d'émission au prorata du nombre de BSA exercés soit pour un montant de K€ 45 et en charge pour le solde restant de K€ 247 correspondant aux BSA non-exercés.

d) Augmentation de capital

Le 18 décembre 2009, la Société a émis 4.161.075 actions nouvelles au prix de souscription de 3,75 euros par action dans le cadre d'une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription, soit un montant total levé de K€ 15,6. Cette émission a fait l'objet d'un prospectus ayant reçu le visa n° 09-362 en date du 4 décembre 2009 de l'Autorité des Marchés Financiers.

e) Locaux de l'ancien siège social rue Brunel

Les locaux de l'ancien siège social sont actuellement repris en sous-location. Une provision pour risques de 296 K€ avait été constituée en 2008 sur la base du principe de prudence pour couvrir la totalité des coûts résultant de l'interruption du bail des bureaux de Paris 17^{ème}. Une reprise de provision a été comptabilisée au 31 décembre 2009 pour un montant de K€ 155. La provision restant représente la totalité due jusqu'à la fin du bail en novembre 2010 pour couvrir le risque de non recouvrement des loyers facturés au sous-locataire.

5. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles comprennent :

(en milliers d'euros)

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	31/12/2008	Augmentations	Diminutions	CTA	31/12/2009
Logiciels, licences, brevets	1.074	42	(12)	(11)	1.092
Immobilisations incorporelles en cours	292	25	(292)		25
TOTAL VALEUR BRUTE	1.366	67	(304)	(11)	1.118
AMORTISSEMENTS	31/12/2008	Dotations	Reprises	CTA	31/12/2009
Logiciels, licences, brevets	811	(137)	11	7	930
TOTAL AMORTISSEMENTS	811	(137)	11	7	930
TOTAL VALEUR NETTE	556	(70)	(294)	(4)	187

(CTA : variation de change)

Les charges d'amortissement se sont élevées à respectivement K€ 137 et K€ 131 pour les exercices closés 31 décembre 2009 et 2008, et sont principalement présentées sur la ligne Dépenses de Recherche et Développement au compte de résultats.

En 2009, les acquisitions correspondent principalement à des logiciels, et un accord de licence avec l'Institut Gustave Roussy (K€ 30).

Les immobilisations incorporelles en cours au 31 décembre 2008 étaient constituées des frais liés à l'émission de Bons de Souscription d'Actions réalisée fin décembre 2008. Ces frais ont été en partie imputés sur la prime d'émission à hauteur de K€ 45, et en partie comptabilisés en charge à hauteur de K€ 247. Celles au 31 décembre 2009 correspondent à un logiciel qui sera installé en 2010.

6. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les variations des immobilisations corporelles (valeur brute et amortissements) s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)

IMMOBILISATIONS :		31/12/2008	Augmentations	Diminutions	Transferts	Variations de change	31/12/2009
Equipements de laboratoire.....	de	3.473	140	(2)		(22)	3.588
Installations agencements.....	et	3.132	10			(38)	3.104
Matériel de bureau et informatique.....		785	77	(10)		(6)	845
Total valeur brute		7.388	227	(12)	0	(66)	7.537
AMORTISSEMENTS :		31/12/2008	Dotations	Reprises	Transferts	Variations de change	31/12/2009
Equipements de laboratoire.....	de	(2.729)	(246)	3		17	(2.955)
Installations agencements.....	et	(1.841)	(298)	-		26	(2.113)
Matériel de bureau et informatique.....		(598)	(102)	9		5	(686)
Total amortissements		(5.168)	(645)	12	0	47	(5.754)
Total valeur nette		2 220	(418)	1	0	(19)	1 784

Pour les exercices clos au 31 décembre 2009 et 2008, les dotations aux amortissements s'élèvent respectivement à K€ 521 et K€ 484, et sont principalement présentés sur la ligne Dépenses de recherche et développement au compte de résultats.

Au 31 décembre 2009, la valeur brute des biens financés par contrats de crédit-bail s'élève à K€ 2.195. Au 31 décembre 2009, les amortissements cumulés correspondants s'élèvent à K€ 1.985.

7. AUTRES ACTIFS A LONG TERME

Les autres actifs à long terme correspondent essentiellement aux dépôts de garantie et comprennent notamment une lettre de crédit donnée par ExonHit Inc en garantie de ses loyers immobiliers à hauteur de K€ 166 au 31 décembre 2009.

8. STOCKS

Les stocks sont composés de différents modèles de biopuces pour un montant de K€ 172.

9. CLIENTS ET COMPTES RATTACHES

Les créances clients et comptes rattachés ont une échéance inférieure à un an. Au 31 décembre 2009, elles s'élèvent à K€ 1.106, étant constituées principalement de créances vis-à-vis de la société Allergan (K€ 1.009).

10. AUTRES CREANCES A COURT TERME

Les autres créances à court terme comprennent:

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2009	2008
Créances de TVA.....	563	473
Crédit d'impôt recherche (part à court terme).....	1.616	3.503
Charges constatées d'avance et autres créances à court terme.....	549	543
Total autres créances à court terme.....	2.718	4.519

La Loi de Finances Rectificative pour 2008 a instauré un remboursement accéléré des Crédits Impôts Recherche antérieurs à 2009. Cette mesure a été reconduite pour l'année 2009. Ce crédit est donc inscrit en autres créances à court terme.

11. DISPONIBILITES ET VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

Les disponibilités et valeurs mobilières de placement se détaillent comme suit:

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2009	2008
Disponibilités.....	2.103	5.646
Valeurs mobilières de placement.....	28.142	15.403
Disponibilités et valeurs mobilières de placement.....	30.245	21.049

Au 31 décembre 2009, les valeurs mobilières de placement étaient principalement composées de :

- SICAV de trésorerie pour un montant de K€ 17.892
- comptes à terme non bloqués pour un montant de K€ 10.250

Les plus-values nettes réalisées sur les cessions de valeurs mobilières au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2009 s'élèvent à K€ 540 contre K€ 535 au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

12. CAPITAL SOCIAL

12.1. Capital social actuel

Au 31 décembre 2009, le capital social de la société mère est composé de 32.778.282 actions d'une valeur nominale de 0,016 €, toutes de même catégorie, dont 5.900.332 nouvelles actions émises au cours de l'exercice 2009.

Au cours de l'exercice 2009, 5.900.332 actions nouvelles ont été émises, dont :

- 414.384 actions résultant de l'exercice des bons de souscription,
- 20.500 actions résultant de l'acquisition et l'émission d'actions attribuées gratuitement,
- 227.450 actions résultant de l'exercice d'options de souscription d'actions,
- 1.076.923 résultant de la conversion d'obligations convertibles,
- 4.161.075 résultant de l'émission d'actions nouvelles dans le cadre d'une augmentation de capital.

Le 18 décembre 2009, la Société a émis 4.161.075 actions nouvelles au prix de souscription de 3,75 euros par action dans le cadre d'une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription, soit un montant total levé de K€ 15.604 (dont K€ 67 de valeur nominale et K€ 15.537 de prime d'émission). Cette émission a fait l'objet d'un prospectus ayant reçu le visa n° 09-362 en date du 4 décembre 2009 de l'Autorité des Marchés Financiers.

12.2. Capital potentiel

Au 31 décembre 2009, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises à la suite de la conversion des obligations convertibles en actions (1.003.412), de la levée des options de souscription d'actions attribuées (814.259) et de l'acquisition des actions gratuites non encore acquises (143.425), soit 1.961.096 actions, représente environ 5,98% du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes à cette même date.

Obligations convertibles en actions

Voir 13. « Fonds non remboursables et assimilés »

Bons de souscription d'actions

Le 23 novembre 2005, la Société a émis 1.595.740 BSA («BSA E ») donnant droit à la souscription de 1.595.740 actions nouvelles ordinaires de la Société, chaque bon donnant droit de souscrire une action nouvelle d'une valeur nominale unitaire de 0,016 euro à 2,89 euros à un prix de 0,01 euro par bon. Les BSA E étaient exerçables jusqu'au 29 novembre 2008. L'exercice des BSA E avait donné lieu à l'émission de 1.435.740 actions. Les BSA E qui n'ont pas été exercés sont devenus caducs.

Le 30 décembre 2005, la Société a émis 1.041.848 BSA (« BSA E3 ») donnant droit de souscrire 208.369 actions nouvelles ordinaires de la Société, cinq BSA E3 donnant le droit de souscrire une action nouvelle d'une valeur nominale de 0,016 euro à 2,89 euros. Les BSA E3 étaient exerçables jusqu'au 29 novembre 2008. L'exercice des BSA E3 avait donné lieu à l'émission de 191.357 actions. Les BSA E3 qui n'ont pas été exercés sont devenus caducs.

Le 26 juin 2006, la Société avait procédé à l'attribution gratuite de 23.651.018 BSA (« BSA06 ») à tous les actionnaires de la Société au 23 juin 2006, donnant droit de souscrire 2.365.101 actions nouvelles de la Société d'une valeur nominale de 0,016 euro, au prix de souscription de 7,80 euros par action. Les BSA06 étaient exerçables jusqu'au 19 janvier 2007. Les frais inhérents à cette émission de BSA06 ont été imputés à hauteur de K€ 311 sur la prime d'émission. L'exercice des BSA06 avait donné lieu à l'émission de 409.815 actions. Les BSA06 qui n'ont pas été exercés sont devenus caducs.

Le 23 décembre 2008, le Directoire a procédé à l'émission et l'attribution gratuite aux actionnaires de 26.877.950 bons de souscription d'actions à raison d'un bon par action de la Société détenue au 23 décembre 2008, 10 bons permettant de souscrire un action nouvelle au prix de 3,50 euros. Cette émission a fait l'objet d'un prospectus ayant reçu le visa n° 08-295 en date du 22 décembre 2008 de l'Autorité des marchés financiers. Les principales caractéristiques de ces bons de souscription sont les suivantes :

- Prix d'exercice des bons de souscription d'actions : 3,50 euros.
- Parité d'exercice : l'exercice de dix bons de souscription permet de souscrire une action nouvelle.
- Période d'exercice : du 24 décembre 2008 au 30 juin 2009.

L'exercice de 4.143.840 bons a donné lieu à l'émission de 414.384 actions nouvelles générant un montant brut de trésorerie de K€ 1.450. Les bons de souscription restants ont expiré le 30 juin 2009.

Une synthèse des mouvements sur les bons de souscription d'actions est présentée ci-dessous :

	Nombre d'actions correspondant aux bons de souscription d'action attribués	Prix moyen d'exercice par action (€)
Solde au 31 décembre 2007	256.406	2.89
Emis et souscrits	2.687.795	3.50
Exercées	(65.516)	2.89
Annulées	(190.890)	
Solde au 31 décembre 2008	2.687.795	3.50
Emis et souscrits	0	
Exercées	(414.384)	3.50
Annulées	(2.273.411)	
Solde au 31 décembre 2009	0	-

Options de souscription d'actions

Au 31 décembre 2009, la Société a octroyé des options de souscription d'actions dans le cadre de cinq autorisations successives votées par les actionnaires en 1998, 2000, 2001, 2005 et 2008. A cette date, les options de souscription d'actions en circulation attribuées et non annulées donnent droit à la souscription de 814.259 actions de la Société.

Le tableau ci-dessous présente les différents plans d'options de souscription d'actions mis en place par la Société :

Libellé du plan	Date de l'octroi	prix exercice du plan (€)	décal fiscal	date échéance du plan	nombre options attribuées initialement	nombre options radiées	nombre options exercées	solde options	nombre d'option s non encore acquises	nombre d'option s exerçabl es
Plan 1998	27/01/99	0,016	27/01/04	27/01/09	238.000	-109.000	-129.000	0	0	0
Plan 2000	09/05/00	1,25	09/05/04	09/05/10	441.000	-52.000	-344.925	44.075	0	44.075
Plan 2000	08/01/01	4,3	08/01/05	08/01/11	60.000	-6.000	-3.500	50.500	0	50.500
Plan 2000	29/03/01	4,3	29/03/05	29/03/11	189.000	-39.000	-57.650	92.350	0	92.350
Plan 2000	05/03/02	3,75	05/03/06	05/03/12	308.900	-34.967	-172.200	101.733	0	101.733
Plan 2000	09/07/02	3,75	09/07/06	09/07/12	54.900	-6.600	-42.300	6.000	0	6.000
Plan 2001	03/12/02	3,75	03/12/06	03/12/12	77.000	0	-42.500	34.500	0	34.500
Plan 2001	31/03/03	3,75	31/03/07	31/03/13	201.300	-48.700	-70.160	82.440	0	82.440
Plan 2001	05/12/03	3,75	05/12/07	05/12/13	13.000	0	-800	12.200	0	12.200
Plan 2001	31/03/04	3,75	31/03/08	31/03/14	252.392	-96.199	-46.690	109.503	0	109.503
Plan 2005	17/11/05	2,89	17/11/09	17/11/15	21.000	0	0	21.000	0	21.000
Plan 2005	09/03/06	6,11	09/03/10	09/03/16	5.298	-1.200	0	4.098	0	4.098
Plan 2005	09/01/07	7,73	09/01/11	09/01/17	15.000	0	0	15.000	5.000	10.000
Plan 2005	02/03/07	7,58	02/03/11	02/03/17	51.792	-4.512	0	47.280	15.560	31.720
Plan 2005	22/06/07	8,7	22/06/11	22/06/17	12.000	-12.000	0	0	0	0
Plan 2005	13/12/07	5,04	13/12/11	13/12/17	12.000	0	0	12.000	4.000	8.000
Plan 2005	18/03/08	3,15	18/03/12	19/03/18	80.100	-21.000	0	59.100	39.411	19.689
Plan 2005	19/05/08	4,87	19/05/12	20/05/18	2.790	-210	0	2.580	1.734	846
Plan 2008	03/07/08	4,87	04/07/12	05/07/18	60.000	0	0	60.000	40.002	19.998
Plan 2009	01/04/09	2,60	01/04/13	01/04/19	79.900	-20.000	0	59.900	59.900	0
					2.175.372	-451.388	-909.725	814.259	165.607	648.652

Actions gratuites

Dans le cadre des autorisations votées par les actionnaires le 9 septembre 2005 et le 23 mai 2008 (l'autorisation du 23 mai 2008 privant d'effet l'autorisation du 9 septembre 2005) qui restent valables pour une durée de 38 mois, le Directoire de la Société a attribué gratuitement un nombre total de 789.175 actions.

Conformément à la loi, l'attribution des actions à leurs bénéficiaires est définitive au terme d'une période d'acquisition de deux ans à compter de leur date d'attribution et la période de conservation est également de deux ans à compter de l'attribution définitive. Les attributions d'actions gratuites d'actions sont conditionnées à l'atteinte d'objectifs individuels définis dans les critères d'acquisition pour chaque bénéficiaire.

Compte tenu de la réalisation des critères d'acquisition, le nombre total d'actions définitivement acquises à l'issue de la période de deux ans est de 364.300. 143.425 actions non encore acquises sont susceptibles d'être émises et 281.450 ont été annulées, les critères d'acquisition n'ayant pas été atteints.

Le tableau ci-dessous présente les différents plans d'actions gratuites mis en place par la Société :

date de l'assemblée ayant autorisé	date d'attribution	date d'acquisition	date de cessibilité	nombre de droits attribués	nombre de droits annulés	solde de droits	nombre d'actions acquises
09/09/05	17/11/05	19/11/07	17/11/09	240.000	13.600	0	226.400
09/09/05	09/03/06	10/03/08	09/03/10	176.900	82.500	0	94.400
09/09/05	18/12/06	18/12/08	18/12/10	123.000	100.000	0	23.000
09/09/05	02/03/07	02/03/09	02/03/11	32.300	16.800	0	15.500
09/09/05	22/06/07	22/06/09	22/06/11	13.000	11.000	0	2.000
09/09/05	13/12/07	14/12/09	13/12/11	3.000	0	0	3.000
09/09/05	18/03/08	18/03/10	18/03/12	110.500	52.500	58.000	0
09/09/05	19/05/08	19/05/10	19/05/12	13.950	3.450	10.500	0
23/05/08	04/07/08	04/07/10	04/07/12	40.000	0	40.000	0
23/05/08	01/04/09	01/04/11	01/04/13	36.525	1.600	34.925	0
				789.175	281.450	143.425	364.300

13. FONDS NON REMBOURSABLES ET ASSIMILES

Le 8 novembre 2006, le Directoire a procédé à l'émission de 2.080.335 Obligations convertibles en actions. Cette émission a fait l'objet d'un prospectus ayant reçu le visa n° 06-378 en date du 24 octobre 2006 de l'Autorité des marchés financiers.

Les principales caractéristiques des Obligations convertibles en actions sont les suivantes :

- Valeur nominale et prix d'émission : 6,50 euros.
- Parité de conversion : la conversion d'une Obligation convertible donne droit à une action nouvelle (sauf ajustement des parités de conversion prévu au contrat).
- Intérêt annuel : 3,50% l'an.
- Durée : 5 ans, soit jusqu'au 8 novembre 2011.
- Amortissement normal : les Obligations convertibles seront amorties en totalité le 8 novembre 2011 par remboursement au prix de 7,75 euros par Obligation convertible, soit 119,23% du prix d'émission.
- Amortissement anticipé : la Société pourra à son seul gré demander le remboursement anticipé des Obligations convertibles à un prix de remboursement anticipé tel que défini au contrat d'émission (i) à tout moment entre le 8 novembre 2009 et le 8 novembre 2011 si le produit du ratio d'attribution d'actions en vigueur et de la moyenne arithmétique des cours cotés de l'action ExonHit Therapeutics, telle que définie au contrat d'émission, excède 120% du prix de remboursement anticipé ou (ii) si la totalité des Obligations convertibles en circulation est inférieure à 10% du nombre des Obligations convertibles émises.

Au 31 décembre 2009, 1.076.923 Obligations avaient été converties en autant d'actions nouvelles. La conversion de la totalité des 1.003.412 Obligations encore en circulation donnerait lieu à l'émission de 1.003.412 actions de la Société. Cette conversion s'est traduite par une augmentation du capital social de K€ 17 et de la prime d'émission de K€ 6.983. Dans le même temps, la dette représentée par les obligations convertibles a été ramenée à K€ 6.522.

Cet emprunt est classé au passif du bilan en Fonds non remboursables et assimilés. Les intérêts dus au 31 décembre 2009 s'élèvent à K€ 107 contre K€ 71 pour l'année 2008. Ces intérêts comprennent K€ 73 de provisions d'intérêts 2009 non encore prélevés par l'organisme bancaire. Les intérêts générés s'élèvent à K€ 266 sur l'exercice 2009 et les intérêts payés s'élèvent à K€ 230. Par ailleurs, aucune provision de la prime de remboursement n'a été enregistrée compte tenu des étapes clés de développement que la Société entend franchir dans les prochains trimestres et la forte volatilité du cours du sous-jacent rendant incertain son remboursement en numéraire.

14. PROVISION POUR RISQUES ET CHARGES ET ENGAGEMENTS DE RETRAITE

Les mouvements ayant affecté la provision pour risques et charges sont résumés dans le tableau suivant :

(en milliers d'euros)	Réf.	Solde au 1 ^{er} janvier 2009	Dotations de l'exercice 2009	Reprise de l'exercice 2009 (provision utilisée)	Reprise (provision non utilisée)	Solde au 31 décembre 2009
Provision pour retraite	(a)	101	55			156
Autre provision pour risques	(b)	296		(155)		142
Provision pour charges	(c)	46				46
Provision pour litiges sociaux		0				0
Total des provisions		443	55	(155)		344

Impact (net des charges encourues) :

Résultat d'exploitation			55	(155)		
-------------------------	--	--	----	-------	--	--

(a) Conformément aux dispositions de la loi française, la Société verse des contributions à des organismes au titre des engagements de retraite de ses salariés en France.

La législation française prévoit également le versement aux salariés d'une indemnité de départ en retraite déterminée en fonction d'un nombre d'années de service et de la rémunération au moment du départ.

Les droits sont uniquement acquis aux salariés présents dans l'entreprise à l'âge de la retraite.

Une évaluation actuarielle des engagements de la société française a été effectuée pour la première fois au 1^{er} janvier 2004. Le calcul intègre les hypothèses de probabilité de maintien de personnel dans le groupe, d'évolutions salariales (entre 2 et 4% pour le personnel cadre et entre 3 et 5% pour le personnel non cadre) ainsi qu'une hypothèse de départ à la retraite à l'initiative des salariés à 61 ans pour le personnel non cadre et à 65 ans pour le personnel cadre. Par ailleurs, les Lois de Financement de la Sécurité Sociales 2008 et 2009 sanctionnent puis interdisent la mise à la retraite à 65 ans. Ainsi, l'hypothèse de modalité de départ à la retraite pour les salariés cadres a été modifiée et une hypothèse de départ volontaire a été retenue (avec donc application des charges sociales pour l'ensemble de la population). Une provision de K€ 55 a donc été comptabilisée sur l'exercice 2009.

(b) Une provision pour risques de K€ 296 avait été constituée en 2008 sur la base du principe de prudence pour couvrir la totalité des coûts résultant de l'interruption du bail des bureaux de Paris 17^{ème}. Une reprise de K€ 155 correspondant à un an de loyers a été faite sur l'exercice 2009.

(c) Une provision pour charges de K€ 46 a été constituée en 2008 pour effectuer des travaux de remise en état des bureaux de Paris 17^e. Les locaux ont été sous-loués par conséquent cette provision a été conservée.

ExonHit Therapeutics Inc propose un plan 401(k) aux salariés américains. Les salariés ont la possibilité de participer à ce plan après trois mois d'ancienneté. Les participants peuvent verser jusqu'à 12 % de leur rémunération annuelle dans la limite d'un montant annuel maximal fixé par l'Internal Revenue Service. Pour l'exercice 2009, ce plafond a été fixé à KUSD 16,5. L'abondement de la société est limité à KUSD 4,4 par an et par personne : la contribution de la société est de 100% pour les trois premiers % versés par le salarié, puis de 50% pour les deux % suivants. L'abondement net versé au plan par la filiale américaine s'élève à KUSD 59 et KUSD 60 au cours des exercices 2009 et 2008 respectivement.

15. ENGAGEMENTS DE CREDIT BAIL

Les redevances minimales futures au titre des contrats de crédit-bail capitalisés au 31 décembre 2009 de chaque année s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31/12/2009
2010	129
2011 et au delà	81
Total des redevances minimales intérêts compris...	210
<i>Dont : intérêts 2010.....</i>	<i>6</i>
<i>intérêts 2011 et au-delà.....</i>	<i>2</i>

16. DETTES FINANCIERES A LONG TERME (PART A MOINS D'UN AN)

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2009	2008
Avances remboursables ANVAR (aujourd'hui Oseo) (a)....	-	848
Emprunts bancaires (b)	-	-
Intérêts sur emprunt d'obligations convertibles (c).....	107	71
Total	107	920
Dont part à court terme	107	920
Part à long terme.....	0	0

L'intégralité des dettes financières est libellée en euros.

Les échéances des paiements de la dette financière sont comme suit :

(en milliers d'euros)	
2010.....	107
TOTAL	107

(a) La Société a reçu des avances remboursables de l'ANVAR (aujourd'hui Oseo), organisme public accordant des financements aux entreprises françaises de recherche et développement sur deux projets distincts. Le remboursement de ces avances, qui ne portent pas intérêt, est conditionné par le succès commercial et technique des projets de recherche auxquels elles se rapportent. En décembre 2002, la Société a demandé à l'ANVAR de constater l'échec commercial du premier projet financé. En juin 2004, la Société a également demandé à l'ANVAR de se prononcer sur la réorientation du deuxième projet financé. Au 31 décembre 2009, après une étude approfondie des dossiers par l'ANVAR en fin d'année 2007 et des compléments de données fournis fin 2008, la Société a obtenu un abandon de la créance de K€ 848, K€ 75 de frais restent à la charge de la Société.

(c) 1.076.923 des 2.080.335 obligations convertibles émises le 8 novembre 2006 à maturité novembre 2011 ont été converties en actions. Cette conversion s'est traduite par une augmentation du capital social de K€ 17 et de la prime d'émission de K€ 6.983. Dans le même temps, la dette représentée par les obligations convertibles a été ramenée à K€ 6.522 (1.003.412 de 6,50 euros de nominal) contre K€ 13.522 au 31 décembre 2008. Cet emprunt est classé au passif du bilan en Fonds non remboursables et assimilés (cf note 13). Les intérêts s'élèvent à K€ 34 au 31 décembre 2009. A cela s'ajoute K€ 73 d'intérêts non prélevés par l'organisme bancaire en charge du paiement aux détenteurs d'obligations sur l'exercice. L'organisme devrait régulariser cette situation au cours de l'exercice 2010.

17. INSTRUMENTS FINANCIERS

Au 31 décembre 2009, la valeur comptable des instruments financiers tels que les disponibilités et équivalents de disponibilités, les créances clients, les dettes fournisseurs et comptes rattachés, les autres créances et la part à moins d'un an des dettes à long terme et des obligations de crédit-bail n'ont pas donné lieu à des provisions conformément au paragraphe 2.10 des principes comptables.

Au 31 décembre 2009, il n'y a plus de dettes financières à long terme. La valeur de marché de la dette à long terme avait été estimée en utilisant la valeur actualisée des cash-flows futurs pour les instruments non cotés en utilisant les taux accordés à la Société pour les instruments possédant des conditions et des échéances similaires.

18. FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHES

Les dettes fournisseurs et comptes rattachés s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2009	2008
Fournisseurs.....	785	910
Fournisseurs, Factures non Parvenues (FNP)..... (dépendances de sous-traitance R&D, honoraires...)	517	1.126
Fournisseurs d'immobilisations.....	-	2
Fournisseurs d'immobilisations, FNP.....	-	34
Dettes Fournisseurs et comptes rattachés.....	1.302	2.070

19. DETTES FISCALES ET SOCIALES

Les dettes fiscales et sociales ont une échéance inférieure à un an et s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	31 décembre	
	2009	2008
Personnel, rémunération dues et congés payés.....	398	373
Primes.....	563	581
Organismes sociaux.....	323	364
Dettes fiscales.....	90	107
Dettes fiscales et sociales.....	1.375	1.425

20. PRODUITS CONSTATES D'AVANCE

Les produits constatés d'avance correspondent principalement aux travaux de recherche et développement facturés aux sociétés Allergan et bioMérieux avant le 31 décembre 2009 et devant être réalisés au cours des exercices 2010 et 2011. Dans le cadre de la collaboration avec Allergan, ces produits constatés d'avance sont composés du montant des facturations émises pour les travaux du trimestre à échoir, ainsi que de l'avance réalisée par Allergan lors de la signature des avenants n°1 et n°2 au contrat de collaboration datés de mars 2005 et juin 2006 respectivement, et dont la durée d'étalement a été prolongée jusqu'en décembre 2011, lors de la signature d'un troisième avenant au contrat modifié (cf Note 3).

A court terme, le montant de ces produits constatés d'avance s'élève à K€ 1.111 au 31 décembre 2009 par rapport à K€ 1.150 au 31 décembre 2008. La part de ce montant relative à la collaboration avec Allergan s'élève à K€ 1.099, dont K€ 123 au titre des avances, contre K€ 1.044 au 31 décembre 2008.

Au 31 décembre 2009, la part à long terme du montant des avances d'Allergan s'élève à K€ 119.

21. INFORMATION SECTORIELLE ET GEOGRAPHIQUE

La Société et sa filiale opèrent dans un seul secteur d'activité, les activités de recherche et développement dans le domaine de la génétique.

Le tableau ci-dessous présente l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel et du total des actifs par zone géographique pour l'exercice clos au 31 décembre 2009 :

	31 décembre 2009				
(en milliers d'euros)	France	Europe	Autre	U.S.A.	Total
Produits de recherche et développement.....	237	203	-	4.452	4.892
Perte d'exploitation.....	(6.362)			(3.297)	(9.659)
Total des actifs.....	33.532			3.017	36.549

Le tableau ci-dessous présente l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel et du total des actifs par zone géographique pour l'exercice clos au 31 décembre 2008 :

	31 décembre 2008				
(en milliers d'euros)	France	Europe	Autre	U.S.A.	Total
Produits de recherche et développement.....	312	-	48	3.850	4.211
Perte d'exploitation.....	(8.091)			(3.303)	(11.394)
Total des actifs.....	26.198			3.647	29.844

La ventilation du chiffre d'affaires a été effectuée en fonction de la localisation géographique des clients.

22. EFFECTIFS

L'effectif moyen de la Société sur les exercices 2009 et 2008 s'élève à 65 et 67 personnes respectivement. La Société employait au 31 décembre 2009, 65 personnes dont 17 dans sa filiale américaine ExonHit Therapeutics Inc.

Pour les exercices 2009 et 2008, les charges de personnel se sont élevées à K€ 6.160 et K€ 6.809, respectivement.

23. CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS

(en milliers d'euros)	Exercice	
	2009	2008
Autres intérêts et produits assimilés.....	150	490
Produits nets sur cession de valeurs mobilières de placement....	540	399
Produits financiers.....	690	889
Intérêts et charges assimilées (a).....	(277)	(486)
Charges nettes sur cession de valeurs mobilières de placement...		(39)
Charges financières.....	(277)	(525)
CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS.....	413	364

(a) Le montant des intérêts comptabilisés en charges financières au titre des emprunts obligataires convertibles s'est élevé à K€ 474 sur l'exercice 2008 (OC) et K€ 266 sur l'exercice 2009 (OC).

(b) Le montant des intérêts financiers sur l'emprunt obligataire convertible s'élève à K€ 34 au 31 décembre 2009. A cela s'ajoute K€ 73 d'intérêts non prélevés par l'organisme bancaire sur l'exercice. L'organisme devrait régulariser au cours de l'exercice 2010.

24. IMPOTS SUR LES SOCIETES

L'écart entre l'impôt sur les sociétés calculé selon le taux en vigueur en France (34,43% en 2009 et en 2008) et le montant d'impôt au compte de résultat s'analyse comme suit :

(en milliers d'euros)	Exercice	
	2009	2008
Résultat courant avant impôt.....	(9.317)	(11.015)
Taux d'impôt en vigueur en France	34,43%	34,43%
Produit d'impôt théorique.....	3.208	3.792
Incidence des crédits d'impôt recherche.....	1.616	2.089
Impact de la non activation des déficits fiscaux reportables et autres différences	(3.553)	(3.058)
Différences permanentes.....	345	(734)
Produit/(charge) d'impôt effectif	1.616	2.089

La société a une position nette d'impôt différé actif composée des éléments suivants :

(en milliers d'euros)	Exercice	
	2009	2008
Impôts différés actifs :		
Impôts différés actifs sur report déficitaires (*).....	28.007	24.454
Autres différences temporaires.....	(125)	(39)
Impôts différés actifs, net.....	27.882	24.415
Provision pour dépréciation.....	(27.882)	(24.415)
Impôts différés nets	-	-

(*) Les déficits fiscaux reportables présentés sont uniquement ceux de ExonHit S.A. En effet, le taux d'imposition de la filiale américaine dépendant du niveau des résultats futurs, il est impossible d'estimer le montant des impôts différés actifs sur reports déficitaires

Par prudence, la Société a constaté une provision à hauteur de 100% du montant des impôts différés actifs nets.

Au 31 décembre 2009, la Société dispose de déficits reportables en France d'environ K€ 76.477 sans limitation de durée.

Au 31 décembre 2009, la Société dispose de déficits reportables d'environ K€ 4.979 au titre des pertes réalisées par ExonHit Therapeutics, Inc. aux Etats-Unis.

25. HONORAIRES DE COMMISSARIAT AUX COMPTES

Les honoraires concernant les travaux de mission légale des commissaires aux comptes sont les suivants :

(en milliers d'euros)	Comptes semestriels	Comptes annuels	Comptes consolidés	Total
Ernst & Young	27	23	23	73
Audit & Diagnostic	10	18	10	38
Total	37	41	33	111

Hors frais de déplacement et débours.

Les honoraires d'intervention auprès de la filiale américaine s'élèvent à K€ 45.

Les honoraires concernant le travail sur la vérification du Prospectus AMF s'élèvent à K€ 76,5.

26. REMUNERATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION

Les rémunérations allouées aux membres du Directoire de la Société se sont élevées à K€ 791 au cours de l'exercice 2009, contre K€ 1.193 en 2008. A l'identique de l'exercice 2008, une somme de K€ 60 a été provisionnée dans les comptes 2009 au titre des jetons de présence de l'année 2009 pour les membres du Conseil de Surveillance.

27. DROIT INDIVIDUEL A LA FORMATION

Au titre du droit individuel à la formation, le volume d'heures de la part ouverte mais non consommée des droits est de 2.946 heures au 31 décembre 2009. Au cours de l'année 2009, 491 heures ont fait l'objet d'une demande de la part des salariés. Conformément aux principes comptables décrits au paragraphe 2.10, la Société n'a pas constaté de provisions à ce titre dans les comptes au 31 décembre 2009.

28. OBLIGATIONS CONTRACTUELLES ET ENGAGEMENTS HORS BILAN

Une synthèse des obligations contractuelles et des engagements commerciaux de la Société au 31 décembre 2009 est présentée dans les tableaux suivants :

Obligations contractuelles (en milliers d'euros)	Réf.	Total	Paiements dus à moins d'un an	Paiements dus de un à cinq ans	Paiements dus à plus de cinq ans
Dettes à long terme	(a)	107	107		-
Autres dettes	(b)				
Obligations en matière de location-financement	(c)	218	134	84	-
Contrats de location simple	(d)	1.113	516	597	-
Total		1.838	1.157	681	-

Autres engagements commerciaux (en milliers d'euros)	Réf.	Total	Engagements à moins d'un an	Engagements de un à cinq ans	Engagements à plus de cinq ans
Lignes de crédit		-	-	-	-
Lettres de crédit		-	-	-	-
Garanties	(e)	106		106	-
Obligations de rachat		-	-	-	-
Autres engagements commerciaux	(f)	30	10	20	-
Total		136	10	126	-

- (a) Cf. note 11.
- (b) Le contrat de consultant avec la société LFB Partners, créée par les fondateurs de la société, expire à fin mars 2010. Les conditions de renouvellement sont en cours de discussion. Au cours des deux dernières années, la société a versé à LFB Partners un montant de 400 K€ par an au titre de ce contrat ainsi qu'une prime de 300 K€ lors du renouvellement du contrat de collaboration avec Allergan.
- (c) Il s'agit des redevances futures à payer au titre des contrats de crédit-bail. Cf note 15.
- (d) Il s'agit des obligations de la société en matière de location de longue durée de véhicules et de location immobilière. Les baux commerciaux contractés par la Société sont tacitement reconduits 2010 pour une durée de trois ans (préavis de 6 mois non dénoncé).
- (e) Dans le cadre de ses activités courantes, la Société accorde certaines garanties dont la plus significative au 31 décembre 2008 est la suivante :
- 42 SICAV ayant une valeur de K€ 75 au 31 décembre 2008, ont été nanties en faveur de l'organisme bailleur du siège social de la Société rue Brunel à Paris;
 - 1.365 SICAV ayant une valeur d'origine de K€ 31, ont été nanties en faveur de l'organisme bailleur du siège social de la Société boulevard Masséna à Paris;
- (f) Un accord de licence pour un nouveau test diagnostique du cancer du sein a été signé en mai 2008 avec l'Institut Gustave Roussy (IGR). A la date de signature du contrat, K€ 30 ont été versés et comptabilisés en immobilisations incorporelles. Des versements de redevances annuelles de K€ 10 sont prévus en 2011, 2012 et 2013.

29. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

ExonHit choisie pour faire partie du consortium européen « Initiative Médicaments Innovants » sur la maladie d'Alzheimer

Le 11 février 2010, la Société a annoncé qu'elle avait été choisie pour faire partie du consortium européen IMI (Initiative Médicaments Innovants) spécialisé dans l'identification de biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer (PharmaCog), le projet européen le plus ambitieux à ce jour pour résoudre les difficultés récurrentes rencontrées lors de la recherche et de la découverte de médicaments contre la maladie d'Alzheimer.

PharmaCog se concentre sur la médecine translationnelle et l'harmonisation des outils de recherche. Une fois le projet terminé, PharmaCog devrait fournir les outils nécessaires à une définition plus précise du potentiel d'un candidat médicament, à une réduction de la période de développement de nouvelles thérapies et ainsi accélérer l'approbation de nouveaux traitements prometteurs.

ExonHit annonce l'addition d'un nouveau programme thérapeutique à sa collaboration avec Allergan

Le 23 février 2010, la Société a annoncé l'ajout d'un nouveau programme thérapeutique, issu de ses activités internes de chimie médicinale, à sa longue collaboration stratégique avec Allergan. ExonHit continuera de mener les efforts de chimie médicinale sur la conception et l'optimisation de nouvelles entités chimiques ciblées pour ce programme. Ces dernières agissent sur une nouvelle cible enzymatique potentiellement utile dans le cadre d'un développement thérapeutique en ophtalmologie et pour des maladies neurodégénératives. Les termes financiers de l'accord de collaboration existant s'appliqueront à ces composés et aux produits qui en seront dérivés.

ExonHit annonce la signature d'un accord de licence entre Allergan et Bristol-Myers Squibb pour EHT/AGN 0001

Le 3 mars 2010, la Société a annoncé la signature par Allergan, Inc. et Bristol-Myers Squibb Company d'un accord de licence exclusive mondiale portant sur le développement et la commercialisation d'EHT/AGN 0001 (AGN-209323), le composé le plus avancé de la collaboration d'ExonHit avec Allergan. EHT/AGN 0001 est prêt à entrer en Phase II, c'est une petite molécule administrée oralement, en développement clinique dans la douleur neuropathique. L'accord entre Allergan et Bristol-Myers Squibb comprend aussi la cession des droits pour EHT/AGN 0002 et ses autres composés associés.

Selon les termes de la sous-licence consentie par Allergan à Bristol-Myers Squibb, ExonHit recevra un versement initial de 4 millions de dollars. ExonHit pourra percevoir des paiements d'étape en fonction du développement et de l'enregistrement d'EHT/AGN 0001, et ceci pour un montant qui pourrait dépasser 32 millions de dollars. ExonHit recevra également des redevances sur les futures ventes mondiales.

La mise en œuvre de l'accord de collaboration entre Bristol-Myers Squibb et Allergan est soumise à l'accord des autorités américaines de la concurrence conformément aux dispositions de la loi antitrust Hart-Scott-Rodino de 1976 ainsi qu'aux autres autorisations réglementaires habituelles.

ExonHit continuera sa collaboration avec Allergan sur d'autres composés.

ExonHit et bioMérieux décident de ne pas poursuivre leurs travaux dans le cancer du côlon

Le 8 mars 2010, la Société et bioMérieux ont décidé de ne pas poursuivre leur collaboration dans le cancer du côlon, à la suite d'une récente revue des résultats par leur Comité scientifique. Les deux sociétés poursuivent leur collaboration dans le cancer de la prostate.

20.1.2.6 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2009, sur :

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

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

I. Opinion sur les comptes consolidés

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

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

II. Justification des appréciations

Les estimations comptables concourant à la préparation des états financiers au 31 décembre 2009 ont été réalisées dans un contexte de forte volatilité des marchés et d'une difficulté certaine à appréhender les perspectives économiques. Ces conditions sont décrites dans la note 2 de l'annexe. C'est dans ce contexte que conformément aux dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce, nous avons procédé à nos propres appréciations que nous portons à votre connaissance :

Les principes, règles et méthodes comptables relatifs aux principales hypothèses et aux méthodes utilisées par votre société et décrites dans la note 2 « Principes et méthodes comptables » de l'annexe à la rubrique 2.1 « Règles générales d'établissement et de présentation des comptes » concernent notamment la probabilité de conversion en actions des obligations convertibles. Nous avons apprécié le bien-fondé des données et les hypothèses utilisées par le groupe pour réaliser ces évaluations. Nous avons, sur ces bases, procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations.

Les principes, règles et méthodes comptables relatifs à la reconnaissance du chiffre d'affaires sont décrits dans la note 2 « Principes et méthodes comptables » de l'annexe à la rubrique 2.5 « Produits d'exploitation ». Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies en annexe.

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

III. Vérification spécifique

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

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

Paris et Paris-La Défense, le 9 avril 2010

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT ET DIAGNOSTIC

Olivier Maurin

ERNST & YOUNG Audit

Jean-Yves Jégourel

20.1.3 Comptes consolidés relatifs à l'exercice clos les 31 décembre 2008 (normes françaises)

20.1.3.1 Bilan consolidé

BILANS CONSOLIDÉS
(montants en milliers d'euro)

ACTIF			31 décembre 2008	31 décembre 2007	PASSIF			31 décembre 2008	31 décembre 2007
	note						note		
Immobilisations incorporelles, nettes	4	556		81	Capital social			430	427
Immobilisations corporelles, nettes	5	2 220		1 929	Prime d'émission			70 650	70 392
Autres actifs à long terme	6	269		1 664	Réserves et résultats consolidés			<62 351>	<53 426>
Total actif à long terme		3 046		3 674	Autres			1 011	672
					Capitaux propres	11		9 739	18 066
					Fonds non remboursables et assimilés			13 522	13 522
					Fonds non remboursables et assimilés	12		13 522	13 522
Stocks	7	177		63	Provision pour risques et charges			443	157
Créances clients et comptes rattachés	8	1 057		1 151	Total provision pour risques et charges	13		443	157
Subventions à recevoir		0		0					
Autres créances à court terme	9	4 519		1 358	Dettes de crédit-bail, part à plus d'un an	14		210	271
Valeurs mobilières de placement	10	15 403		24 938	Produits constatés d'avance à long terme			243	359
Disponibilités et équivalents de disponibilités	10	5 646		6 403	Total dettes à long terme			453	630
					Dettes financières à long terme, part à moins d'un an	15		920	920
					Dettes de crédit-bail, part à moins d'un an	14		124	105
					Fournisseurs et comptes rattachés	17		2 070	1 096
					Dettes fiscales et sociales	18		1 425	1 566
					Produits constatés d'avance à court terme	19		1 150	1 527
Total actif à court terme		26 802		33 914	Total dettes à court terme			5 689	5 214
TOTAL ACTIF		29 847		37 589	TOTAL PASSIF			29 847	37 589

20.1.3.2 Compte de résultat consolidé

COMPTES DE RESULTAT CONSOLIDES
(montants en milliers d'euro sauf nombre d'actions et données par action)

	Exercice clos le 31 décembre 2008 12 mois	Exercice clos le 31 décembre 2007 12 mois
Produits de recherche et développement	4 211	5 337
Subventions de recherche et développement	9	48
Total des produits	4 219	5 385
Dépenses de recherche et développement	(9 878)	(8 609)
Frais marketing et commerciaux	(1 144)	(1 049)
Frais généraux et administratifs	(4 592)	(3 521)
Total dépenses opérationnelles	(15 614)	(13 179)
Résultat opérationnel	(11 394)	(7 794)
Charges financières	(525)	(785)
Produits financiers	888	1 264
Gain (perte) de change (net)	16	(700)
Résultat avant impôts	(11 015)	(8 015)
Produits (charges) d'impôts	2 089	675
Résultat net	(8 925)	(7 340)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	26 780 441	25 567 786
Résultat net de base par action	(0,33)	(0,29)
Résultat net par action (dilué)	(0,33)	(0,29)

20.1.3.3 Tableau de variation des capitaux propres consolidés

TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES
(Montants en milliers d'euro, sauf nombre d'actions et données par action)

	Capital		Prime d'émission	Réserves consolidées	Autres	Total capitaux propres
	Nombre d'actions	Montant				
Au 31 décembre 2004	19 248 020	308	46 634	(37 309)	836	10 469
Augmentation de capital en numéraire	2 725 095	44	7 833			7 877
Frais d'introduction en bourse			(1 030)			(1 030)
Conversion des Ocabsa	1 041 848	17	2 994			3 011
Exercice des options de souscriptions d'actions	24 000	0	0			0
Résultat de la période				(4 242)		(4 242)
Variation des écarts de conversion					242	242
Au 31 décembre 2005	23 038 963	369	56 431	(41 551)	1 078	16 327
Emission de nouveaux BSA			4			4
Exercice de BSA	396 407	6	1 147			1 153
Exercice des options de souscriptions d'actions	445 140	6	732			738
Frais d'opérations financières			(311)			(311)
Résultat de la période				(4 532)		(4 532)
Variation des écarts de conversion					(180)	(180)
Au 31 décembre 2006	23 880 510	382	58 002	(46 083)	898	13 198
Augmentation de capital	800 000	13	6 082			6 095
Emission de nouveaux BSA						-
Exercice de BSA	1 574 989	25	6 499			6 524
Exercice des options de souscriptions d'actions	188 135	3	444			447
Frais d'opérations financières			(632)			(632)
Attribution d'actions gratuites	226 400	4	(4)			-
Résultat de la période				(7 340)		(7 340)
Variation des écarts de conversion					(227)	(227)
Au 31 décembre 2007	26 670 034	426	70 392	(53 424)	671	18 066
Augmentation de capital						0
Emission de nouveaux BSA						0
Exercice de BSA	65 516	1	188			189
Exercice des options de souscriptions d'actions	25 000	0	94			94
Frais d'opérations financières			(23)			-23
Attribution d'actions gratuites	117 400	2	(2)			0
Résultat de la période				(8 925)		-8 925
Variation des écarts de conversion					338	338
Au 31 décembre 2008	26 877 950	430	70 649	(62 351)	1 010	9 739

20.1.3.4 Tableau de variation des flux de trésorerie consolidés

TABLEAU DE VARIATION DES FLUX DE TRESORERIE
(montants en milliers d'euro)

	Exercice clos le 31 décembre 2008	Exercice clos le 31 décembre 2007
OPERATIONS D'EXPLOITATION		
Résultat net	(8 925)	(7 340)
Elimination des charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité :		
Dotations aux amortissements des immobilisations corporelles	327	466
Dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles	134	70
Dotations aux provisions pour risques et charges	286	(11)
Intérêts sur emprunt convertible	-	-
Plus-value de cession	-	(37)
Augmentation (diminution) de trésorerie sur :		
Stocks	(106)	(27)
Créances clients	97	706
Subventions à recevoir	-	16
Crédit d'impôt recherche	(1 711)	1 449
Autres créances à court terme	(31)	(61)
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	959	463
Dettes fiscales et sociales	(157)	(16)
Autres dettes à court terme		
Produits constatés d'avance à court terme	(375)	(240)
Produits constatés d'avance à long terme	(116)	(372)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(9 618)	(4 934)
OPERATIONS D'INVESTISSEMENT		
Acquisitions d'immobilisations	(1 177)	(1 051)
Cessions d'immobilisations		174
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(1 177)	(877)
OPERATIONS DE FINANCEMENT		
Augmentation de capital (nette des frais)	261	12 977
Emission d'emprunts		
Remboursement d'emprunt et dettes de crédit-bail	(42)	345
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	219	13 322
Augmentation (diminution) des disponibilités et valeurs mobilières de placement	(10 576)	7 511
Incidence des variations des taux de change sur les disponibilités	284	(141)
Disponibilités et valeurs mobilières de placement à l'ouverture	31 342	23 972
Disponibilités et valeurs mobilières de placement à la clôture	21 050	31 342

1. NATURE DE L'ACTIVITE

ExonHit Therapeutics, S.A. (la « Société ») est une société anonyme de droit français constituée en novembre 1997 qui opère dans la découverte pharmaceutique et diagnostique travaillant en partenariat avec de grands industriels et développant son propre portefeuille de médicaments. La Société a construit son projet sur la découverte de technologies propriétaires permettant d'exploiter un processus biologique complexe et encore peu exploré, l'épissage alternatif de l'ARN, qui joue un rôle reconnu dans les maladies. Cette expertise a permis à la Société de construire des programmes de découverte de nouveaux médicaments, de diagnostics attractifs ainsi que des outils nouveaux pour la recherche fondamentale sur le génome humain. La Société exploite sa propriété intellectuelle au travers d'accords de collaboration de services avec des industriels dans trois grands domaines clés d'application – le médicament, le diagnostic et les outils d'analyse du génome – d'une part, et en poursuivant ses propres projets thérapeutiques et diagnostiques – en particulier dans le domaine des maladies neurodégénératives – d'autre part.

Depuis le 17 novembre 2005, ExonHit Therapeutics S.A. est cotée sur le marché Alternext d'Euronext Paris.

2. PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

2.1 Règles générales d'établissement et de présentation des comptes

Les comptes consolidés ont été établis dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base (continuité d'exploitation, indépendance des exercices) et aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels en France. Le développement de l'activité de la Société n'est pas directement impacté par la crise financière mondiale et la Société dispose des fonds propres suffisants pour poursuivre son développement. La Société présente dans son bilan au 31 décembre 2008 des disponibilités et valeurs mobilières de placement d'un montant total de 21 millions d'Euros (cf Note 10) investis en FCP monétaires à valeur liquidative quotidienne et faible volatilité et certificats de dépôts auprès de la Société Générale et BNP Paribas en France.

D'autre part, la Société a émis en novembre 2006 pour 13,5 millions d'Euros d'obligations convertibles à maturité novembre 2011 (cf Note 12). La direction de la Société estime que les perspectives de développement de ses projets à la fois dans les domaines diagnostiques et thérapeutiques, permettent d'asseoir la probabilité d'une conversion en actions de ces obligations convertibles plutôt qu'un remboursement en numéraire à l'échéance. Sur la base de cette position, la société considère qu'il n'est pas approprié à ce stade de constater une provision pour prime de remboursement.

Ces principes comptables requièrent de la part de la Direction la détermination de certaines estimations et hypothèses pouvant avoir une incidence sur les chiffres présentés dans les états financiers. Les réalisations sont susceptibles de s'écarter de ces estimations initiales.

Les comptes consolidés sont établis en Euros. Toutes les sociétés du groupe clôturent leurs comptes au 31 décembre.

2.2 Principes de consolidation

Les comptes consolidés comprennent en intégration globale les comptes de la Société et de sa filiale détenue à 100% aux Etats-Unis, ExonHit Therapeutics Inc. Les soldes et opérations réciproques entre sociétés du groupe ont été éliminés.

2.3 Conversion des comptes des filiales étrangères

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

- les actifs et passifs sont convertis au taux de clôture,
- le compte de résultat est converti au taux moyen de la période,

Les écarts de conversion résultant de l'application de ces différents taux figurent dans le poste « Autres » des capitaux propres consolidés.

2.4 Opérations en devises

Les soldes monétaires libellés en devises sont convertis en fin d'exercice au taux de clôture. Les pertes et gains de change latents sur soldes monétaires en devises ne faisant pas l'objet de couvertures sont constatés en résultat de la période.

En ce qui concerne les pertes de change latentes liées à la conversion des créances à long terme entre ExonHit Therapeutics S.A. et sa filiale américaine, une reprise a été comptabilisée en écart de conversion dans les capitaux propres consolidés au 31 décembre 2008 pour un montant de K€ 272. Au 31 décembre 2007 il avait été constaté une augmentation des pertes de change latentes de K€ 523, le règlement de ces dettes n'étant pas susceptible de survenir dans un avenir prévisible au 31 décembre 2008.

2.5 Produits d'exploitation

Les produits d'exploitation de la Société incluent les produits de recherche et développement, les ventes de SpliceArray et les subventions reçues d'organismes publics.

Les produits de recherche et développement sont principalement issus de contrats de recherche signés entre la Société et des partenaires stratégiques pharmaceutiques ou de diagnostics. L'objet et la durée des contrats sont variables. Ces contrats peuvent couvrir des étapes différentes de processus de recherche et développement d'un médicament. Certains contrats sont concentrés sur un stade particulier du processus de recherche et développement, comme la toxicologie, alors que d'autres couvrent tout le processus de recherche et développement des produits diagnostiques ou thérapeutiques. Selon ces contrats, la Société reçoit en général les différents types de paiements suivants :

- *un montant non remboursable reçu à la signature du contrat* : ce montant est immédiatement enregistré en chiffre d'affaires dès lors que sa recouvrabilité est assurée et à condition qu'aucune obligation future ne subsiste à la charge du Groupe, qu'il n'existe pas de condition de validation préalable par le cocontractant, et qu'il n'existe pas d'autre obligation future au titre d'un contrat connexe. Dans le cas contraire, ce montant est enregistré en chiffre d'affaires linéairement sur la durée du contrat ;
- *des paiements de recherche et développement* : ces montants sont en général reçus trimestriellement. Soit ils sont liés au nombre de personnes dédiées par la Société au programme de recherche, soit ils représentent un montant forfaitaire. Dans le premier cas, à partir du moment où le nombre de personnes dédiées correspond à celui stipulé dans le contrat, le montant est reconnu en chiffre d'affaires linéairement sur la période de développement correspondante. Dans le deuxième cas, il est en général appliqué un taux de marge estimé sur la totalité de la prestation, et le chiffre d'affaires est reconnu en fonction de l'avancement des travaux ;
- *des paiements non remboursables liés au franchissement des étapes clés des programmes de recherche et développement* : ces montants sont enregistrés en chiffre d'affaires linéairement sur la durée du contrat dès qu'ils sont définitivement acquis lorsqu'il existe une obligation de performance et que la juste valeur associée à chaque sous-phase du programme de recherche et développement ne peut pas être démontrée. Dans le cas contraire, ils sont enregistrés en chiffre d'affaires à la date de franchissement de l'étape clé.

Les ventes de service SpliceArray sont reconnues lorsque la prestation a été réalisée.

Les paiements reçus avant que les critères de comptabilisation en chiffre d'affaires ne soient remplis sont inscrits au bilan en produits constatés d'avance.

La Société inclut dans les produits les subventions reçues d'organismes publics au fur et à mesure de leur octroi. Lorsque ces subventions sont assorties de conditions particulières, leur comptabilisation en produit d'exploitation reste subordonnée à la réalisation de ces conditions. Les recettes issues de ces subventions et s'inscrivant dans le cadre de programme de recherche à long terme sont enregistrées en produits selon la méthode du pourcentage d'avancement, à défaut de phases prédéfinies ou d'exigences techniques particulières. Une fois les conditions remplies ou les étapes du projet franchies, ces subventions sont définitivement acquises à la Société.

2.6 Frais de recherche et développement et crédit d'impôt correspondant

Les frais de recherche et développement composés essentiellement de dépenses de personnel, d'achats de consommables, de travaux et études sous-traités et de charges d'amortissement d'immobilisation sont enregistrés en charges de l'exercice au cours duquel ils sont engagés.

Ces frais ouvrent droit en France, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt enregistré à la clôture de l'exercice. Lorsqu'il n'a pu être utilisé pour compenser un impôt dû, le crédit d'impôt fait l'objet d'un remboursement dans la quatrième année suivant sa constatation. A compter de l'exercice 2008, le crédit d'impôt recherche est fonction uniquement du volume des frais de recherche et développement. De plus, l'état offre la possibilité de demander le remboursement anticipé de ces crédits. Le montant du crédit d'impôt recherche comptabilisé en produits d'impôts au titre de l'exercice 2008 s'élève à K€ 2.086 contre K€ 677 au titre de l'exercice 2007.

2.7 Immobilisations incorporelles

Elles sont composées :

- des coûts de dessin de puces (Design fees), amortis selon le mode linéaire sur une durée de 3 ans,
- de logiciels, amortis selon le mode linéaire sur des durées variant de 1 à 3 ans,
- de licences, de brevets acquis et de marques, amortis selon le mode linéaire sur des durées respectives de 3 ans et 5 ans.

Les brevets et les technologies acquises à travers des accords de licence sont inscrits à l'actif du bilan lorsque la Société démontre l'utilisation future qui pourra être faite de la technologie, soit au travers de projets de développement réalisés en interne, soit au travers de la gestion de son portefeuille de brevets. Les brevets acquis et les accords de licences sont amortis selon le mode linéaire sur la durée de vie des actifs, généralement entre trois et cinq ans. Les coûts internes engagés pour développer des brevets comprennent essentiellement des honoraires juridiques. Ces coûts sont inscrits à l'actif du bilan lorsque la Société démontre l'utilisation future qui pourra être faite de la technologie et sont amortis selon le mode linéaire sur la durée de vie des actifs, en général supérieure à cinq ans.

Lors de l'arrêté des comptes, la Société reconsidère systématiquement la valeur nette comptable des immobilisations incorporelles. S'il existe des facteurs internes ou externes montrant que l'un de ces actifs a perdu de la valeur, la Société réalise un test de dépréciation, et calcule la juste valeur de l'actif selon la méthode des flux futurs de trésorerie actualisés. Si la juste valeur ainsi évaluée se révèle inférieure à la valeur nette comptable, la Société comptabilise une dépréciation exceptionnelle égale à la différence entre la valeur nette comptable de l'immobilisation incorporelle et sa juste valeur. Aucune dépréciation exceptionnelle n'a été constatée aux 31 décembre 2008 et 2007.

Les coûts fixes de dessin des puces utilisant la technologie Affymetrix (*Design Fees*), nécessaire pour la fabrication de ces biopuces sont inscrits à l'actif et sont amortis de manière linéaire sur la durée de vie estimée de ces produits (3 ans). Si la commercialisation d'une de ces puces venait à être abandonnée, ces coûts seraient alors sortis des immobilisations incorporelles et amortis de manière exceptionnelle.

2.8 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur prix de revient, constitué de la valeur d'acquisition et des frais accessoires. Les amortissements sont pratiqués sur la durée d'utilité des biens, selon les modalités suivantes :

	<u>Méthode</u>	<u>Durée</u>
Agencements et installations générales	Linéaire	10 ans
Equipement de laboratoire	Linéaire	5 ans
Matériel de bureau	Linéaire	5 ans
Matériel informatique	Linéaire	3 ans

Les biens financés par un contrat de location qui transfère à la Société les risques et avantages liés à la propriété sont comptabilisés dans les immobilisations avec en contrepartie l'inscription d'une dette financière. Ils sont amortis sur la durée de vie du bien lorsque le contrat est assorti d'une option d'achat ou sur la durée résiduelle du contrat. La dotation aux amortissements correspondante est comprise dans les charges d'amortissement.

Une provision pour dépréciation des immobilisations corporelles est enregistrée lorsqu'il apparaît que leurs valeurs nettes comptables deviennent, de façon irréversible, supérieures aux flux futurs de trésorerie actualisés dégagés par leur exploitation. Aucune provision n'a été comptabilisée aux 31 décembre 2008 et 2007.

2.9 Créances clients

Les créances sont comptabilisées à leur valeur historique. Une provision pour dépréciation est constituée lorsque la valeur de réalisation est inférieure à la valeur comptable, sur la base d'une évaluation du risque de non recouvrement des créances clients.

2.10 Disponibilités, équivalents de disponibilités et valeurs mobilières de placement

Les disponibilités et équivalents de disponibilités sont constitués par les liquidités immédiatement disponibles et par les placements à court terme, sans risque en capital, dont l'échéance est généralement inférieure ou égale à trois mois à leur date d'acquisition.

Les valeurs mobilières de placement sont comptabilisées à leur coût d'acquisition ou à leur valeur actuelle si celle-ci est inférieure. Les plus-values de cession sont calculées selon la méthode du premier entré - premier sorti.

2.11 Provisions pour risques et charges et engagements de retraite

Des provisions sont comptabilisées pour les risques et charges nettement précisés quant à leur objet et dont l'échéance ou le montant ne peuvent être fixés de façon précise, lorsqu'il existe une obligation vis-à-vis de tiers et qu'il est probable ou certain que cette obligation provoquera une sortie de ressources sans contrepartie au moins équivalente.

Une provision pour indemnités de départ à la retraite a été comptabilisée pour la première fois sur l'exercice 2004 comme un changement de méthode conformément à la recommandation 2003-R01 du CNC (cf note 24).

2.12 Risque de crédit et risque de concentration

La Société opère dans un segment unique, la recherche génétique en vue de développements commerciaux futurs.

Au cours de l'exercice 2008, la Société a généré un chiffre d'affaires total de K€ 4.211. La part du chiffre d'affaires réalisée avec Allergan dans le cadre des accords de Recherche et Développement s'est élevée à K€ 3.706 soit environ 88% du chiffre d'affaires total.

Au cours de l'exercice 2007, la Société a généré un chiffre d'affaires total de K€ 5.337. La part du chiffre d'affaires réalisée avec Allergan s'est élevée à K€4.672 soit environ 88% du chiffre d'affaires total.

2.13 Impôts différés

Les impôts différés sont calculés selon la méthode du report variable. Les actifs et passifs d'impôts différés sont déterminés sur la base des différences entre les valeurs comptables et fiscales des actifs et passifs, en retenant le taux d'imposition en vigueur à la clôture de l'exercice et qui seront applicables à la date de renversement des différences. Les impôts différés actifs nets appréciés par juridiction fiscale sont provisionnés lorsque leur recouvrabilité est incertaine.

2.14 Résultat net par action

Le résultat net par action est calculé en divisant le résultat net consolidé par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation sur la période. Les effets dilutifs liés à l'existence de bons de souscription d'actions et d'options de souscription d'actions sont pris en compte dans le calcul du résultat net par action diluée. En cas de perte, aucun résultat net par action diluée n'est calculé.

2.15 Options et bons de souscription d'actions

Les actions émises dans le cadre de l'exercice d'options de souscription d'actions ou de bons de souscription d'actions sont inscrites en augmentation de capital à la date d'exercice et au prix d'exercice des options ou des bons.

2.16 Droit individuel à la formation (DIF)

Les dépenses engagées au titre du DIF constituent une charge de la période et ne donnent donc lieu à aucune provision. Une mention est faite dans l'annexe du volume d'heures à la clôture de l'exercice de la part ouverte des droits avec indication du volume d'heures n'ayant pas fait l'objet de demandes de salariés.

3. ACCORDS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Avec date d'effet au 1er janvier 2003, la Société a conclu un accord de recherche et développement d'une durée de 18 mois avec la société BioMérieux dans le domaine des diagnostics des cancers du sein. Le programme de recherche défini dans cette collaboration consistait en l'identification de clones DATAS sélectionnés pour leurs caractéristiques prédictives de la pathologie. Les travaux de R&D réalisés par ExonHit ont été finalisés au 30 juin 2004. Certaines clauses du contrat ont survécu à sa fin, notamment en ce qui concerne les paiements de jalons de succès. En octobre 2005, la Société a conclu un nouvel accord de recherche et développement d'une durée de six ans avec la société BioMérieux S.A. dans le domaine des diagnostics sanguins et tissulaires des cancers, incluant, outre le cancer du sein, d'autres formes de cancer. En novembre 2005, la société bioMérieux S.A. est devenue actionnaire de la Société à hauteur de 6% de son capital (cf Note 10.1) Les programmes de recherche définis dans cette nouvelle collaboration consistent en l'identification de clones DATAS qui seront sélectionnés pour leurs caractéristiques prédictives des pathologies étudiées. En compensation des efforts de recherche réalisés par la Société, bioMérieux réalise des paiements de recherche et développement par projet diagnostics et le programme porte sur un minimum de cinq projets diagnostics.

En décembre 2007, ExonHit et bioMérieux ont signé un avenant à cet accord. Cet avenant permet à ExonHit de pouvoir exploiter les résultats issus des projets développés en commun afin de servir l'industrie pharmaceutique et d'initier ses propres projets dans le domaine du cancer, projets sur lesquels bioMérieux aura une option pendant une durée limitée. Dans le même temps, les deux projets non initiés deviennent optionnels pour bioMérieux.

Les revenus avaient été initialement comptabilisés dans le cadre d'un accord pluri-projets ("multiple deliverables arrangement") attribuant la même valeur à chacun des projets initiés. La signature de cet avenant rendant les 2 derniers projets optionnels, la politique de reconnaissance des revenus a été modifiée. Ce changement est effectué de manière prospective car il s'agit d'un changement d'estimation. Ainsi, le revenu issu du projet en cours (cancer de la prostate) sera reconnu sur la durée résiduelle des travaux à réaliser par ExonHit pour un montant moindre que les revenus initialement reconnus sur le projet précédent (cancer du colon). Cette reconnaissance des revenus n'a aucun impact sur les paiements reçus. Les délais supplémentaires nécessaires pour la finalisation du projet ont conduit à changer l'estimation de la linéarisation des revenus afin de les étaler jusqu'en juin 2009.

En décembre 2002, la Société et le groupe pharmaceutique spécialisé Allergan ont signé un accord de collaboration dans les domaines de la douleur, de l'ophtalmologie et des maladies neurodégénératives pour une durée initiale de trois ans. Dans le cadre de cette collaboration, la Société utilise sa technologie DATAS pour identifier les ARN alternativement épissés, teste les séries de clones ainsi identifiés avec des acides nucléiques et conduit des analyses bioinformatiques sur les résultats obtenus. Les échantillons utilisés par cette collaboration proviennent des banques des deux parties ainsi que de collaborateurs extérieurs. La Société et Allergan conduisent des travaux de validation de cibles et choisissent ensemble quelles sont les cibles les plus prometteuses à faire progresser vers l'étape suivante de chimie. Chaque partie utilise ses ressources en chimie afin d'identifier les molécules les plus prometteuses sur lesquelles elles pratiquent des tests pré-cliniques. Allergan et la Société ont l'option de développer et co-commercialiser les fruits de ces recherches. Pendant la durée de cet accord, Allergan a réalisé de façon irrévocable des paiements trimestriels afin de financer l'effort de recherche de la Société. Les paiements d'Allergan dans le cadre de ce contrat sont réalisés en dollar US. Les paiements trimestriels de R&D ont été reconnus en chiffre d'affaires de manière linéaire sur le trimestre au cours duquel l'effort de R&D correspondant a été effectué.

L'accord de décembre 2002 a été amendé le 14 mars 2005 par un avenant numéro 1 au contrat initial. Les deux sociétés ont décidé par cet avenant de préciser certaines clauses du contrat initial et de proroger la collaboration jusqu'en décembre 2007. A la signature de cet avenant, Allergan a réalisé un paiement irrévocable de K\$ 2.000 qui a été reconnu sur la durée résiduelle du contrat.

Cet accord a de nouveau été amendé en date du 30 juin 2006 par un avenant numéro 2 au contrat initial. Les deux sociétés ont décidé par cet avenant d'élargir le champ d'application en incluant toutes les maladies neurodégénératives, de le proroger jusqu'en décembre 2009 et d'augmenter les paiements réalisés par Allergan à ExonHit dans le cadre de cet accord. A la signature de cet avenant Allergan a réalisé un paiement irrévocable de K\$ 600 qui a été reconnu sur la durée résiduelle du contrat.

Ces deux avenants ont été incorporés dans un nouveau contrat signé par les deux parties en décembre 2007, contrat qui en sus, précise certaines clauses. La clause de rupture anticipée du contrat au bénéfice d'Allergan en cas de départ des fondateurs a été amendée afin de permettre la poursuite du contrat via un accord de consultant entre la Société et les fondateurs en cas de départ de ces derniers de la société. Par ailleurs, une option de renouvellement automatique du contrat a été ajoutée qui, si déclenchée par Allergan, entraînera un paiement irrévocable en faveur de la Société. La signature de ce nouveau contrat n'a aucune conséquence sur la reconnaissance des revenus telle que décrite ci-dessus.

Ce nouveau contrat a été amendé en date du 23 décembre 2008 par un avenant numéro 1. Les deux sociétés ont décidé par cet avenant d'élargir le champ d'application en incluant les épitopes pour les applications en ophtalmologie et de le proroger jusqu'en décembre 2011. Les paiements de R&D réalisés par Allergan à ExonHit dans le cadre de cet avenant ont été augmentés et certains autres termes du contrat ont été revus. Ce nouvel amendement a conduit à changer l'estimation de la linéarisation des revenus afin de les étaler jusqu'en décembre 2011.

4. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles comprennent :

(en milliers d'Euros)

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	31/12/2007	Augmentations	Diminutions	CTA	31/12/2008
Logiciels, licences, brevets	752	375	71	19	1.074
Autres immobilisations incorporelles					
Immobilisations incorporelles en cours		292			292
TOTAL VALEUR BRUTE	752	667	71	19	1.366

AMORTISSEMENTS	31/12/2007	Dotations	Reprises	CTA	31/12/2008
Logiciels, licences, brevets	671	205	71	5	811
Autres immobilisations incorporelles					
Immobilisations incorporelles en cours					
TOTAL AMORTISSEMENTS	671	205	71	5	811

TOTAL VALEUR NETTE	81	462		13	556
---------------------------	-----------	------------	--	-----------	------------

(CTA : variation de change)

Les charges d'amortissement se sont élevées à respectivement K€ 131 et K€ 70 pour les exercices clos ds 31 décembre 2008 et 2007, et sont principalement présentées sur la ligne Dépenses de Recherche et Développement au compte de résultats.

En 2008, les acquisitions correspondent principalement à des logiciels, des licences et au dessin des biopuces produites sur la plate-forme Affymetrix. La commercialisation d'une de ces puces venant à être abandonnée, un changement d'estimation a du être effectué. Les coûts ont donc été sortis des immobilisations incorporelles et amortis de manière exceptionnelle (K€ 71).

Les immobilisations incorporelles en cours au 31 décembre 2008 sont constituées des frais liés à l'émission de Bons de Souscription d'Actions réalisée fin décembre 2008.

5. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les variations des immobilisations corporelles (valeur brute et amortissements) s'analysent comme suit :

(en milliers d'Euro)						
IMMOBILISATIONS :	31/12/2007	Augmentations	Diminutions	Transferts	Variations de change	31/12/2008
Equipements de laboratoire.....	3.284	354	(95)	(105)	35	3.473
Installations et agencements.....	2.479	593			60	3.132
Matériel de bureau et informatique.....	940	111	(247)	(29)	10	785
Total valeur brute	6.704	1.058	(342)	(134)	106	7.388
AMORTISSEMENTS :	31/12/2007	Dotations	Reprises	Transferts	Variations de change	31/12/2008
Equipements de laboratoire.....	(2.483)	(263)	31	11	(25)	(2.729)
Installations et agencements.....	(1.540)	(265)	-	-	(35)	(1.841)
Matériel de bureau et informatique.....	(750)	(106)	247	18	(6)	(598)
Total amortissements	(4.775)	(634)	278	(29)	(67)	(5.168)
Total valeur nette	1.929	423	(64)	(105)	39	2.220

Pour les exercices clos au 31 décembre 2008 et 2007, les dotations aux amortissements s'élèvent respectivement à K€ 484 et K€ 601, et sont principalement présentés sur la ligne Dépenses de recherche et développement au compte de résultats.

Au 31 décembre 2008, la valeur brute des biens financés par contrats de crédit-bail s'élève à K€ 2.195. La société a acquis un nouveau bien financé à l'aide de contrat de crédit-bail. Au 31 décembre 2008, les amortissements cumulés correspondants s'élèvent à K€ 1.861.

6. AUTRES ACTIFS A LONG TERME

Les autres actifs à long terme correspondent essentiellement aux dépôts de garantie et comprennent notamment une lettre de crédit donnée par ExonHit Therapeutics Inc en garantie de ses loyers immobiliers à hauteur de K€ 171 au 31 décembre 2008.

7. STOCKS

Les stocks sont composés de différents modèles de lames pour un montant de K€ 177.

8. CLIENTS ET COMPTES RATTACHES

Les créances clients et comptes rattachés ont une échéance inférieure à un an. Au 31 décembre 2008, elles s'élèvent à K€ 1.057, étant constituées principalement de créances vis-à-vis de la société Allergan (K€ 995).

9. AUTRES CREANCES A COURT TERME

Les autres créances à court terme comprennent:

(en milliers d'Euros)	31 décembre	
	2008	2007
Créances de TVA.....	473	479
Crédit d'impôt recherche (part à court terme).....	3.503	378
Charges constatées d'avance et autres créances à court terme.....	543	501
Total autres créances à court terme.....	4.519	1.358

La Loi de Finances Rectificative pour 2008 a instauré un remboursement accéléré des Crédits Impôts Recherche antérieurs à 2009. Les demandes de remboursement ont donc été effectuées pour les années 2006 à 2008. La totalité de ces crédits est donc inscrite en autres créances à court terme.

10. DISPONIBILITES ET VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

Les disponibilités et valeurs mobilières de placement se détaillent comme suit:

(en milliers d'Euros)	31 décembre	
	2008	2007
Disponibilités.....	5.646	6.403
Valeurs mobilières de placement.....	15.403	24.938
Disponibilités et valeurs mobilières de placement.....	21.049	31.342

Au 31 décembre 2008, les valeurs mobilières de placement étaient principalement composées de :

- SICAV de trésorerie pour un montant de 10.403 K€
- de certificats de dépôt négociables pour un montant de 5.000 K€.

Les plus-values nettes réalisées sur les cessions de valeurs mobilières de placement s'élèvent à K€ 535 en 2008 contre K€ 547 en 2007.

11. CAPITAUX PROPRES

11.1 Généralités

Au 31 décembre 2008, le capital social est composé de 26.877.950 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,016 €, toutes de même catégorie, dont 207.916 nouvelles actions réémises au cours de l'exercice 2008.

Au cours de l'exercice 2008, 117.400 actions attribuées gratuitement en mars et décembre 2006 ont été définitivement acquises et émises.

Au cours de l'exercice 2008, des options de souscription d'actions et des bons de souscription d'actions donnant droit à respectivement 25.000 et 65.516 actions ont été exercés.

Mouvements de capital

Le 17 novembre 2005, la Société a procédé à son introduction en bourse sur le marché Alternext d'Euronext Paris par l'émission de 1.150.000 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de € 0,016 au prix de € 2,89. Cette émission s'est traduite par une augmentation du capital social de K€ 18 assortie d'une prime d'émission brute de K€ 3.305. Les frais inhérents à cette augmentation de capital ont été imputés à hauteur de K€ 1.030 sur la prime d'émission. La Société a également procédé à l'émission de 1.384.083 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de € 0,016 au prix de € 2,89 dans le cadre d'une augmentation de capital réservée à bioMérieux S.A. Cette émission s'est traduite par une augmentation du capital social de K€ 22 assortie d'une prime d'émission de K€ 3.978.

Le 23 novembre 2005, la Société a procédé à l'émission de 18.512 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de € 0,016 au prix de € 2,31 dans le cadre d'une augmentation de capital réservée aux salariés de la Société. Cette émission s'est traduite par une augmentation du capital social de K€ 0,3 assortie d'une prime d'émission de K€ 42.

Le 7 décembre 2005, la Société a procédé à l'émission de 172.500 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de € 0,016 suite à l'exercice de la totalité de l'option de sur-allocation consentie à la Société Générale. Cette émission s'est traduite par une augmentation du capital social de K€ 3 assortie d'une prime d'émission de K€ 496.

Le 30 décembre 2005, la Société a procédé à l'émission de 1.041.848 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de € 0,016 par conversion des OCABSA. Cette émission s'est traduite par une augmentation du capital social de K€ 17 assortie d'une prime d'émission de K€ 2.994.

Les 26 février 2007 et 31 mai 2007, la Société a procédé à l'émission de respectivement 400.000 et 400.000 actions d'une valeur nominale de € 0,016 lors du premier et deuxième tirage sur sa ligne Pacéo au bénéfice de la Société Générale. Ces émissions se sont traduites par des augmentations de capital social de K€ 6 assortie d'une prime d'émission nette des frais de K€ 2.814 pour le premier tirage et de K€ 6 assortie d'une prime d'émission nette des frais de K€ 3.268 pour le deuxième tirage.

Le 22 novembre 2007, la Société a procédé à l'émission gratuite de 226.400 actions d'une valeur nominale de € 0,016 conformément aux attributions du 17 novembre 2005 et aux autorisations de l'Assemblée Générale du 9 septembre 2005.

Options de souscription d'actions

D'autre part, des options de souscriptions d'actions donnant droit à 24.000 actions ont été exercées au cours de l'exercice 2005.

Des options de souscriptions d'actions donnant droit à 445.140 actions ont été exercées au cours de l'exercice 2006 et des bons de souscriptions d'actions donnant droit à 396.407 actions ont été exercées au cours de cet exercice.

Des options de souscriptions d'actions donnant droit à 188.135 actions ont été exercées au cours de l'exercice 2007 et des bons de souscriptions d'actions donnant droit à 1.574.989 actions ont été exercées au cours de cet exercice.

Bons de souscription d'actions

- BSA E et E3

Le 23 novembre 2005, la Société a émis 1.595.740 BSA («BSA E») donnant droit de souscrire 1.595.740 actions nouvelles ordinaires de la Société, chaque bon donnant droit de souscrire une action nouvelle d'une valeur nominale unitaire de 0,016 Euro à 2,89 Euro à un prix de 0,01 Euro par bon. Les bénéficiaires avaient jusqu'au 31 janvier 2006 pour souscrire ces nouveaux BSA exerçables jusqu'au 29 novembre 2008. Au 31 décembre 2005, 1.209.072 BSA ont été souscrits par les bénéficiaires. Au cours du mois de janvier 2006, les 386 668 BSA restants ont été souscrits par les bénéficiaires.

Le 30 décembre 2005, la Société a émis 1.041.848 BSA («BSA E3») donnant droit de souscrire 208.369 actions nouvelles ordinaires de la Société, cinq BSA E3 donnant le droit de souscrire une action nouvelle d'une valeur nominale de 0,016 Euro à 2,89 Euro.

Au cours de l'exercice 2008, 40.000 BSA E ont été exercés, donnant droit à 40.000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,016 Euro, au prix de souscription de 2,89 Euros.

Au cours de l'exercice 2008, 127.580 BSA E3 ont été exercés, donnant droit à 25.516 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,016 Euro, au prix de souscription de 2,89 Euros.

Les BSAE et E3 qui n'ont pas été exercés, sont devenus caducs.

- BSA06

Le 26 juin 2006, la Société avait procédé à l'émission gratuite de 23.651.018 BSA (« BSA06 ») à tous les actionnaires de la Société au 23 juin 2006, donnant droit de souscrire 2.365.101 actions nouvelles de la Société d'une valeur nominale de 0,016 Euro, au prix de souscription de 7,80 Euros par action jusqu'au 19 janvier 2007. Les frais inhérents à cette émission de BSA ont été imputés à hauteur de K€ 311 sur la prime d'émission.

Au cours de l'exercice 2006, 15.420 BSA06 avaient été exercés, donnant droit à 1.542 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,016 Euro, au prix de souscription de 7,80 Euros par action. Au cours du premier semestre 2007, 4.082.730 BSA06 supplémentaires ont été exercés donnant droit à 408.273 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,016 Euro, au prix de souscription de 7,80 Euros par action. Les BSA06 qui n'ont pas été exercés, sont devenus caducs.

- BSA08

Le 24 décembre 2008, la Société a procédé à l'émission gratuite de 26.877.950 BSA (« BSA08 ») à tous les actionnaires de la Société au 23 décembre 2008, donnant droit à souscrire 2.687.795 actions nouvelles de la Société d'une valeur nominale de 0,016 Euro, au prix de souscription de 3,50 Euros par action jusqu'au 30 juin 2009. Les frais inhérents à cette émission de BSA ont été immobilisés en actifs incorporels à hauteur de 292 K€.

Une synthèse des mouvements sur les bons de souscription d'action est présentée ci-dessous :

	Nombre d'actions correspondant aux bons de souscription d'action attribués	Prix moyen d'exercice par action (€)
Solde au 31 décembre 2006	3.772.804	5,97
Emis et souscrits		
Exercées	(1.574.989)	4,17
Annulées	(1.941.409)	
Solde au 31 décembre 2007	256.406	2.89
Emis et souscrits	2.687.795	3.50
Exercées	(65.516)	2.89
Annulées	(190.890)	2.89
Solde au 31 décembre 2008	2.687.795	3.50

En cas d'exercice de la totalité de ces bons, la Société devrait émettre 2.687.795 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,016 Euro. L'augmentation de capital social et de prime d'émission brute qui en résulterait serait de 43K€ et de 9.364 K€, respectivement.

11.2 Droits préférentiels de souscription

Les actionnaires existant bénéficient d'un droit préférentiel de souscription d'actions nouvelles de la Société en cas d'augmentation de capital en numéraire. Les actionnaires peuvent, dans certaines circonstances, renoncer à leur droit préférentiel de souscription au cours d'une assemblée générale extraordinaire. En cas d'offre d'actions par la Société, les droits préférentiels de souscription sont cessibles durant la période de souscription.

11.3 Attribution gratuite d'actions

En mars 2006 et en décembre 2006, la Société a procédé à des attributions gratuites d'actions à certains salariés et mandataires sociaux de la Société pour un nombre total de 176.900 et 123.000, respectivement. Outre les périodes d'acquisition de 2 ans et de conservation de 2 ans, l'acquisition de ces actions est conditionnée à l'atteinte d'objectifs de performance propres à chacun des bénéficiaires.

En mars, mai et juillet 2008, la Société a procédé à des attributions gratuites d'actions à certains salariés et mandataires sociaux de la Société pour un nombre total de 164.450. Outre les périodes d'acquisition de 2 ans et de conservation de 2 ans, l'acquisition de ces actions est conditionnée à l'atteinte d'objectifs de performance propres à chacun des bénéficiaires.

	Nombre d'actions
Solde au 31 décembre 2006	467.400
Attribuées	48.300
Emises	(226.400)
Annulées	(20.000)
Solde au 31 décembre 2007	269.300
Attribuées	164.450
Emises	(117.400)
Annulées	(113.600)
Solde au 31 décembre 2008	(202,750)

11.4 Options de souscription d'actions

En mars 2006, la société a procédé à l'attribution de 5.298 options de souscriptions d'actions donnant droit à souscrire 5.298 actions nouvelles de la Société d'une valeur nominale de 0,016 Euro, au prix de souscription de 6,11 Euros par action.

En mars 2007, , la société a procédé à l'attribution de 78.792 options de souscriptions d'actions donnant droit à souscrire 78.792 actions nouvelles de la Société d'une valeur nominale de 0,016 Euro, au prix de souscription de 7,78 Euros par action.

En décembre 2007, la société a procédé à l'attribution de 12.000 options de souscriptions d'actions donnant droit à souscrire 12.000 actions nouvelles de la Société d'une valeur nominale de 0,016 Euro, au prix de souscription de 5,04 Euros par action.

En mars, mai et juillet 2008, la société a procédé à l'attribution de 142.890 options de souscriptions d'actions donnant droit à souscrire 142.890 actions nouvelles de la Société d'une valeur nominale de 0,016 Euro, au prix de souscription de 3,15 Euros par action en mars, 4,87 par action en mai et juillet 2008.

Une synthèse des attributions d'options de souscription d'action est présentée ci-dessous:

	Nombre d'actions correspondant aux options de souscription d'action attribuées	Prix moyen d'exercice par action (€)
Solde au 31 décembre 2006	1.038.784	3,44
Attribuées	90.792	7,42
Exercées	(188.135)	
Annulées	(11.502)	8,46
Solde au 31 décembre 2007	929.939	3,98
Attribuées	142.890	3,91
Exercées	(25.000)	3,75
Annulées	-	
Solde au 31 décembre 2008	1.047.829	3,97

Au 31 décembre 2008, la durée moyenne résiduelle de vie des options est de 4,72 années. En cas d'exercice de la totalité des options, la Société devrait émettre 1.047.829 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,016 Euro. Les augmentations de capital et de prime d'émission qui résulteraient de l'exercice de la totalité de ces options seraient de 17 K€ et de 4.147 K€ respectivement.

Au 31 décembre 2008, des options de souscription d'actions permettant la souscription de 839.313 actions étaient exerçables. Cependant, les détenteurs d'options fiscalement domiciliés en France doivent respecter le délai d'indisponibilité fiscale pour ce qui est de la vente des actions issues de l'exercice de leurs options de souscription d'actions et ne peuvent vendre ces actions qu'à compter du quatrième anniversaire de l'attribution des options.

12. FONDS NON REMBOURSABLES ET ASSIMILES

Le 8 novembre 2006, la Société a émis un emprunt obligataire d'un montant de K€ 13.522 représenté par 2.080.335 obligations de € 6,50 de valeur nominale, convertibles en actions. Les principaux termes de cet emprunt sont les suivants :

- Durée : 5 ans
- Intérêt annuel : 3,50%
- Amortissement normal : 8 novembre 2011 par remboursement au prix de 7,75 Euros par obligation

Cet emprunt est classé au passif du bilan en Fonds non remboursables et assimilés. Les intérêts dus au 31 décembre 2008 s'élèvent à 71 K€ contre 71 K€ pour l'année 2007. Les intérêts générés et les intérêts payés sur l'exercice 2008 s'élèvent tous deux à 474 K€. Par ailleurs, aucune provision de la prime de remboursement n'a été enregistrée compte tenu des étapes clés de développement que la Société entend franchir dans les prochains mois et la forte volatilité du cours du sous-jacent rendant incertain son remboursement en numéraire.

13. PROVISION POUR RISQUES ET CHARGES ET ENGAGEMENTS DE RETRAITE

Les mouvements ayant affecté la provision pour risques et charges sont résumés dans le tableau suivant :

(en milliers d'Euros)	Solde au 1 ^{er} janvier 2008	Dotation de l'exercice 2008	Reprise de l'exercice 2008 (provision utilisée)	Reprise (provision non utilisée)	Changement de méthode	Solde au 31 décembre 2008
Provision pour retraite (a)	157			56		101
Autre provision pour risques (b)	0	296				296
Provision pour charges (c)	0	46				46
Provision pour litiges sociaux	0					0
Total des provisions	157	342		56		443

Impact (net des charges encourues) :

Résultat d'exploitation		342		56		
-------------------------	--	-----	--	----	--	--

(a) Conformément aux dispositions de la loi française, la Société verse des contributions à des organismes au titre des engagements de retraite de ses salariés en France.

La législation française prévoit également le versement aux salariés d'une indemnité de départ en retraite déterminée en fonction d'un nombre d'années de service et de la rémunération au moment du départ.

Les droits sont uniquement acquis aux salariés présents dans l'entreprise à l'âge de la retraite.

Une évaluation actuarielle des engagements de la société française a été effectuée pour la première fois au 1^{er} janvier 2004. Le calcul intègre les hypothèses de probabilité de maintien de personnel dans le groupe, d'évolutions salariales (entre 2 et 4% pour le personnel cadre et entre 3 et 5% pour le personnel non cadre) ainsi qu'une hypothèse de départ à la retraite à l'initiative des salariés à 61 ans pour le personnel non cadre et à 65 ans pour le personnel cadre. Le taux d'actualisation retenu est de 4,5% pour l'année 2004, 4% pour les années 2005 et 2006 et 4,25% pour l'année 2007. Les engagements relatifs au personnel français ont été calculés au 1^{er} janvier 2004 et aux 31 décembre 2004 et 2005 en prenant en considération les dispositions de la loi sur les retraites du 21 août 2003 et ont été provisionnés pour la première fois dans les comptes de l'exercice 2004. Conformément à la recommandation n°2003-R01 du CNC, la comptabilisation de la provision pour indemnités de départ à la retraite dans les comptes de l'exercice 2004 a été traitée comme un changement de méthode et la provision a été imputée sur les capitaux propres pour la partie correspondant au montant de la provision calculée au 1^{er} janvier 2004 (soit K€ 84) et en charge pour K€ 29 sur l'exercice 2004 pour la partie imputable à cette période. Le montant des engagements de retraite s'élève à K€ 10 au 31 décembre 2006. Sur 2008, la diminution de l'engagement provient essentiellement du départ de 3 cadres. Par ailleurs, les Lois de Financement de la Sécurité Sociales 2008 et 2009 sanctionnent puis interdisent la mise à la retraite à 65 ans. Ainsi, l'hypothèse de modalité de départ à la retraite pour les salariés cadres a été modifiée et une hypothèse de départ volontaire a été retenue (avec donc application des charges sociales pour l'ensemble de la population). Une reprise de 56 K€ a donc été comptabilisée sur l'exercice 2008.

(b) Une provision pour risques de 296 K€ a été constituée sur la base du principe de prudence pour couvrir la totalité des coûts résultant de l'interruption du bail des bureaux de Paris 17^{ème}.

(c) Une provision pour charges de 46 K€ a été constituée pour effectuer des travaux de remise en état des bureaux de Paris 17^e.

ExonHit Therapeutics Inc propose un plan 401(k) aux salariés américains. Les salariés ont la possibilité de participer à ce plan après trois mois d'ancienneté. Les participants peuvent verser jusqu'à 12 % de leur rémunération annuelle dans la limite d'un montant annuel maximal fixé par l'Internal Revenue Service. Pour l'exercice 2008, ce plafond a été fixé à KUSD 15,5. L'abondement de la société est limité à KUSD 3,4 par an et par personne : la contribution de la société est de 100% pour les trois premiers % versés par le salarié, puis de 50% pour les deux % suivants. L'abondement net versé au plan par la filiale américaine s'élève à KUSD 60 et KUSD 41 au cours des exercices 2008 et 2007 respectivement.

14. ENGAGEMENTS DE CREDIT BAIL

Au cours de l'exercice 2008, un nouveau contrat de crédit-bail a été signé. Les redevances minimales futures au titre des contrats de crédit-bail capitalisés au 31 décembre 2008 de chaque année s'analysent comme suit :

(en milliers d'Euro)	
2009	124
2010 et au delà	210
Total des redevances minimales hors intérêts...	334
<i>Intérêts 2009.....</i>	<i>10</i>
<i>Intérêts 2010 et au-delà.....</i>	<i>8</i>
Valeur actuelle des redevances nettes minimales	327
Dont : Part à court terme	124
Part à long terme	203

15. DETTES FINANCIERES A LONG TERME (PART A MOINS D'UN AN)

(en milliers d'Euros)	31 décembre	
	2008	2007
Avances remboursables ANVAR (a).....	848	848
Emprunts bancaires (b)	-	-
Intérêts sur emprunt d'obligations convertibles	71	71
Total	920	920
Dont part à court terme	920	920
Part à long terme.....	0	0

L'intégralité des dettes financières est libellée en Euros.

Les échéances des paiements de la dette financière sont comme suit :

(en milliers d'Euros)	
2009.....	920
TOTAL	920

(a) La Société a reçu des avances remboursables de l'Anvar, organisme public accordant des financements aux entreprises françaises de recherche et développement sur deux projets distincts. Le remboursement de ces avances, qui ne portent pas intérêt, est conditionné par le succès commercial et technique des projets de recherche auxquels elles se rapportent. En décembre 2002, la Société a demandé à l'ANVAR de constater l'échec commercial du premier projet financé. En juin 2004, la Société a également demandé à l'ANVAR de se prononcer sur la réorientation du deuxième projet financé. Au 31 décembre 2008, après une étude approfondie des dossiers par l'Anvar en fin d'année 2007 et des compléments de données fournis fin 2008, la Société est toujours en attente d'une réponse.

(b) Les intérêts sur l'emprunt d'obligations convertibles de 13.522 K€ (voir § 12) émis le 08/11/06 aux taux de 3,50% s'élèvent à 71 K€ au 31 décembre 2008.

16. INSTRUMENTS FINANCIERS

Au 31 décembre 2008, la valeur comptable des instruments financiers tels que les disponibilités et équivalents de disponibilités, les créances clients, les dettes fournisseurs et comptes rattachés, les autres créances et la part à moins d'un an des dettes à long terme et des obligations de crédit-bail n'ont pas donné lieu à des provisions conformément au paragraphe 2.10 des principes comptables.

Au 31 décembre 2008, il n'y a plus de dettes financières à long terme. La valeur de marché de la dette à long terme avait été estimée en utilisant la valeur actualisée des cash-flows futurs pour les instruments non cotés en utilisant les taux accordés à la Société pour les instruments possédant des conditions et des échéances similaires.

17. FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHES

Les dettes fournisseurs et comptes rattachés s'analysent comme suit :

(en milliers d'Euro)	31 décembre	
	2008	2007
Fournisseurs.....	910	545
Fournisseurs, Factures non Parvenues (FNP)..... (dépenses de sous-traitance R&D, honoraires...)	1.126	551
Fournisseurs d'immobilisations.....	2	
Fournisseurs d'immobilisations, FNP.....	34	
Dettes Fournisseurs et comptes rattachés.....	2.070	1.096

18. DETTES FISCALES ET SOCIALES

Les dettes fiscales et sociales ont une échéance inférieure à un an et s'analysent comme suit :

(en milliers d'Euro)	31 décembre	
	2008	2007
Personnel, rémunération dues et congés payés.....	373	355
Primes.....	581	656
Organismes sociaux.....	364	357
Dettes fiscales.....	107	199
Dettes fiscales et sociales.....	1.425	1.566

19. PRODUITS CONSTATES D'AVANCE

Les produits constatés d'avance correspondent principalement aux travaux de recherche et développement facturés aux sociétés Allergan et bioMérieux avant le 31 décembre 2008 et devant être réalisés au cours des exercices 2009, 2010 et 2011. Au 31 décembre 2008, le montant de ces produits constatés d'avance à court terme s'élève à K€ 1.150 (dont K€ 1.044 contre K€ 1.108 au 31 décembre 2007 relatifs à Allergan).

Au 31 décembre 2008, les produits constatés d'avance sont composés également de l'avance réalisée par Allergan lors de la signature des avenants n°1 et n°2 au contrat de collaboration datés de mars 2005 et juin 2006, respectivement et dont la durée d'étalement a été prolongée jusqu'en décembre 2011, lors d'un avenant au contrat modifié. Les revenus relatifs à ces paiements irrévocables sont à reconnaître sur la durée résiduelle du contrat (cf Note 3). Au 31 décembre 2008, le montant de ces avances s'élève à K€ 365 dont K€ 122 à moins d'un an.

20. INFORMATION SECTORIELLE ET GEOGRAPHIQUE

La Société et sa filiale opèrent dans un seul secteur d'activité, les activités de recherche et développement dans le domaine de la génétique.

Le tableau ci-dessous présente l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel et du total des actifs par zone géographique pour l'exercice clos au 31 décembre 2008 :

(en milliers d'Euro)	31 décembre 2008				
	France	Europe	Autre	U.S.A.	Total
Produits de recherche et développement.....	312	-	48	3.850	4.211
Perte d'exploitation.....	(8.091)			(3.303)	(11.394)
Total des actifs.....	26.198			3.647	29.844

Le tableau ci-dessous présente l'analyse du chiffre d'affaires, du résultat opérationnel et du total des actifs par zone géographique pour l'exercice clos au 31 décembre 2007 :

(en milliers d'Euro)	31 décembre 2007				
	France	Europe	Autre	U.S.A.	Total
Produits de recherche et développement.....	386	11		4.940	5.337
Perte d'exploitation.....	(5.071)			(2.713)	(7.784)
Total des actifs.....	36.049			1.540	37.589

La ventilation du chiffre d'affaires a été effectuée en fonction de la localisation géographique des clients.

21. EFFECTIFS

L'effectif moyen de la Société sur les exercices 2008 et 2007 s'élève à 67 et 64 personnes respectivement. La Société employait au 31 décembre 2008, 70 personnes dont 21 dans sa filiale américaine ExonHit Therapeutics Inc.

Pour les exercices 2008 et 2007, les charges de personnel se sont élevées à K€ 6.809 et K€ 6.165, respectivement.

22. CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS

(en milliers d'Euros)	Exercice	
	2008	2007
Autres intérêts et produits assimilés.....	490	689
Produits nets sur cession de valeurs mobilières de placement....	399	574
Produits financiers.....	889	1.263
Intérêts et charges assimilées (a).....	(486)	(758)
Charges nettes sur cession de valeurs mobilières de placement...	(39)	(26)
Charges financières.....	(525)	(784)
CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS.....	364	479

- (a) le montant des intérêts comptabilisés en charges financières au titre des emprunts obligataires convertibles s'est élevé à K€ 474 sur l'exercice 2007 (OC) et K€ 474 sur l'exercice 2008 (OC).
Le montant des intérêts financiers sur l'emprunt obligataire convertible comptabilisés sur l'exercice 2008 s'élève à K€ 71.

23. IMPOTS SUR LES SOCIETES

L'écart entre l'impôt sur les sociétés calculé selon le taux en vigueur en France (34,43% en 2008 et en 2007) et le montant d'impôt au compte de résultat s'analyse comme suit :

(en milliers d'Euro)	Exercice	
	2008	2007
Produit/(charge) d'impôt théorique au taux légal d'imposition.....	3.792	2.760
Incidence des crédits d'impôt recherche.....	2.089	675
Impact de la non activation des déficits fiscaux reportables et autres différences	(3.058)	(3.166)
Différences permanentes.....	(734)	406
Produit/(charge) d'impôt effectif	2.089	675

L'impôt différé actif et passif de la Société est principalement composé des éléments suivants :

(en milliers d'Euro)	Exercice	
	2008	2007
Impôts différés actifs :		
Déficits fiscaux reportables.....	24.454	21 396
Autres différences temporaires.....	(39)	(405)
Impôts différés actifs, net.....	24.415	20.991
Provision pour dépréciation.....	(24.415)	(20.991)
Impôts différés nets	-	-

Par prudence, la Société a constaté une provision à hauteur de 100% du montant des impôts différés actifs nets.

Au 31 décembre 2008, la Société dispose de déficits reportables en France d'environ K€ 66.156 sans limitation de durée.

Au 31 décembre 2008, la Société dispose de déficits reportables d'environ K€ 4.745 au titre des pertes réalisées par ExonHit Therapeutics, Inc. aux Etats-Unis.

24. HONORAIRES DE COMMISSARIAT AUX COMPTES

Les honoraires concernant les travaux de mission légale des commissaires aux comptes sont les suivants :

(en milliers d'Euros)	Comptes semestriels	Comptes annuels	Comptes consolidés	Total
Ernst & Young	26	20	22	68
Audit & Diagnostic	10	18	9	37
Total	36	38	31	105

Hors frais de déplacement et débours.

Les honoraires d'intervention auprès de la filiale américaine s'élèvent à 45 K€.

Un travail sur les valeurs de marchés des placements s'est chiffré à 10 K€.

Les honoraires concernant le travail sur la vérification du Prospectus AMF s'élèvent à 79 K€.

25. REMUNERATION DES ORGANES D'ADMINISTRATION

Les rémunérations allouées aux membres du Directoire de la Société se sont élevées à K€ 1.193 au cours de l'exercice 2008, contre K€ 929 en 2007. A l'identique de l'exercice 2007, une somme de K€ 60 a été provisionnée dans les comptes 2008 au titre des jetons de présence de l'année 2008 pour les membres du Conseil de Surveillance.

26. DROIT INDIVIDUEL A LA FORMATION

Au titre du droit individuel à la formation, le volume d'heures de la part ouverte mais non consommée des droits est de 3.569 heures au 31 décembre 2008 contre 2.835 heures au 31 décembre 2007. Au cours de l'année 2008, 17 heures ont fait l'objet d'une demande de la part des salariés. Conformément aux principes comptables décrits au paragraphe 2.16, la Société n'a pas constaté de provisions à ce titre dans les comptes au 31 décembre 2008.

27. OBLIGATIONS CONTRACTUELLES ET ENGAGEMENTS HORS BILAN

Une synthèse des obligations contractuelles et des engagements commerciaux de la Société au 31 décembre 2008 est présentée dans les tableaux suivants :

Obligations contractuelles (en milliers d'Euros)	Total	Paiements dus à moins d'un an	Paiements dus de un à cinq ans	Paiements dus à plus de cinq ans
Dettes à long terme (a)	920	920		-
Autres dettes (b)	1.257	457	800	
Obligations en matière de location-financement (c)	376	105	271	-
Contrats de location simple (d)	1.633	625	1.008	-
Obligations d'achat irrévocables				-
Autres obligations à long terme				-
Total	4.186	2.107	2.079	-

Autres engagements commerciaux (en milliers d'Euros)	Total	Engagements à moins d'un an	Engagements de un à cinq ans	Engagements à plus de cinq ans
Lignes de crédit	-	-	-	-
Lettres de crédit	-	-	-	-
Garanties (e)	75		75	-
Obligations de rachat	-	-	-	-
Autres engagements commerciaux	-	-	-	-
Total	75	-	75	-

(a) Cf. note 11.

(b) Il s'agit du contrat de consultant des anciens fondateurs.

(c) Il s'agit des redevances futures à payer au titre des contrats de crédit-bail. Cf note 14.

(d) Il s'agit des obligations de la société en matière de location de longue durée de véhicules et de location immobilière. Les deux baux commerciaux contractés par la Société se sont renouvelés sur l'exercice 2007 pour une durée de trois ans.

(e) Dans le cadre de ses activités courantes, la Société accorde certaines garanties dont la plus significative au 31 décembre 2008 est la suivante :

- 42 SICAV ayant une valeur de K€ 75 au 31 décembre 2008, ont été nanties en faveur de l'organisme bailleur du siège social de la Société sis rue Brunel à Paris;

D'autre part, la Société a signé le 23 octobre 2006 avec la Société Générale un contrat de prise ferme (Pacéo) d'une durée de deux ans. Pendant la durée de ce contrat et sous certaines conditions, la Société peut vendre un maximum de 3 millions d'actions à la Société Générale qui s'est engagée à les acheter. En contrepartie, la Société s'est engagée à compenser la Société Générale pour la partie non utilisée de ce contrat. Ce contrat est arrivé à échéance le 8 novembre 2008.

28. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

ExonHit et bioMérieux ont signé en février 2009 un avenant numéro 2 au contrat du 10 octobre 2005. Cet avenant redéfinit certains plans de recherche et n'a aucune incidence financière sur la situation décrite au paragraphe 3 des présentes annexes.

1.076.923 des 2.080.335 obligations convertibles émises le 8 novembre 2006 à maturité novembre 2011 ont été converties en actions (cf Note 12). Cette conversion se traduira par une augmentation du capital social de 17.231 Euros et de la prime d'émission de 6.982.769 Euros. Dans le même temps, la dette représentée par les obligations convertibles sera ramenée à 6.522.178 Euros (1.003.412 de 6,50 Euros de nominal) contre 13.522.178 Euros au 31 décembre 2008.

20.1.3.6 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2008, sur :

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

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

I. Opinion sur les comptes consolidés

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

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

II. Justification des appréciations

Les estimations comptables concourant à la préparation des états financiers au 31 décembre 2008 ont été réalisées dans un contexte de forte volatilité des marchés et d'une difficulté certaine à appréhender les perspectives économiques. Ces conditions sont décrites dans la note 2 de l'annexe des comptes. C'est dans ce contexte que conformément aux dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce, nous avons procédé à nos propres appréciations que nous portons à votre connaissance :

Les principes, règles et méthodes comptables relatifs aux principales hypothèses et aux méthodes utilisées par la société et décrites dans la note 2 « Principes et méthodes comptables » de l'annexe à la rubrique 2.1 « Règles générales d'établissement et de présentation des comptes » concernent notamment la probabilité de conversion en actions des obligations convertibles. Nous avons apprécié le bien-fondé des données et les hypothèses utilisées par le groupe pour réaliser ces évaluations. Nous avons, sur ces bases, procédé à l'appréciation du caractère raisonnable de ces estimations.

Les principes, règles et méthodes comptables relatifs à la reconnaissance du chiffre d'affaires sont décrits dans la note 2 « Principes et méthodes comptables » de l'annexe à la rubrique 2.5 « Produits d'exploitation ». Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies en annexe.

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 à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

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

Paris et Paris-La Défense, le 9 avril 2009

Les Commissaires aux Comptes

AUDIT ET DIAGNOSTIC

ERNST & YOUNG Audit

Olivier Maurin

Jean-Yves Jégourel

20.2 Date des dernières informations financières

Les dernières informations financières de la Société vérifiées par les contrôleurs légaux sont les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2010 présentés au chapitre 20.1.1 du présent document de référence.

20.3 Politique de distribution des dividendes

La Société n'a procédé à aucune distribution de dividende au cours des trois derniers exercices.

La Société envisage d'affecter tous les fonds disponibles au financement de ses activités et de sa croissance et n'a en conséquence pas l'intention de distribuer de dividendes dans un futur proche.

20.4 Procédures judiciaires et d'arbitrage

Il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la société a connaissance, qui est en suspens ou dont 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 et/ou du groupe.

L'Office Européen des Brevets a notifié le 15 juin 2011 à la Société l'opposition faite par Glaxo Group Limited à l'accord, fin 2010, d'un brevet obtenu par la Société et couvrant, parmi ceux de la famille des pyrazolopyridines, le composé EHT 0202 dans ses applications aux maladies neurodégénératives dont les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. L'EHT 0202 est protégé par d'autres brevets dont la Société est propriétaire et l'opposition ne vise en aucun cas la technologie de l'épissage alternatif qui constitue le cœur de métier de la Société et qui a été utilisée pour trouver des applications de ce composé à des cibles thérapeutiques. La Société considère que la portée de ce brevet étant large, cette procédure administrative - courante dans la vie des brevets - n'aura pas d'impact significatif ni en termes financiers, ni en termes d'activité.

20.5 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Néant.

CHAPITRE 21 – INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

21.1 Capital social

21.1.1 Capital social (article 6 des statuts) et conditions auxquelles les statuts soumettent les modifications du capital et des droits attachés aux actions (article 7 des statuts)

Capital social (article 6 des statuts)

Au 27 juillet 2011, le capital social s'élève à 545.908,75 euros.

Il est divisé en 34.119.297 actions de 0,016 euro chacune, entièrement libérées et toutes de même catégorie.

Modifications du capital et des droits attachés aux actions (article 8 des statuts)

Toute modification du capital ou des droits de vote attachés aux titres qui le composent est soumise aux prescriptions légales, les statuts ne prévoyant pas de dispositions spécifiques.

Capital autorisé mais non émis

Le tableau ci-dessous présente, de façon synthétique, les délégations accordées au Directoire par les assemblées générales extraordinaires des actionnaires de la Société du 23 mai 2008, du 10 mai 2010 et du 18 mai 2011. Il est rappelé que le texte intégral des dites assemblées est disponible sur le site internet de la Société à la rubrique « investisseur » (<http://www.exonhit.com>).

Délégations données au Directoire par l'assemblée générale extraordinaire	Montant nominal maximal de l'augmentation de capital (en euros)	Echéance de la délégation	Utilisation des délégations faites par le Directoire / Nombre d'actions émises	Modalités de détermination du prix
1. Emission d'actions et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (12 ^{ème} résolution de l'AGE du 10 mai 2010)	300.000	10 juillet 2012	Non utilisée	Selon les conditions légales (prix au moins égale à la valeur nominale de l'action à la date d'émission des valeurs mobilières)
2. Emission d'actions et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et par offre au public ou, dans la limite de 20% du capital par an, par placement auprès d'investisseurs qualifiés (13 ^{ème} résolution de l'AGE du 10 mai 2010)	300.000 ⁽¹⁾	10 juillet 2012	Non utilisée	Entre 65 % et 135 % de la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission Dans les conditions légales en cas d'admission sur un marché réglementé
3. Augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription des actionnaires (16 ^{ème} résolution de l'AGE du 10 mai 2010)	15% du montant de l'émission initiale ⁽¹⁾	10 juillet 2012	Non utilisée	Modalités correspondantes à celles des délégations présentées en 1. et 2. ci-dessus selon le cas
4. Augmentation de capital au bénéfice d'une catégorie dénommée d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé (15 ^{ème} résolution de l'AGE du 10 mai 2010)	40.000	10 novembre 2011	463.097 actions (15 juin 2010) 782.718 actions (27 juillet 2011)	Au moins égal à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché Alternext des 20 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximum de 20 %

5.	Attribution d'options de souscription d'actions ou d'achat d'actions de la Société (12 ^{ème} résolution de l'AGE du 23 mai 2008)	280.000 actions	Autorisation rendue caduque par l'AGE du 10 mai 2010	60.000 options (3 juillet 2008) 79.900 options (1er avril 2009) 35.000 options (22 février 2010) 105.000 options (18 mars 2010)	Ne peut être inférieur à 80% de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour où les options seront consenties
	Attribution d'options de souscription d'actions ou d'achat d'actions de la Société (17 ^{ème} résolution de l'AGE du 10 mai 2010)	1.000.000 actions	10 juillet 2013	31.000 options (14 mai 2010) 100.931 options (15 mars 2011) 55.000 options (24 mai 2011)	Ne peut être inférieur à 80% de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour où les options seront consenties
6.	Attribution gratuite d'actions nouvelles ou existantes de la Société (13 ^{ème} résolution de l'AGE du 23 mai 2008)	220.000 actions	Autorisation rendue caduque par l'AGE du 10 mai 2010	40.000 actions (3 juillet 2008) 36.525 actions (1 ^{er} avril 2009) 30.000 actions (22 février 2010) 81.600 actions (18 mars 2010)	Gratuite
	Attribution gratuite d'actions nouvelles ou existantes de la Société (18 ^{ème} résolution de l'AGE du 10 mai 2010)	400.000 actions	10 juillet 2013	3.000 actions (15 mars 2011) 65.000 actions (24 mai 2011)	Gratuite
7.	Attribution de bons de souscription d'actions de la Société (19 ^{ème} résolution de l'AGE du 10 mai 2010)	1.599,36 ⁽¹⁾	Autorisation rendue caduque par l'AGE du 18 mai 2011	90.906 bons (4 février 2011)	Emission à titre gratuit Prix d'exercice ne peut être inférieur à la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour où les bons seront consentis avec une décote maximum de 20%
	Attribution de bons de souscription d'actions de la Société (11 ^{ème} résolution de l'AGE du 18 mai 2011)	2.865,60 ⁽¹⁾	18 novembre 2012	Non utilisée	Emission à titre gratuit Prix d'exercice ne peut être inférieur à la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour où les bons seront consentis avec une décote maximum de 20%
8.	Augmentation de capital au profit des adhérents à un plan d'épargne (12 ^{ème} résolution de l'AGE du 18 mai 2011)	20.000 ⁽¹⁾	18 juillet 2013	Non utilisée	Selon les conditions légales

⁽¹⁾ Ce montant s'impute sur celui de l'émission d'actions et de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

Au 30 juin 2011, la Société détenait 48.374 actions propres et le montant disponible dans le cadre du programme s'élevait à 123.757,48 euros.

Ces actions propres ont été acquises dans le cadre d'un programme de rachat d'actions autorisé par l'assemblée générale ordinaire dans sa huitième résolution du 27 avril 2011 conformément à l'article L. 225-209-1 du Code de commerce.

L'objectif unique de ce programme est d'assurer la liquidité et d'animer le marché des titres de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers.

Aux termes d'une délibération du 13 mai 2009, le Directoire de la Société a décidé de confier à Natixis Securities la mise en œuvre du contrat de liquidité à partir du 19 mai 2009 pendant une période de 12 mois renouvelable par tacite reconduction. Le contrat a été renouvelé par tacite reconduction à deux reprises.

La durée du programme est de 18 mois maximum à compter de l'assemblée générale du 27 avril 2011 et expirant, soit au jour où toute assemblée générale de la Société adopterait un nouveau programme de rachat d'actions soit, à défaut, le 27 octobre 2012. Le pourcentage de rachat maximum autorisé s'élève à 10% du capital. Le prix d'achat unitaire maximum est de 6 Euros, soit un montant théorique maximum consacré au programme de rachat sur la base du pourcentage maximum de 19.950.050 Euros, hors frais de négociation. Ce nombre d'actions et les limites de prix d'achat seront, le cas échéant, ajustés lors d'éventuelles opérations financières de la Société ou de décisions affectant le capital social.

21.1.4 Valeurs mobilières donnant accès au capital

Au 30 juin 2011, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises à la suite de la conversion des obligations convertibles en actions (1.003.412), de la levée des options de souscription d'actions attribuées (886.795), de l'acquisition des actions gratuites non encore acquises (176.600) et de l'exercice de bons de souscription d'actions soit 2.157.713 actions, représentant environ 6,47% du capital de la Société sur la base du nombre d'actions existantes à cette même date.

Le capital potentiel au 30 juin 2011 est présenté ci-dessous.

21.1.4.1 Bons de souscription d'actions

Emission du 4 février 2011

Le 4 février 2011, le Directoire a procédé à l'émission et l'attribution gratuite aux membres du Directoire de 90.906 bons de souscription d'actions à raison d'un bon par action de la Société détenue au 4 février 2011, un (1) bon permettant de souscrire une (1) action nouvelle au prix de 2,28 Euros.

Les principales caractéristiques des bons de souscription sont les suivantes :

- Prix d'exercice des bons de souscription d'actions : 2,28 Euros.
- Parité d'exercice : l'exercice de un (1) bon de souscription permet de souscrire une (1) action nouvelle.
- Période d'exercice : du 4 février 2011 au 4 février 2016.

A la date du présent document de référence, les bons de souscription d'actions émis le 4 février 2011 n'ont pas encore été exercés par leurs bénéficiaires.

21.1.4.2 Obligations convertibles en actions

Le 8 novembre 2006, le Directoire a procédé à l'émission de 2.080.335 Obligations convertibles en actions. Cette émission a fait l'objet d'un prospectus ayant reçu le visa n° 06-378 en date du 24 octobre 2006 de l'Autorité des marchés financiers.

Les principales caractéristiques des Obligations convertibles en actions sont les suivantes :

- Valeur nominale et prix d'émission : 6,50 euros.
- Parité de conversion : la conversion d'une Obligation convertible donne droit à une action nouvelle (sauf ajustement des parités de conversion prévu au contrat).
- Intérêt annuel : 3,50% l'an.
- Durée : 5 ans, soit jusqu'au 8 novembre 2011.
- Amortissement normal : les Obligations convertibles seront amorties en totalité le 8 novembre 2011 par remboursement au prix de 7,75 euros par Obligation convertible, soit 119,23% du prix d'émission.
- Amortissement anticipé : la Société pourra à son seul gré demander le remboursement anticipé des Obligations convertibles à un prix de remboursement anticipé tel que défini au contrat d'émission (i) à tout moment entre le 8 novembre 2009 et le 8 novembre 2011 si le produit du ratio d'attribution d'actions en vigueur et de la moyenne arithmétique des cours cotés de l'action Exonhit, telle que définie au contrat d'émission, excède 120% du prix de remboursement anticipé ou (ii) si la totalité des Obligations convertibles en circulation est inférieure à 10% du nombre des Obligations convertibles émises.

Au 31 décembre 2009, 1.076.923 Obligations ont été converties en autant d'actions nouvelles. Cette conversion s'est traduite par une augmentation du capital social de K€ 17 et de la prime d'émission de K€ 6.983. Dans le même temps, la dette représentée par les obligations convertibles a été ramenée à K€ 6.522. La conversion de la totalité des 1.003.412 obligations encore en circulation donnerait lieu à l'émission de 1.003 412 actions de la Société.

Cet emprunt est classé au passif du bilan en Fonds non remboursables et assimilés. Les intérêts dus au 31 décembre 2010 s'élèvent à K€ 107 tout comme au 31 décembre 2009.

Le solde des obligations arrivant à maturité en novembre 2011, la direction de la Société a jugé opportun et prudent d'enregistrer une provision pour prime de remboursement de K€ 1 254 (différence entre la valeur de remboursement de 7,75 € et le prix d'émission de 650 € multiplié par le nombre d'actions 1.003.412) (cf Note 13 des Comptes consolidés relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2010) afin de tenir compte du risque de non conversion des obligations.

21.1.4.3 Options de souscription d'actions

Au 30 juin 2011, la Société a octroyé des options de souscription d'actions dans le cadre des autorisations successives votées par les actionnaires. A cette date, les options de souscription d'actions en circulation attribuées et non annulées donnent droit à la souscription de 886.795 actions de la Société.

Le tableau ci-dessous présente les différents plans d'options de souscription d'actions mis en place par la Société :

Libellé du plan	Date de l'octroi	Prix exercice du plan (euros)	Délai fiscal	Date échéance du plan	Nombre options attribuées initialement	Nombre options radiées	Nombre options exercées	Solde options	Nombre d'options non encore acquises	Nombre d'options exerçables
Plan 1998	27/01/99	0,016	27/01/04	27/01/09	238.000	-	-	0	0	0
Plan 2000	09/05/00	1,25	09/05/04	09/05/10	441.000	109.000	129.000	0	0	0
Plan 2000	08/01/01	4,30	08/01/05	08/01/11	60.000	-84.000	-	0	0	0
Plan 2000	29/03/01	4,30	29/03/05	29/03/11	189.000	-	357.000	0	0	0
Plan 2000	05/03/02	3,75	05/03/06	05/03/12	308.900	131.350	-	0	0	0
Plan 2000	09/07/02	3,75	09/07/06	09/07/12	54.900	-34.967	-	101.733	0	101.733
Plan 2001	03/12/02	3,75	03/12/06	03/12/12	77.000	172.200	-6.600	6.000	0	6.000
Plan 2001	31/03/03	3,75	31/03/07	31/03/13	201.300	0	-42.500	34.500	0	34.500
Plan 2001	05/12/03	3,75	05/12/07	05/12/13	13.000	-48.700	-70.160	82.440	0	82.440
Plan 2001	31/03/04	3,75	31/03/08	31/03/14	252.392	0	-800	12.200	0	12.200
Plan 2005	17/11/05	2,89	17/11/09	17/11/15	21.000	-	-46.690	97.503	0	97.503
Plan 2005	09/03/06	6,11	09/03/10	09/03/16	5.298	108.199	0	21.000	0	21.000
Plan 2005	09/01/07	7,73	09/01/11	09/01/17	15.000	0	0	4.098	0	4.098
Plan 2005	02/03/07	7,58	02/03/11	02/03/17	51.792	-15.000	0	0	0	0
Plan 2005	22/06/07	8,70	22/06/11	22/06/17	12.000	-9.612	0	42.180	0	42.180
Plan 2005	13/12/07	5,04	13/12/11	13/12/17	12.000	-12.000	0	0	0	0
Plan 2005	18/03/08	3,15	18/03/12	19/03/18	80.100	0	0	12.000	0	12.000
Plan 2005	19/05/08	4,87	19/05/12	20/05/18	2.790	-43.500	0	36.600	0	36.600
Plan 2008	03/07/08	4,87	04/07/12	05/07/18	60.000	-930	0	1.860	0	1.860
Plan 2009	01/04/09	2,60	01/04/13	02/04/19	79.900	0	0	60.000	0	60.000
Plan 2010	22/02/10	3,22	22/02/14	22/02/20	35.000	-28.400	0	51.500	17.173	34.327
Plan 2010	18/03/10	3,34	18/03/14	18/03/20	105.000	0	0	35.000	23.335	11.665
Plan 2010	14/05/10	3,10	14/05/14	14/05/20	31.000	3.750	0	101.250	67.512	33.738
Plan 2011	15/03/11	2,45	15/03/15	15/03/21	100.931	0	0	31.000	20.668	10.332
Plan 2011	24/05/11	2,01	24/05/15	24/05/21	55.000	0	0	100.931	100.931	0
					55.000	0	0	55.000	55.000	0
					2.502.303	-693.708	-921.800	886.795	284.619	602.176

Attribution d'options de souscription d'actions au cours de l'exercice 2010 (extrait du rapport spécial sur les options d'achat et de souscription d'actions pris en application des dispositions de l'article L. 225-184 du Code de Commerce)

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, le Directoire a mis en œuvre par délibérations en date du 22 février 2010 et du 18 mars 2010 un plan d'attribution d'options de souscription d'actions en vertu de l'autorisation donnée par l'assemblée générale extraordinaire du 23 mai 2008. Il a également mis en œuvre par délibération en date du 14 mai 2010 un plan d'attribution d'options de souscription d'actions en vertu de l'autorisation donnée par l'assemblée générale extraordinaire du 10 mai 2010. Les conditions auxquelles ces options ont été consenties et le prix d'exercice des options incluses dans ces plans sont les suivantes :

Plan	Date d'attribution	Nb d'options attribuées	Nb d'actions auxquelles donnent droit les options	Prix d'exercice unitaire en euros	Date d'échéance des options
22 février 2010	22 février 2010	35.000	35.000	3,22	22 février 2020
22 février 2010	18 mars 2010	105.000	105.000	3,34	18 mars 2020
14 mai 2010	14 mai 2010	31.000	31.000	3,10	14 mai 2020

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties par la Société à chacun de ses mandataires sociaux

Les options attribuées par la Société à chacun de ses mandataires sociaux au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010 sont présentées ci-dessous :

Bénéficiaires	Nb d'options attribuées	Date d'attribution / numéro de Plan	Date à compter de laquelle les options sont exerçables par fraction d'un tiers
Hervé Duchesne de Lamotte	35.000	22 février 2010	22 février 2011
Loïc Maurel	29.000	18 mars 2010	18 mars 2011
Hervé Duchesne de Lamotte	2.500	18 mars 2010	18 mars 2011
Matthew Pando	50.000	18 mars 2010	18 mars 2011
Loïc Maurel	31.000	14 mai 2010	14 mai 2011

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties par la Société aux salariés

Les options attribuées par la Société aux dix salariés non mandataires sociaux dont le nombre d'options ainsi attribuées est le plus élevé, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010 sont présentées ci-dessous :

Bénéficiaires	Nb d'options attribuées	Date d'attribution/ numéro de Plan	Date à compter de laquelle les options sont exerçables par fraction d'un tiers
Richard Einstein	4.500	18 mars 2010	18 mars 2011
Heather Jordan	3.750	18 mars 2010	18 mars 2011
Vinayaka Kotraiah	3.750	18 mars 2010	18 mars 2011
Mike Brenner	2.250	18 mars 2010	18 mars 2011
Erin Duffy	2.250	18 mars 2010	18 mars 2011
Véronique Audouard	2.250	18 mars 2010	18 mars 2011
Thierry Taverne	1.500	18 mars 2010	18 mars 2011
Ségla Da Silva	1.000	18 mars 2010	18 mars 2011
Frédérique Schlumberger	1.000	18 mars 2010	18 mars 2011
Laurent Désiré	750	18 mars 2010	18 mars 2011

Exercice par les bénéficiaires d'options de souscription d'actions au cours de l'exercice 2010

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010, le nombre total d'options exercées est de 12.075 options donnant droit à 12.075 actions ordinaires de la Société ayant chacune une valeur nominale de 0,016 euro.

Options de souscription ou d'achat d'actions exercées par chacun des mandataires sociaux

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été exercée par des mandataires sociaux au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2010.

Options de souscription ou d'achat d'actions exercées par les salariés dont le nombre d'actions ainsi souscrites est le plus élevé

Le nombre total d'actions qui ont été souscrites au cours de l'exercice par levée d'options par chacun des dix salariés non mandataires dont le nombre d'actions ainsi souscrites est le plus élevé sont les suivants :

Bénéficiaire	Nombre total d'actions souscrites	Montant de l'exercice (en euros)
Jonathan Kersey	9.000	11.250,00
Brigitta Brinkman-Riquet	2.000	2.500,00
Caroline Ducray-Bedin	1.075	1.343,75

Attribution d'options de souscription d'actions au cours du premier semestre de l'exercice 2011

Au cours du premier semestre de l'exercice 2011, le Directoire a mis en œuvre par délibérations en date du 15 mars 2011 et du 24 mai 2011 un plan d'attribution d'options de souscription d'actions en vertu de l'autorisation donnée par l'assemblée générale extraordinaire du 10 mai 2010. Les conditions auxquelles ces options ont été consenties et le prix d'exercice des options incluses dans ces plans sont les suivantes :

Plan	Date	Nb d'options	Nb d'actions	Prix d'exercice	Date d'échéance des
------	------	--------------	--------------	-----------------	---------------------

	d'attribution	attribuées	auxquelles donnent droit les options	unitaire en euros	options
15 mars 2011	15 mars 2011	100.931	100.931	2,45	15 mars 2021
24 mai 2011	24 mai 2011	55.000	55.000	2,01	24 mai 2021

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties par la Société à chacun de ses mandataires sociaux

Les options attribuées par la Société à chacun de ses mandataires sociaux au cours du premier semestre de l'exercice 2011 sont présentées ci-dessous :

Bénéficiaires	Nb d'options attribuées	Date d'attribution / numéro de Plan	Date à compter de laquelle les options sont exerçables par fraction d'un tiers
Hervé Duchesne de Lamotte	25.000	15 mars 2011	15 mars 2012
Matthew Pando	10.000	15 mars 2011	15 mars 2012

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties par la Société aux salariés

Les options attribuées par la Société aux dix salariés non mandataires sociaux dont le nombre d'options ainsi attribuées est le plus élevé, au cours du premier semestre de l'exercice 2011, sont présentées ci-dessous :

Bénéficiaires	Nb d'options attribuées	Date d'attribution / numéro de Plan	Date à compter de laquelle les options sont exerçables par fraction d'un tiers
Isabelle Barber	40.000	15 mars 2011	15 mars 2012
Mike Brenner	30.000	24 mai 2011	24 mai 2012
Jacques Bonte	17.500	15 mars 2011	15 mars 2012
Vinayaka Kotraiah	15.000	24 mai 2011	24 mai 2012
Margaret Calciano	10.000	24 mai 2011	24 mai 2012
Pascale Beurdeley	5.000	15 mars 2011	15 mars 2012
Stéphanie Bourguignon	5.000	15 mars 2011	15 mars 2012
Olivier Sol	4.000	15 mars 2011	15 mars 2012
Laurent Désiré	3.150	15 mars 2011	15 mars 2012
Thierry Taverne	2.700	15 mars 2011	15 mars 2012

Exercice par les bénéficiaires d'options de souscription d'actions au cours du premier semestre de l'exercice 2011

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été exercée par les bénéficiaires au cours du premier semestre de l'exercice 2011.

21.1.4.4 Attributions gratuites d'actions

Dans le cadre des autorisations votées par les actionnaires, le Directoire de la Société a attribué gratuitement un nombre total de 968.775 actions.

Conformément à la loi, l'attribution des actions à leurs bénéficiaires est définitive au terme d'une période d'acquisition de deux ans à compter de leur date d'attribution et la période de conservation est également de deux ans à compter de l'attribution définitive. Les attributions d'actions gratuites d'actions sont le cas échéant conditionnées à l'atteinte d'objectifs individuels définis dans les critères d'acquisition pour chaque bénéficiaire.

Compte tenu de la réalisation des critères d'acquisition, le nombre total d'actions définitivement acquises à l'issue de la période de deux ans est de 447.425. 176.600 actions non encore acquises sont susceptibles d'être émises et 344.750 ont été annulées, les critères d'acquisition n'ayant pas été atteints.

Le tableau ci-dessous présente les différents plans d'actions gratuites mis en place au 30 juin 2011 :

Date de l'assemblée ayant autorisé	Date d'attribution	Date d'acquisition	Date de cessibilité	Nombre de droits attribués	Nombre de droits annulés	Solde de droits	Nombre d'actions acquises
09/09/05	17/11/05	19/11/07	17/11/09	240.000	-13.600	0	226.400
09/09/05	09/03/06	10/03/08	09/03/10	176.900	-82.500	0	94.400
09/09/05	18/12/06	18/12/08	18/12/10	123.000	-100.000	0	23.000
09/09/05	02/03/07	02/03/09	02/03/11	32.300	-16.800	0	15.500
09/09/05	22/06/07	22/06/09	22/06/11	13.000	-11.000	0	2.000
09/09/05	13/12/07	14/12/09	13/12/11	3.000	0	0	3.000
09/09/05	18/03/08	18/03/10	18/03/12	110.500	-77.500	0	33.000
09/09/05	19/05/08	19/05/10	19/05/12	13.950	-3.650	0	10.300
23/05/08	04/07/08	04/07/10	04/07/12	40.000	-20.000	0	20.000
23/05/08	01/04/09	01/04/11	01/04/13	36.525	-16.700	0	19.825
23/05/08	22/02/10	22/02/12	22/02/14	30.000	0	30.000	0
23/05/08	18/03/10	18/03/12	18/03/14	81.600	-3.000	78.600	0
10/05/10	15/03/11	15/03/13	15/03/15	3.000	0	3.000	0
10/05/10	24/05/11	24/05/13	24/05/15	65.000	0	65.000	0
				968.775	-344.750	176.600	447.425

Attribution gratuite d'actions au cours de l'exercice 2010 (extrait du rapport spécial sur les actions gratuites pris en application des dispositions de l'article L. 225-197-4 du Code de Commerce)

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 23 mai 2008 a autorisé dans le cadre des dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de Commerce le Directoire à procéder à une attribution gratuite d'actions de la Société, existantes ou à émettre, en une ou plusieurs fois, au bénéfice des membres du personnel qu'il déterminera parmi les salariés et les mandataires sociaux éligibles de la Société et des sociétés ou groupements qui lui sont liés dans les conditions visées à l'article L. 225-197-2 dudit Code.

Dans le cadre de cette autorisation, et selon les recommandations du Comité des rémunérations et des nominations, le Directoire, à l'unanimité, a décidé lors des réunions du 22 février 2010 et du 18 mars 2010 d'attribuer gratuitement 111.600 actions à émettre de la Société au bénéfice des mandataires sociaux et salariés selon certaines conditions et certains critères.

Plan	Nb d'actions attribuées	Date d'acquisition	Date de cessibilité
22 février 2010	30.000	22 février 2012	22 février 2014
18 mars 2010	81.600	18 mars 2012	18 mars 2014

Actions attribuées gratuitement à chacun des mandataires sociaux

Bénéficiaires	Nb d'actions attribuées	Date d'attribution	Période d'acquisition	Période de conservation	Critères d'acquisition
Hervé Duchesne de Lamotte	30.000	22 février 2010	2 ans	2 ans	Oui
Loïc Maurel	60.000	18 mars 2010	2 ans	2 ans	Oui

Actions attribuées gratuitement aux dix salariés de la Société non mandataires sociaux ayant reçu le plus d'actions gratuites

Bénéficiaires	Nb d'actions attribuées	Date d'attribution	Période d'acquisition	Période de conservation	Critères d'acquisition
Corinne Hoff	3.500	18 mars 2010	2 ans	2 ans	Non
William Vickery	3.000	18 mars 2010	2 ans	2 ans	Non
Olivier Sol	3.000	18 mars 2010	2 ans	2 ans	Non
Cristina Figueroa	2.500	18 mars 2010	2 ans	2 ans	Non
Laurent Désiré	1.500	18 mars 2010	2 ans	2 ans	Non
Eric Beausoleil	1.000	18 mars 2010	2 ans	2 ans	Non
Bertrand Leblond	750	18 mars 2010	2 ans	2 ans	Non
Florence Mahé	750	18 mars 2010	2 ans	2 ans	Non
Diego Pallares	750	18 mars 2010	2 ans	2 ans	Non
Pascal Beurdeley	750	18 mars 2010	2 ans	2 ans	Non

Acquisition définitive d'actions gratuites au cours de l'exercice 2010

Il est précisé que, conformément à la loi, l'attribution des actions à leurs bénéficiaires est définitive au terme de la période d'acquisition de deux ans à compter de la date d'attribution et que la période d'obligation de conservation des actions qui court à compter de l'attribution définitive est également de deux ans.

Les critères d'acquisition des actions gratuites ainsi attribuées ont été définis de manière individuelle en fonction d'objectifs pour chacun des salariés et membres du Directoire ci-dessus.

Il est précisé que, conformément à la loi, la période d'obligation de conservation des actions qui court à compter de l'attribution définitive est de deux ans.

Au cours de l'exercice 2010, 63.300 actions attribuées gratuitement en 2008 ont été définitivement acquises et émises.

Actions définitivement acquises par chacun des mandataires sociaux

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

Actions définitivement acquises par les dix salariés de la Société non mandataires sociaux ayant acquis le plus d'actions gratuites

Bénéficiaires	Nb d'actions acquises	Période de conservation	Critères d'acquisition
Anders Ingvansson	12.000	2 ans	Oui
Olivier Sol	10.500	2 ans	Oui
Laurent Désiré	3.500	2 ans	Oui
Florence Mahé	3.450	2 ans	Oui
Pascale Beurdeley	1.950	2 ans	Oui
Eric Beausoleil	1.900	2 ans	Oui
Véronique Audouard	1.450	2 ans	Oui
Cristina Figueroa	1.450	2 ans	Oui
Frédérique Schlumberger	600	2 ans	Oui
William Vickery	500	2 ans	Oui

Attribution gratuite d'actions au cours du premier semestre de l'exercice 2011

L'assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 10 mai 2010 a autorisé dans le cadre des dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de Commerce le Directoire à procéder à une attribution gratuite d'actions de la Société, existantes ou à émettre, en une ou plusieurs fois, au bénéfice des membres du personnel qu'il déterminera parmi les salariés et les mandataires sociaux éligibles de la Société et des sociétés ou groupements qui lui sont liés dans les conditions visées à l'article L. 225-197-2 dudit Code.

Dans le cadre de cette autorisation, et selon les recommandations du Comité des rémunérations et des nominations, le Directoire, à l'unanimité, a décidé lors des réunions du 15 mars 2011 et du 24 mai 2011 d'attribuer gratuitement 68.000 actions à émettre de la Société au bénéfice des mandataires sociaux et salariés selon certaines conditions et certains critères.

Plan	Nb d'actions attribuées	Date d'acquisition	Date de cessibilité
15 mars 2011	3.000	15 mars 2013	15 mars 2015
24 mai 2011	65.000	24 mai 2013	24 mai 2015

Actions attribuées gratuitement à chacun des mandataires sociaux

Aucune action gratuite n'a été attribuée aux mandataires sociaux au cours du premier semestre de l'exercice 2011.

Actions attribuées gratuitement aux dix salariés de la Société non mandataires sociaux ayant reçu le plus d'actions gratuites

Bénéficiaires	Nb d'actions attribuées	Date d'attribution	Période d'acquisition	Période de conservation	Critères d'acquisition
Olivier Sol	15.000	24 mai 2011	2 ans	2 ans	Oui
Isabelle Barber	10.000	24 mai 2011	2 ans	2 ans	Oui
Laurent Désiré	10.000	24 mai 2011	2 ans	2 ans	Oui
Eric Beausoleil	10.000	24 mai 2011	2 ans	2 ans	Oui
Pascale Beurdeley	10.000	24 mai 2011	2 ans	2 ans	Oui
Florence Mahé	7.500	24 mai 2011	2 ans	2 ans	Oui
Cédric Chauvignac	2.500	24 mai 2011	2 ans	2 ans	Oui
Cristina Figueroa	2.500	15 mars 2011	2 ans	2 ans	Oui
Nadine Levet	500	15 mars 2011	2 ans	2 ans	Oui

Acquisition définitive d'actions gratuites au cours du premier semestre de l'exercice 2011

Il est précisé que, conformément à la loi, l'attribution des actions à leurs bénéficiaires est définitive au terme de la période d'acquisition de deux ans à compter de la date d'attribution et que la période d'obligation de conservation des actions qui court à compter de l'attribution définitive est également de deux ans.

Les critères d'acquisition des actions gratuites ainsi attribuées ont été définis de manière individuelle en fonction d'objectifs pour chacun des salariés et membres du Directoire ci-dessus.

Il est précisé que, conformément à la loi, la période d'obligation de conservation des actions qui court à compter de l'attribution définitive est de deux ans.

Au cours du premier semestre de l'exercice 2011, 19.825 actions attribuées gratuitement en 2009 ont été définitivement acquises et émises.

Actions définitivement acquises par chacun des mandataires sociaux

Aucune des actions attribuées gratuitement aux mandataires sociaux n'a été définitivement acquise au cours du premier semestre de l'exercice 2011.

Actions définitivement acquises par les dix salariés de la Société non mandataires sociaux ayant acquis le plus d'actions gratuites

Bénéficiaires	Nb d'actions acquises	Période de conservation	Critères d'acquisition
Cristina Figueroa	2.500	2 ans	Oui
Eric Beausoleil	2.400	2 ans	Oui
Olivier Sol	1.800	2 ans	Oui
Laurent Désiré	1.800	2 ans	Oui
Florence Mahé	1.800	2 ans	Oui
Véronique Audouard	1.500	2 ans	Oui
Pascale Beurdeley	1.200	2 ans	Oui
Thierry Taverne	1.200	2 ans	Oui
Frédérique Schlumberger	1.000	2 ans	Oui
Bertrand Leblond	1.000	2 ans	Oui

21.1.5 Information sur les conditions régissant tout droit d'acquisition ou toute obligation attaché(e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital social

Il n'existe aucun droit d'acquisition ou obligation attaché au capital souscrit mais non libéré ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital social.

21.1.6 Information sur la capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

Néant.

21.1.7 Dividendes versés par la Société

La Société n'a distribué aucun dividende au cours des trois derniers exercices.

Politique de distribution

La Société envisage d'affecter tous les fonds disponibles au financement de ses activités et de sa croissance et n'a en conséquence pas l'intention de distribuer de dividendes dans un futur proche.

Délai de prescription

Les dividendes non réclamés sont, dans un délai de cinq ans à compter de la date de leur mise en paiement, prescrits au profit de l'Etat.

21.1.8 Evolution du capital social depuis la constitution de la Société

Date de réalisation de l'opération*	Opération	Nombre d'actions émises	Montant nominal de l'augmentation	Prime globale d'émission/de fusion	Fonds propres levés	Montant cumulé du capital	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions
5 février 1998	Augmentation de capital	2.500	250.000 F (38.112,25 €)	7.250.000 F (1.105.255,37 €)	7.500.000 F (1.143.367,62 €)	500.000 F (76.224,51 €)	5.000	100 F (15,24 €)
17 mars 1999	Augmentation de capital	1.250	125.000 F (19.056,13 €)	-	125.000 F (19.056,13 €)	625.000 F (95.280,64 €)	6.250	100 F (15,24 €)
27 juillet 1999	Augmentation de capital	1.250	125.000 F (19.056,13 €)	10.125.000 F (1.543.546,29 €)	10.250.000 F (1.562.602,42 €)	750.000 F (114.336,76 €)	7.500	100 F (15,24 €)
27 juillet 2000	Augmentation de capital	3.170	317.000 F (48.326,34 €)	89.096.020 F (13.582.600,63 €)	89.413.020 F (13.630.926,97 €)	1.067.000 F (162.663,10 €)	10.670	100 F (15,24 €)
28 juillet 2000	Augmentation de capital (exercice de BSA)	579	57.900 F (8.826,80 €)	4.689.900 F (714.970,64 €)	4.747.800 F (723.797,44 €)	1.124.900 F (171.489,90 €)	11.249	100 F (15,24 €)
29 mars 2001	Conversion du capital en Euros et augmentation de capital par incorporation de réserves	-	8.494,10 €	-	8.494,10 €	179.984 €	11.249	16 €
28 mai 2001	Division de la	-	-	-	-	179.984 €	11.249000	0,016 €

29 novembre 2001	valeur nominale des actions (1000 actions nouvelles pour 1 ancienne) Augmentation de capital (émission d'ABSAs)	6.778.700	108.459,20 €	25.311.665,80 €	25.420.125 €	288.443,20 €	18.027.700	0,016 €
29 novembre 2001	Augmentation de capital (émission d'ABSAs)	1.200.000	19.200 €	4.480.800 €	4.500.000 €	307.643,20 €	19.227.700	0,016 €
5 juillet 2002	Augmentation de capital réservée (AGE 30 avril 2002)	20.320	352,12 €	75.874,88 €	76.227 €	307.968,32 €	91248.020	0,016 €
17 novembre 2005	Augmentation de capital (APE)	1.150.000	18.400 €	3.305.100 €	3.323.500 €	326.368,2 €	20.398.020	0,016 €
17 novembre 2005	Augmentation de capital réservée à bioMérieux S.A.	1.384.083	22.145,33 €	3.977.854,54 €	3.999.999,87 €	348.513,65 €	21.782.103	0,016 €
17 novembre 2005	Augmentation de capital réservée aux salariés	18.512	296,19 €	42.466,53 €	42.762,72 €	348.809,84€	21.800.615	0,016 €
7 décembre 2005	Augmentation de capital (clause de surallocation)	172.500	2.760 €	498.525 €	501.285 €	351.569,84 €	2173.115	0,016 €
30 décembre 2005	Augmentation de capital (conversion des obligations convertibles)	1.041.848	16.669,57 €	2.994.271,15 €	3.010.940,72 €	368.239,41 €	23.014.963	0,016 €
16 janvier 2006 et 4 avril 2006	Augmentation de capital (exercice d'options de souscription d'actions)	65.690	1.051,04 €	75.016,46 €	76.067,50 €	369.290,54€	23.080.653	0,016 €
26 juin 2006, 2 août 2006 et 18 septembre 2006	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions)	619.336	9.909,38 €	1.464.230,67 €	1.474.140,05 €	37.199,82 €	23.699.989	0,016 €
9 janvier 2007	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions)	180.521	2.888,33 €	337.155,47 €	340.043,80 €	382.088,15 €	23.880.509	0,016 €
25 janvier 2007	Augmentation de capital (exercice de bons de souscription d'actions)	408.273	6.532,36 €	3.177.997 €	3.184.529,36 €	388.205,51 €	24.288.781	0,016 €
23 février 2007	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions)	627.332	10.037,31€	1.778.790,17 €	1.788.827,48 €	39.657,81€	24.916.115	0,016 €
23 février 2007	PACEO (premier tirage)	400.000	6.400 €	2.938.240 €	2.944.640 €	405.057,84€	25.316.115	0,016 €
31 mai 2007	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions)	131.250	2.100 €	349.597,50 €	351.697,50 €	407.157,8€	25.447.365	0,016 €
31 mai 2007	PACEO (second tirage)	400.000	6.400 €	3.410.480 €	3.416.880 €	413.557,84€	25.847.365	0,016 €
22 juin 2007	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions)	132.155	2.114,48 €	361.814,79 €	363.929,27 €	415.673,32€	25.979.520	0,016 €
19 novembre 2007	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions, acquisition d'actions gratuites)	290.802	4.652,83 €	160.597,56 €	195.250,39 €	420.321,5€	26.270.322	0,016 €
26 février 2008	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions)	65.000	1.040 €	187.670 €	188.710 €	426.720,54€	2670.034	0,016 €
18 mars 2008	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	110.500	1.768 €	0 €	1.768 €	428.230,94€	26.764.434	0,016 €

3 juillet 2008	Augmentation de capital (exercice d'options et de bons de souscription d'actions)	50.516	1.448,26 €	281.642,98 €	283.091,24 €	429.672,00 €	26.854.950	0,016 €
15 décembre 2008	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	23.000	368 €	0 €	368 €	430.047,20 €	26.877.950	0,016 €
3 mars 2009	Augmentation de capital (conversion d'obligations, exercice de bons de souscription d'actions et acquisition d'actions gratuites)	1 103.520	17.656,32 €	7.021.430,68 €	7.039.087 €	47.703,52 €	27.981.470	0,016 €
22 juin 2009	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	2.000	32 €	0 €	32 €	447.735,52 €	27.983.470	0,016 €
7 juillet 2009	Augmentation de capital (exercice de bons de souscription d'actions)	403.287	6.452,59 €	1.405.051,91 €	1.411.504,50 €	45488,11 €	28.386.757	0,016 €
15 décembre 2009	Augmentation de capital (émission d'actions nouvelles par offre au public)	4.161.075	66.577,20 €	15.537.454,05 €	15.604.031,25 €	520.765,31 €	32.547.832	0,016 €
15 décembre 2009	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	3.000	48 €	0 €	48 €	520.813,31 €	32.550.832	0,016 €
15 décembre 2009	Augmentation de capital (exercice d'options de souscription d'actions)	227.450	3.639,20 €	817.348,30 €	820.987,50 €	524.435,51 €	32.778.282	0,016 €
18 mars 2010	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	33.000	528 €	0 €	528 €	524.980,51 €	32.811.282	0,016 €
14 mai 2010	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	10.300	164,80 €	0 €	164,80 €	525.145,31 €	32.821.538	0,016 €
15 juin 2010	Augmentation de capital (émission réservée d'actions nouvelles)	463.097	7.409,55 €	1.423.560,18 €	1.430.969,73 €	52.554,86 €	33.284.679	0,016 €
5 juillet 2010	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	20.000	320 €	0 €	320 €	532.874,86 €	33.304.679	0,016 €
11 janvier 2011	Augmentation de capital (exercice d'options de souscription d'actions)	12.075	193,20 €	14.900,55 €	15.093,75 €	533.068,00 €	33.316.754	0,016 €
8 avril 2011	Augmentation de capital (acquisition d'actions gratuites)	19.825	317,20 €	0 €	317,20 €	533.385,26 €	33.336.97	0,016 €
27 juillet 2011	Augmentation de capital (émission réservée d'actions nouvelles)	782.718	12.523,49 €	1.474.640,71 €	1.487.164,20 €	45.908,75 €	34.119.297	0,016 €

* Date de la réunion du Conseil d'administration ou du Directoire, selon le cas.

21.2 Acte constitutif et statuts

21.2.1 Objet social (article 2 des statuts)

La Société a pour objet, en France et dans tous les pays, toutes activités commerciales et scientifiques touchant au domaine des biotechnologies, et, plus généralement, toutes opérations commerciales, industrielles, financières ou autres se rattachant directement ou indirectement à l'objet social.

21.2.2 Membres des organes d'administration, de direction et de surveillance (articles 14, 15, 16, 17, 18, 19 et 21 des statuts)

Directoire (article 14)

La Société est dirigée par un Directoire composé de deux (2) membres au minimum à cinq (5) membres au maximum, qui exerce ses fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance. Le nombre de membres du Directoire est fixé par le Conseil de surveillance dans ces limites. La limite d'âge, pour l'exercice des fonctions de membre du Directoire, est fixée à 70 ans. Le mandat de tout membre du Directoire ayant atteint cet âge, prend fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle l'intéressé a atteint l'âge de 70 ans.

Les membres du Directoire peuvent être choisis en dehors des actionnaires ; ce sont obligatoirement des personnes physiques. Le mandat du Directoire est d'une durée de trois (3) ans.

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

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

Si un siège de membre du Directoire vient à être vacant, le Conseil de surveillance doit le pourvoir dans le délai de deux mois.

Le membre du Directoire nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pendant le temps restant à courir de son prédécesseur.

Les membres du Directoire se réunissent chaque fois que l'intérêt social l'exige, sur convocation du Président ou de la moitié de ses membres, au lieu indiqué par l'auteur de la convocation ; ils peuvent être convoqués par tous moyens, même verbalement.

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

Le Directoire ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents. Les décisions du Directoire sont prises à la majorité des membres présents. En cas de partage des voix, la voix du Président est prépondérante. Nul ne peut voter par procuration au sein du Directoire. Toute délibération donne lieu à l'établissement d'un procès-verbal signé du Président de séance et d'au moins un membre du Directoire ; copies et extraits de ces procès-verbaux sont délivrés et certifiés par le Président du Directoire, un membre du Directoire ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

Pouvoirs du directoire (article 15)

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la société ; il les exerce dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux expressément attribués par la loi au Conseil de surveillance et aux assemblées d'actionnaires.

La cession d'immeubles par nature, la cession totale ou partielle de participations, la constitution de sûretés, ainsi que les cautions, avals et garanties doivent faire l'objet d'une autorisation du Conseil de surveillance dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Lorsqu'une opération exige l'autorisation du Conseil de surveillance et que celui-ci la refuse, le Directoire peut soumettre le différend à l'assemblée générale des actionnaires qui décide de la suite à donner au projet.

Les membres du Directoire peuvent, avec l'autorisation du Conseil de surveillance, répartir entre eux les tâches de la direction. Toutefois, cette répartition ne peut, en aucun cas, avoir pour effet de retirer au Directoire son caractère d'organe assurant collégalement la direction de la Société.

Il ne peut toutefois, sans y être préalablement autorisé par le Conseil de surveillance :

- prendre des décisions exceptionnelles, stratégiques et/ou en matière d'investissement de nature à modifier de façon significative le fonctionnement de la Société et/ou la nature et l'étendue de ses activités (rachat de sociétés, joint-ventures, cession des actifs essentiels) ;
- décider l'introduction de la Société à la cote d'une bourse de valeurs.

Le Président du Directoire représente la Société dans ses rapports avec les tiers. Le Conseil de surveillance peut également attribuer le même pouvoir de représentation à un ou plusieurs autres membres du Directoire qui porte(nt) alors le titre de « directeur général »

Le Président du Directoire et les directeurs généraux sont autorisés à substituer partiellement dans leurs pouvoirs tous mandataires spéciaux qu'ils aviseront.

Conseil de surveillance (article 16)

Le Conseil de surveillance est composé de onze (11) membres au plus. Aucun membre du Conseil de surveillance ne peut faire partie du Directoire.

Chaque membre du Conseil de surveillance doit être pendant toute la durée de ses fonctions propriétaire d'au moins une (1) action.

La durée des fonctions des membres du Conseil de surveillance est de trois (3) années.

Tout membre sortant est rééligible. Toutefois, le mandat de tout membre personne physique prend fin, de plein droit, sans possibilité de renouvellement, à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle l'intéressé atteint l'âge de 70 ans.

En cas de vacance pour quelque cause que ce soit du siège d'un membre du Conseil de surveillance, le Conseil peut pourvoir à son remplacement dans les conditions légales applicables. Toutefois, si le nombre de membres du Conseil de surveillance devenait inférieur à trois (3), le Directoire convoquerait alors une assemblée générale ordinaire en vue de compléter l'effectif du Conseil de surveillance.

Le membre du Conseil de surveillance nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pendant le temps restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Les membres du Conseil de surveillance peuvent être révoqués à tout moment par l'assemblée générale.

Dans la limite du tiers des membres en fonction, les membres du Conseil de surveillance peuvent bénéficier d'un contrat de travail correspondant à un emploi effectif.

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

Le Président est chargé de présider les séances du Conseil, ou en son absence, le vice-Président. En cas d'absence du Président ou du vice-Président, le Conseil désigne pour chaque séance celui de ses membres présents chargé de la présider.

Le Conseil peut aussi nommer un secrétaire qui peut être choisi en dehors des membres du Conseil et même en dehors des actionnaires.

Délibérations du Conseil (article 17)

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

Toutefois, le Président du Conseil de surveillance doit convoquer le Conseil à une date qui ne peut être postérieure à quinze (15) jours lorsqu'un membre au moins du Directoire ou le tiers au moins des membres du Conseil lui présentent une demande motivée en ce sens. Si la demande est restée sans suite, ses auteurs peuvent procéder eux-mêmes à la convocation, en indiquant l'ordre du jour de la séance.

La convocation se fait par tous moyens et en cas d'urgence, elle peut même être faite verbalement.

Le Conseil de surveillance ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres du Conseil de surveillance présents ou représentés participant à la séance.

En cas de partage des voix, la voix du Président de séance est prépondérante.

Les délibérations du Conseil de surveillance sont constatées par des procès-verbaux ; copies et extraits de ces procès verbaux sont délivrés et certifiés conformément à la loi et aux règlements applicables.

Mission du Conseil de surveillance (article 18)

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

Le Conseil de surveillance autorise les opérations énumérées à l'article 15 ci-dessus.

Le Conseil de surveillance peut transférer le siège social en tout autre lieu du même département ou des départements limitrophes, sous réserve de ratification de cette décision par la prochaine assemblée générale ordinaire.

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

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

21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existantes (articles 10 et 12 des statuts)

Forme des actions et identification des actionnaires (article 10)

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix de l'actionnaire. Elles donnent lieu à inscription en compte dans les conditions légales et réglementaires.

La Société pourra à tout moment, faire usage des dispositions légales et réglementaires prévues en matière d'identification des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses assemblées générales et, en particulier des dispositions de l'article L. 228-2 du Code de commerce.

Droits et obligations attachés aux actions (article 12)

Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société.

Les propriétaires indivis d'actions sont tenus de se faire représenter auprès de la Société et aux assemblées générales par un seul d'entre eux ou par un mandataire unique ; en cas de désaccord, le mandataire unique peut être désigné en justice à la demande de l'indivisaire le plus diligent.

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente et donne droit au vote et à la représentation dans les assemblées générales, dans les conditions fixées par la loi et les statuts.

21.2.4 Franchissements de seuils de participation (article 11 des statuts)

Outre l'obligation légale d'information, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à posséder, de quelque manière que ce soit, au sens des articles L. 233-7 et suivants du Code de commerce, un nombre de titres de capital représentant une fraction égale à 2% du capital et/ou des droits de vote aux

assemblées, doit informer la Société du nombre total d'actions et de droits de vote qu'elle possède, ainsi que des valeurs mobilières qu'elle possède donnant accès à terme au capital et des droits de vote qui y sont potentiellement attachés, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception adressée au siège social, ou par tout autre moyen équivalent pour les actionnaires ou porteurs de titres résidents hors de France dans un délai de 5 jours de bourse à compter du franchissement de l'un de ces seuils. Cette information est renouvelée pour la détention de chaque fraction additionnelle de 2% du capital ou des droits de vote sans limitation.

Cette obligation d'information s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues ci-dessus chaque fois que la fraction du capital social et/ou des droits de vote possédée devient inférieure à l'un des seuils prévus ci-dessus.

En cas de non-respect des stipulations ci-dessus, les actions excédant le seuil donnant lieu à déclaration sont privées du droit de vote si cette privation est demandée et consignée dans le procès-verbal de l'Assemblée par un ou plusieurs actionnaires possédant ensemble ou séparément, 2% au moins du capital et/ou des droits de vote de la société, dans les conditions visées à l'article L. 233-7 avant dernier alinéa du Code de commerce.

En outre toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à franchir à la hausse ou à la baisse des seuils de participation représentant 50% ou 95% du capital ou des droits de vote doit en informer la Société par lettre recommandée avec demande d'avis de réception. La Société rend cette information publique dans un délai de 5 jours suivant celui où elle en a connaissance.

21.2.5 Modalités de modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que sur décision d'une assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

21.2.6 Assemblées générales (article 22 des statuts)

Convocation aux assemblées

Les assemblées générales sont convoquées et délibèrent dans les conditions prévues par la loi. Elles sont réunies au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Participation aux assemblées

L'assemblée générale se compose de tous les actionnaires quel que soit le nombre d'actions qu'ils possèdent pourvu qu'elles aient été libérées des versements exigibles.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes dans les conditions prévues par la loi et les règlements :

- donner une procuration à un autre actionnaire ou à son conjoint,
- voter par correspondance, ou
- adresser une procuration à la Société sans indication de mandat.

L'intermédiaire qui a satisfait aux dispositions légales en vigueur peut, en vertu d'un mandat général de gestion des titres, transmettre pour une assemblée le vote ou le pouvoir d'un propriétaire d'actions n'ayant pas son domicile sur le territoire français.

La Société est en droit de demander à l'intermédiaire visé à l'alinéa précédent de fournir la liste des propriétaires non-résidents des actions auxquelles ces droits de vote sont attachés.

Les actionnaires peuvent, dans les conditions fixées par la loi et les règlements, adresser leur formule de procuration et de vote par correspondance concernant toute assemblée, soit sous forme de papier, soit, sur décision du Directoire mentionnée dans l'avis de réunion et de convocation, par télétransmission.

L'assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote.

L'assemblée générale ordinaire réunie sur deuxième convocation délibère valablement quel que soit le nombre d'actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance.

L'assemblée générale extraordinaire ne délibère valablement que si les actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance, possèdent au moins, sur première convocation, le quart des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale extraordinaire ne délibère valablement que si les actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance, possèdent au moins, sur deuxième convocation, le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité de deux tiers des actionnaires présents, représentés ou ayant voté à distance.

Sont également réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, si le Directoire le décide au moment de la convocation de l'assemblée, les actionnaires qui participent à l'assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification dans les conditions fixées par la réglementation applicable au moment de son utilisation.

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital social qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix.

Présidence de l'assemblée - Scrutateurs

Les assemblées sont présidées par le Président du Conseil de surveillance ou, en son absence, par le membre du Conseil de surveillance le plus ancien présent à cette assemblée. A défaut, l'assemblée élit elle-même son Président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres de l'assemblée présents, et acceptant ces fonctions, qui disposent du plus grand nombre de voix. Le bureau désigne le secrétaire, lequel peut être choisi en dehors des actionnaires.

21.2.7 Affectation et répartition des bénéfices (article 23 des statuts) – Paiement des dividendes – Acomptes (article 24 des statuts)

Le compte de résultat, qui récapitule les produits et les charges de l'exercice, fait apparaître, par différence, après déduction des amortissements et des provisions, le bénéfice ou la perte de l'exercice.

Sur le bénéfice de l'exercice diminué, le cas échéant, des pertes antérieures, il est prélevé 5% au moins pour constituer le fonds de réserve légale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque la réserve atteint le dixième du capital social. Il reprend son cours lorsque, pour une raison quelconque, la réserve légale est descendue en dessous de ce dixième.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice, diminué des pertes antérieures, ainsi que des sommes à porter en réserves en application de la loi ou des statuts, et augmenté du report bénéficiaire.

Sur ce bénéfice, l'assemblée générale peut prélever toutes sommes qu'elle juge à propos d'affecter à la dotation de tous fonds de réserves facultatives ou de reporter à nouveau.

En outre, l'assemblée générale peut décider la mise en distribution de sommes prélevées sur les réserves dont elle a la disposition, en indiquant expressément les postes de réserves sur lesquels les prélèvements sont effectués.

La perte, s'il en existe, est portée en report à nouveau pour être imputée sur les bénéfices des exercices ultérieurs, jusqu'à extinction.

Hors le cas de réduction de capital, aucune distribution ne peut être faite aux actionnaires lorsque les capitaux propres sont ou deviendraient, à la suite de celle-ci, inférieurs au montant du capital augmenté des réserves légales ou statutaires.

Les modalités de mise en paiement des dividendes votés par l'assemblée générale sont fixées par elle ou, à défaut, par le Directoire. Toutefois, la mise en paiement des dividendes doit avoir lieu dans un délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice, sauf prolongation par autorisation de justice.

L'assemblée générale ordinaire a la faculté d'accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution ou des acomptes sur dividende, une option entre le paiement du dividende ou des acomptes sur dividende, en numéraire ou en actions dans les conditions légales et réglementaires applicables.

Le Directoire a la faculté de décider la mise en paiement d'acomptes sur dividende dans les conditions prescrites par la loi.

Les dividendes non réclamés dans les cinq ans de leur mise en paiement sont prescrits au profit de l'Etat.

21.2.8 Clauses susceptibles d'avoir une incidence sur le contrôle de la Société

Néant.

21.2.9 Stipulations particulières régissant les modifications du capital

Néant.

CHAPITRE 22 – CONTRATS IMPORTANTS

La Société attire l'attention des investisseurs sur le fait qu'une part non négligeable de la stratégie de la Société repose sur la signature de partenariats avec des tiers, tels que ceux conclus avec bioMérieux et Allergan, pour le développement et la commercialisation de ses produits et molécules et sur le facteur de risque lié à l'absence de conclusion de partenariat ou au renouvellement des partenariats existants (voir le chapitre 4.1 du présent document de référence). La politique de la Société est de continuer à nouer des partenariats avec des sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie. Elle estime que ces partenariats devraient lui permettre d'obtenir des revenus sous forme de paiements de jalons et de royalties, l'accès à des technologies spécifiques, à des échantillons cliniques, à des composés dont elle a besoin dans le cadre de sa recherche et développement, pour augmenter le nombre d'opportunités de co-développement de médicaments et de diagnostics compagnons de produits thérapeutiques développés par les partenaires.

De plus, dans le cadre normal de son activité, la Société travaille avec des sociétés extérieures pour la conduite d'essais cliniques et pour la fourniture et la production de certains de ses diagnostics et produits thérapeutiques candidats ou de leurs composants.

Concernant ces partenariats, il convient de distinguer (i) les programmes de développement de composés tels que EHT/AGN 0001 et EHT/AGN 0002, à partir des cibles thérapeutiques choisies par Allergan dans le cadre du contrat de collaboration et cédés éventuellement à BMS et (ii) la propriété intellectuelle (brevets) s'attachant à ces programmes. La Société reste propriétaire conjointement avec Allergan de ses brevets et donne licence à Allergan (puis sous-licence à BMS) de sa part de copropriété sur ces brevets en échange de points d'étapes et de redevances futurs.

Les principaux contrats en cours, dont certaines caractéristiques ne peuvent être rendues publiques en raison de l'engagement de confidentialité qu'ils prévoient, sont les suivants :

PharmaCog (voir le chapitre 6.6.1.1 du présent document de référence)

Le 11 février 2010, la Société a été choisie pour faire partie du consortium européen IMI (Initiative Médicaments Innovants) spécialisé dans l'identification de biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer (PharmaCog).

PharmaCog se concentre sur la médecine translationnelle et l'harmonisation des outils de recherche. Une fois le projet terminé, PharmaCog devrait fournir les outils nécessaires à une définition plus précise du potentiel d'un candidat médicament, à une réduction de la période de développement de nouvelles thérapies et ainsi accélérer l'approbation de nouveaux traitements prometteurs.

Allergan - Bristol-Myers Squibb (voir le chapitre 6.6.3.1 du présent document de référence)

Le 3 mars 2010, Allergan, Inc. et Bristol-Myers Squibb Company ont signé un accord de licence exclusive mondiale portant sur le développement et la commercialisation d'EHT/AGN 0001 (AGN-209323), le composé le plus avancé de la collaboration de la Société avec Allergan. EHT/AGN 0001 est prêt à entrer en Phase II, c'est une petite molécule administrée oralement, en développement clinique dans la douleur neuropathique. L'accord entre Allergan et Bristol-Myers Squibb comprend aussi la cession des droits pour EHT/AGN 0002 et ses autres composés associés.

Selon les termes de la sous-licence consentie par Allergan à Bristol-Myers Squibb, la Société a reçu sur l'année un versement initial de 4 millions de dollars. La Société pourra percevoir des paiements d'étape en fonction du développement et de l'enregistrement d'EHT/AGN 0001, et ceci pour un montant qui pourrait dépasser 32 millions de dollars. La Société recevra également des redevances sur les futures ventes mondiales.

La Société continue sa collaboration avec Allergan sur d'autres composés en développement, en particulier EHT/AGN 0003, des composés propriétaires issus du programme de chimie médicinale de la Société. Ces composés sont actifs contre une nouvelle cible enzymatique et auraient des applications thérapeutiques dans les domaines de l'ophtalmologie et des maladies neuro-dégénératives. Les paiements d'étape et les redevances sur ventes futures prévus dans l'accord de collaboration actuel s'appliqueront à ces composés ainsi qu'aux produits qui en seraient dérivés.

Genmab A/S

Le 14 juin 2010, la Société a conclu un accord avec Genmab A/S sur une série de nouveaux variants d'épissage d'ARN qui avaient été identifiés dans le cadre d'une étude pilote préalable couronnée de succès. Ces variants pourraient être utilisés comme cibles pour le développement par Genmab de nouvelles thérapies contre le cancer du sein. Par cet accord, Genmab obtient les droits exclusifs de développement et de commercialisation sur 10 événements d'épissage extraits de l'ensemble des nouveaux variants identifiés pour le cancer du sein avec l'outil hGWSA d'Exonhit.

Au cours de l'étude pilote, la Société a utilisé sa plateforme hGWSA pour repérer plus de 2 700 séquences ARN exprimées spécifiquement dans les cellules tumorales du sein. Ces séquences ont été regroupées dans une base de données qui peut être analysée en fonction d'algorithmes adaptés à différentes cibles et classes thérapeutiques. L'analyse de la base a ainsi permis d'identifier 400 séquences susceptibles de correspondre à de nouvelles cibles thérapeutiques permettant de mettre au point des anticorps innovants pour traiter le cancer du sein. Parmi les 400 séquences, Genmab en a donc retenu 10 qui feront l'objet d'une caractérisation plus poussée.

Selon les termes de l'accord, Genmab détient des droits préférentiels de négociation sur les autres séquences qu'Exonhit sera en mesure de définir à partir de la base de données. La Société conserve l'intégralité de l'exploitation de la base de données. Les modalités financières de l'accord n'ont pas été divulguées.

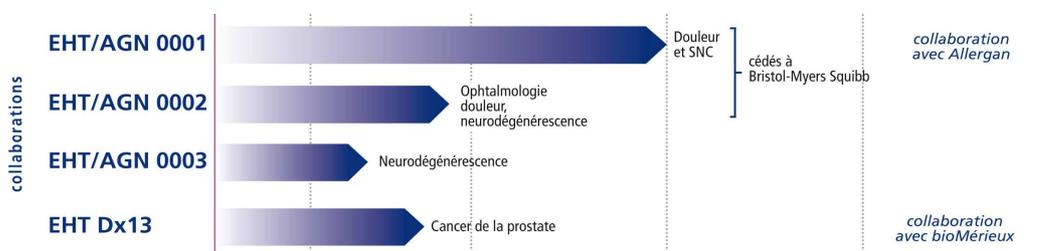
bioMérieux (voir le chapitre 6.6.3.2 du présent document de référence)

Après un premier accord de recherche conclu en 2000, la Société a signé le 1^{er} janvier 2003 un accord de recherche et développement stratégique avec la société bioMérieux, acteur majeur du diagnostic *in vitro*. Cet accord, qui portait initialement sur le cancer du sein, a été étendu à d'autres tests de diagnostic sanguins et tissulaires dans le domaine des cancers. Il arrivera à échéance en octobre 2011.

En rémunération des efforts de recherche réalisés par la Société dans le cadre de cette collaboration, bioMérieux effectue des paiements de recherche et développement. La Société pourrait également recevoir des paiements de bioMérieux liés au franchissement d'étapes clés du projet. En cas de succès, la Société recevra des redevances sur les ventes que bioMérieux réalisera.

bioMérieux a pris une option de licence commerciale exclusive et mondiale d'utilisation et d'exploitation des résultats de la collaboration dans le cadre de laquelle Exonhit concéderait à bioMérieux, pour toute la durée de la licence commerciale les droits d'exploitation des technologies et méthodes brevetables ou non, détenues par Exonhit à la date d'entrée en vigueur du contrat, ou à tout moment pendant la durée du contrat et utilisables dans le domaine, y compris les technologies et applications revendiquées au titre des brevets ci-après identifiés par leur numéro d'accord aux Etats-Unis d'Amérique, à savoir les brevets de procédé « DATAS » (US 6 251 590), les brevets « Tests diagnostiques sanguins » (US 6 372 432) et les brevets couvrant les biopuces optimisées pour la découverte d'événements d'épissage (US 6 881 571).

Les produits du portefeuille de la Société qui sont développés dans le cadre de contrats de partenariat sont rappelés dans le schéma suivant.



**CHAPITRE 23 – INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D’EXPERTS
ET DECLARATIONS D’INTERETS**

Néant.

CHAPITRE 24 – DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

L'ensemble des documents sociaux de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires est consultable au siège de la Société.

Peuvent notamment être consultés :

- (a) l'acte constitutif et les statuts de la Société ;
- (b) tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établies par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le document de référence ;
- (c) les informations financières historiques de la Société pour chacun des deux exercices précédant la publication du document de référence.

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 63-65, Boulevard Masséna, 75013 PARIS. Le document de référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.exonhit.com) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

La Société entend communiquer ses résultats financiers conformément aux exigences des lois et réglementations en vigueur.

CHAPITRE 25 – INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Hormis Exonhit Therapeutics Inc., la filiale à 100% de la Société enregistrée dans l'Etat du Delaware (Etats-Unis), dont l'activité est décrite à la section 7 « Organigramme » du présent document de référence, la Société ne détient pas d'autres participations.

GLOSSAIRE

- Acétylcholinestérase
- Enzyme qui participe à la dégradation de l'acétylcholine (composé transmettant des signaux entre cellules nerveuses dans le cerveau).
- ADAS-COG
- Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale : Test psychométrique de quantification des fonctions cognitives très utilisé pour la recherche et les essais pharmacologiques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.
- ADN
- Acide DésoxyriboNucléique : molécule présente dans toutes les cellules vivantes, qui renferme l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement d'un organisme. C'est aussi le support de l'hérédité car il est transmis lors de la reproduction, de manière intégrale ou non. Il porte donc l'information génétique et constitue le génome des êtres vivants. L'ADN détermine la synthèse des protéines, par l'intermédiaire de l'ARN.
- AD/PD
- Alzheimer Disease, Parkinson Disease : congrès organisé tous les deux ans.
- AFSSAPS
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments et des Produits de Santé : agence réglementaire qui assure en France la sécurité sanitaire des médicaments, des produits biologiques et des dispositifs médicaux (dont les diagnostics in vitro).
- Agoniste
- Composé qui stimule ou déclenche une activité biologique, agissant communément sur un récepteur.
- Angiogenèse
- Processus par lequel de nouveaux vaisseaux sanguins croissent à partir de vaisseaux existants. Ce processus est mis en œuvre dans les tumeurs cancéreuses pour en assurer la vascularisation au fur et à mesure de leur croissance (voir aussi anti-angiogenèse).
- Antagoniste
- Composé qui inhibe une activité biologique par compétition avec un agoniste.
- Anti-angiogénèse
- Processus contrant l'angiogenèse. En empêchant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins dans une tumeur, on prive celle-ci des apports en énergie nécessaires à son développement.
- Anticorps
- Protéine complexe utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents pathogènes de manière spécifique.
- ApoE4
- Apolipoprotéine E4 : protéine impliquée dans le métabolisme des lipides et dont la présence chez un individu constitue un facteur de risque au développement de la maladie d'Alzheimer.
- ARN
- Acide RiboNucléique : molécule biologique trouvée dans pratiquement tous les organismes vivants. C'est une molécule chimiquement proche de l'ADN synthétisée dans les cellules à partir d'une matrice d'ADN dont il est une copie. L'ARN est une molécule transitoire qui permet de transporter l'information génétique portée par l'ADN du noyau vers le cytoplasme de la cellule où il sera traduit en protéines.
- ARN pré-messager
- Molécule d'ARN transcrite à partir de l'ADN d'un gène, et qui doit subir plusieurs transformations (dont fait partie l'épissage) pour

générer un ARN messenger.

ARN messenger	<ul style="list-style-type: none">• Molécule d'ARN mature transcrite à partir de l'ARN pré-messenger, et qui sert de modèle pour la traduction (ou synthèse) d'une protéine.
Assurance qualité	<ul style="list-style-type: none">• Ensemble d'actions systématiques définies et planifiées qui sont mise en œuvre pour s'assurer qu'une activité (par exemple la fabrication d'un produit ou les essais cliniques) est réalisée de façon à délivrer un produit ou un résultat correspondant aux standards préalablement déterminés (caractéristiques physiques pour un produit, documentation et collectes des données pour un essai clinique).
Autorisation de Mise sur le Marché	<ul style="list-style-type: none">• Autorisation de commercialisation d'une substance médicamenteuse accordée par une Autorité réglementaire (AFSSAPS, EMA, FDA) sur la base d'un dossier regroupant l'ensemble des données précliniques, cliniques et pharmaceutiques du produit.
Bioinformatique	<ul style="list-style-type: none">• Domaine interdisciplinaire, situé au carrefour de l'informatique, des mathématiques et de la biologie, et qui traite de l'application de l'informatique aux sciences biologiques.
Biomarqueur	<ul style="list-style-type: none">• Caractéristique mesurée objectivement (c'est-à-dire avec une précision et une reproductibilité suffisantes) et évaluée comme indicateur de processus physiologique ou pathologique, ou de l'action de médicaments.
Biopsie	<ul style="list-style-type: none">• Prélèvement d'un échantillon de tissus dans un organisme pour en réaliser une analyse au microscope.
Biopuce à ADN	<ul style="list-style-type: none">• Arrangement ordonné, sur un support solide, de centaines ou de milliers de sondes moléculaires dont la fonction est de reconnaître, dans un mélange, la présence de fragments d'ADN spécifiques.
Biostatistique	<ul style="list-style-type: none">• Domaine scientifique constitué par l'application des théories et méthodes statistiques à la biologie, entre autre pour analyser des ensembles d'observations.
Biotechnologie	<ul style="list-style-type: none">• Application des techniques qui utilisent des organismes vivants ou certains de leurs composants à des fins pratiques, techniques ou industrielles.
Cascade ou chemin de signalisation	<ul style="list-style-type: none">• Séquence de réactions chimiques ou biologiques par lesquelles une substance est convertie en une autre.
Centre mémoire	<ul style="list-style-type: none">• Unité pluridisciplinaire (gériatrie, neuropsychologie, imagerie,...) mise en place au sein d'un hôpital pour diagnostiquer et traiter les patients atteints de troubles de la mémoire.
Chimie médicinale	<ul style="list-style-type: none">• Discipline qui a pour objet la découverte, la conception, l'identification et la préparation de substances biologiquement actives.
Cible thérapeutique	<ul style="list-style-type: none">• Composant cellulaire (récepteur, enzyme,...) qui constitue la cible de médicaments.
CLIA	<ul style="list-style-type: none">• Clinical Laboratory Improvement Amendments (1988) : standards de qualité applicables aux laboratoires pratiquant des tests sur des échantillons d'origine humaine aux Etats-Unis, hors essais cliniques ou recherche fondamentale.

Cognition	<ul style="list-style-type: none"> • Désigne l'ensemble des activités mentales (pensée, perception, action, volonté, mémorisation, rappel, apprentissage) impliquées dans la relation d'une personne à son environnement et qui lui permettent d'acquérir et de manipuler des connaissances (associations, rétroaction, traitement de l'information, résolution de problèmes, prise de décision, etc.).
CRO	<ul style="list-style-type: none"> • Contract research organization : société effectuant des activités de recherche et développement pour compte de tiers. C'est souvent à une CRO spécialisée qu'est sous-traitée la réalisation d'un essai clinique.
Cytologique	<ul style="list-style-type: none"> • Qui a trait aux cellules (par exemple, analyse cytologique).
Cytoponction	<ul style="list-style-type: none"> • Procédure technique permettant de recueillir des cellules au sein d'une lésion (par exemple tumeur mammaire ou kyste) à l'aide d'une aiguille fine, par aspiration. Cette procédure est souvent accompagnée d'un repérage échographique afin d'aider à mieux localiser la lésion.
DATAS™	<ul style="list-style-type: none"> • Differential Analysis of Transcripts with Alternative Splicing : Analyse Différentielle des Transcrits par l'Epissage Alternatif : une technologie brevetée de biologie moléculaire développée par Exonhit et dédiée à l'identification et la caractérisation d'événements d'épissage alternatif permettant de fournir des informations clés sur la détection, le diagnostic et le traitement des maladies.
Dégénérescence maculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Altération de la zone centrale de la rétine, permettant la vision fine et précise, provoquant une perte progressive de la vision.
Démence	<ul style="list-style-type: none"> • Détérioration globale des fonctions cognitives chez une personne avec un retentissement dans les activités de la vie quotidienne.
Démence vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome démentiel résultant de manière prédominante de pathologie impliquant les vaisseaux sanguins cérébraux (exemple, des accidents vasculaires cérébraux).
Développement clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Ensemble des études cliniques mises en œuvre afin de démontrer l'efficacité et la bonne tolérance d'une molécule dans une ou plusieurs pathologies. Le développement clinique a pour objectif de déterminer le ratio bénéfice/risque du médicament dans une population de patients définie. Si le ratio s'avère favorable pour le patient, il permettra la mise sur le marché de la molécule. Le développement clinique se compose de plusieurs phases successives (phase I à phase IV) avec des populations de patients de plus en plus importantes.
Double aveugle	<ul style="list-style-type: none"> • Méthode utilisée lors d'essais cliniques comparatifs afin d'éviter les biais pouvant influencer la mesure de l'efficacité et/ou de la tolérance du produit à l'étude. Ni le patient ni le médecin investigateur ne connaissent la nature du produit (placebo ou médicament testé) que le patient reçoit dans le cadre de l'essai.
Efficacité	<ul style="list-style-type: none"> • Qualité d'un médicament à corriger les symptômes, à guérir, ou à modifier l'évolution d'une maladie.

EHT 107	<ul style="list-style-type: none"> • Programme thérapeutique d'ExonHit en cours de développement préclinique pour le traitement des cancers.
EHT 0202	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament candidat d'ExonHit pour le traitement de la maladie d'Alzheimer ayant terminé avec succès la phase IIA de son développement.
EMA	<ul style="list-style-type: none"> • European Medicines Agency. Agence décentralisée de l'Union Européenne qui est responsable de l'évaluation scientifique des médicaments développés par l'industrie pharmaceutique pour une utilisation dans l'Union Européenne. Si l'évaluation est favorable, l'EMA émet un avis positif qui permet à la Commission Européenne d'en autoriser la mise sur le marché.
Enzyme	<ul style="list-style-type: none"> • Macromolécule gouvernant des réactions biochimiques spécifiques au sein de l'organisme.
Epissage alternatif	<ul style="list-style-type: none"> • Processus naturel générant la production de deux ou de plusieurs ARNs messagers différents à partir d'un seul gène.
Etude clinique en vie réelle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etude clinique dont l'objet est de recueillir des données dans les conditions de pratique médicale habituelle.
Etude contrôlée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etude dans laquelle le traitement attribué fait l'objet d'une comparaison avec, soit un autre traitement, soit un placebo. Cette procédure permet ainsi de mieux évaluer l'efficacité et la tolérance propre au produit étudié.
Etude longitudinale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etude clinique comportant une période de suivi prospectif des patients sur une période déterminée.
Etude non interventionnelle	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etude clinique n'interférant pas avec les soins habituellement prodigués aux patients pour une pathologie donnée.
Etude randomisée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etude clinique dans laquelle il existe une procédure d'attribution aléatoire du traitement donné aux sujets de l'étude. Cette démarche est réalisée afin de minimiser les biais de résultats de l'étude.
Effet/Événement indésirable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un événement indésirable désigne une manifestation nocive et non recherchée, survenant chez un sujet exposé à un produit de santé (ex : un médicament), sans préjuger d'un lien de causalité.
Exon	<ul style="list-style-type: none"> • Fragment codant d'un gène qui persiste dans l'ARN messager.
FDA	<ul style="list-style-type: none"> • Food and Drug Administration. Autorité réglementaire américaine qui protège la santé publique en évaluant l'innocuité, l'efficacité et la sécurité d'un certain nombre de produits dont les médicaments et les dispositifs médicaux (dont les diagnostics <i>in vitro</i>). Après évaluation, elle autorise ou non la mise sur le marché de ces produits.
FISH	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorescent <i>In Situ</i> Hybridization : méthode cytogénétique utilisée pour mettre en évidence les anomalies chromosomiques.
Gène	<ul style="list-style-type: none"> • Portion d'ADN destinée à être transformée en ARN. La molécule d'ARN ainsi produite peut soit être traduite en protéine (elle est dans ce cas appelée ARN messager), soit être directement fonctionnelle (c'est le cas pour les ARN ribosomiaux ou les ARN de transfert).
GABA	<ul style="list-style-type: none"> • Substance présente dans le cerveau, et qui est un neuromédiateur

ayant un effet inhibiteur rapide sur la neurotransmission.

Génome	<ul style="list-style-type: none">• Totalité du matériel génétique (ADN) d'un organisme.
Génomique	<ul style="list-style-type: none">• Discipline scientifique qui a pour objet d'inventorier l'ensemble des gènes d'un organisme vivant et d'en étudier les fonctions.
GRAL	<ul style="list-style-type: none">• Groupe de Recherche sur la maladie d'Alzheimer qui organise un congrès annuel.
hGWSA	<ul style="list-style-type: none">• Human Genome-Wide SpliceArray™ : biopuce spécifique d'Exonhit permettant la détection de tous les événements de transcription et d'épissage du génome humain.
IUO	<ul style="list-style-type: none">• For Investigation Use Only : se dit d'un dispositif médical de diagnostic qui ne peut être utilisé que dans des études cliniques réglementées, à des fins d'évaluation de performance et d'utilité clinique.
<i>In vitro</i>	<ul style="list-style-type: none">• Se dit d'un fait, d'une expérience ou d'une réaction qui se produit en tube à essai, hors d'un organisme vivant.
IVD	<ul style="list-style-type: none">• In Vitro Diagnostic ou dispositif médical de diagnostic in vitro.
<i>In vivo</i>	<ul style="list-style-type: none">• Se dit d'un fait, d'une expérience ou d'une exploration qui est observée ou pratiquée dans l'organisme vivant.
IND	<ul style="list-style-type: none">• Investigational New Drug. Nouveau Médicament de Recherche qui peut être utilisé dans un essai clinique après avoir reçu l'approbation de la FDA sur la base de la soumission d'un dossier réglementaire contenant des données relatives à ce nouveau médicament de recherche.
Intron	<ul style="list-style-type: none">• Segment de gène situé entre des exons qui est excisé avant la traduction de l'ARN messenger et qui ne sert pas au codage de la synthèse protéique.
JASFGG	<ul style="list-style-type: none">• Journées Annuelles de la Société Française de Gériatrie et Gériatrie : congrès organisé une fois par an.
LCR	<ul style="list-style-type: none">• Liquide céphalo-rachidien : liquide baignant le système nerveux central (cerveau, moelle épinière) servant à la fois d'amortisseur physique des chocs potentiels, de véhicule pour l'élimination des déchets produits par le système nerveux, et de milieu protecteur à ce dernier via le système immunitaire. La composition du LCR reflète indirectement les mécanismes physiologiques et pathologiques qui se déroulent au niveau cérébral.
Leucocytes	<ul style="list-style-type: none">• Cellules sanguines, appelées également globules blancs, et constituées de différentes catégories (granulocytes, monocytes, lymphocytes).
Maladie d'Alzheimer	<ul style="list-style-type: none">• Maladie dégénérative du système nerveux central, responsable d'un syndrome démentiel (diminution de la mémoire et du jugement, perte des capacités cognitives). C'est la plus fréquente des démences.

Maladie neurodégénérative	<ul style="list-style-type: none"> • Ensemble des maladies du système nerveux caractérisées par une altération des fonctions du tissu nerveux, voire par la mort des cellules nerveuses.
Malin, maligne	<ul style="list-style-type: none"> • Se dit d'un tissu dont le caractère cancéreux est établi, par opposition à bénin, bénigne.
Mild Cognitive Impairment (MCI)	<ul style="list-style-type: none"> • Trouble cognitif léger sans impact sur les activités de la vie quotidienne. On distingue plusieurs types de MCI dont certains sont plus fréquemment associés à une évolution vers une démence de type Alzheimer. Le MCI peut représenter une forme précoce de la maladie d'Alzheimer avant le stade de la démence.
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> • Méthode par laquelle un médicament produit son effet.
MMSE	<ul style="list-style-type: none"> • Mini-Mental State Examination : Test psychométrique, simple et général, communément utilisé afin d'estimer la sévérité du déficit cognitif chez les patients.
NMDA	<ul style="list-style-type: none"> • (Acide N-méthyl-D-aspartique) : il s'agit d'un dérivé d'acide aminé (glutamate) qui possède un rôle au niveau cérébral. Le NMDA, qui se fixe sur les récepteurs du même nom, est un neuromédiateur excitateur qui peut être également impliqué dans un mécanisme de toxicité neuronale (excitotoxicité) observé dans différentes pathologies, dont la maladie d'Alzheimer.
Oméga-3	<ul style="list-style-type: none"> • Type de lipides (acide gras insaturés) retrouvés notamment dans le poisson et certains végétaux, et dont la consommation pourrait être bénéfique à la santé.
Ophtalmologie	<ul style="list-style-type: none"> • Spécialité de la médecine consacrée à l'identification, la prévention, et au traitement des pathologies de l'œil et de ses annexes.
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> • Étude des différentes étapes du devenir des substances pharmacologiquement actives dans l'organisme : absorption, distribution, métabolisme et excrétion, en fonction du temps, de la dose, et de la voie d'administration.
Physiopathologie	<ul style="list-style-type: none"> • Etude des mécanismes biologiques associés aux pathologies.
PK	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmacocinétique.
Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Substance dépourvue de toute activité pharmacologique, mais pouvant générer un effet bénéfique potentiel mesurable (effet placebo) chez certains patients.
PMA	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-Market Approval : procédure d'approbation de pré-commercialisation d'un nouveau dispositif médical n'ayant pas de produit équivalent sur le marché américain. Ce dossier, incluant des données techniques et des résultats d'études cliniques obtenus avec ce dispositif, est soumis à la FDA pour évaluation, en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché américain d'un nouveau dispositif médical de diagnostic in vitro.
Ponction à l'aiguille fine	<ul style="list-style-type: none"> • Voir Cytoponction.
Ponction lombaire	<ul style="list-style-type: none"> • Acte médical par lequel on prélève du liquide céphalo-rachidien, généralement au niveau lombaire, à des fins d'analyses biologiques.

Prévalence	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de cas d'un événement (par exemple, une maladie) présent, à un moment donné, dans une population. La prévalence est souvent reportée en nombre de cas pour un nombre précis d'individus (par exemple, 10 cas/1000 personnes).
Primo-consultant	<ul style="list-style-type: none"> • Personne consultant pour la première fois en centre mémoire et chez laquelle un ensemble d'évaluations est mise en œuvre par l'équipe soignante afin d'établir un diagnostic.
Profil de sécurité	<ul style="list-style-type: none"> • Terme utilisé en relation avec les effets indésirables produits par un médicament.
Promoteur	<ul style="list-style-type: none"> • Personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique.
Protéine	<ul style="list-style-type: none"> • Une molécule composée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés assemblés dans un ordre spécifique ; cet ordre est déterminé par la séquence des nucléotides sur le gène ou les gènes codant pour cette protéine. Les protéines sont nécessaires à la structure, la fonction et la régulation des cellules, des tissus et des organes et chaque protéine a une ou des fonctions uniques. Les hormones, les enzymes et les anticorps sont des exemples de protéines.
Protocole	<ul style="list-style-type: none"> • Document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai.
QPCR	<ul style="list-style-type: none"> • Quantitative PCR (ou PCR en temps réel) : méthode particulière de réaction en chaîne par polymérase permettant de dupliquer un brin d'ADN et d'en mesurer la quantité.
Récepteur	<ul style="list-style-type: none"> • Molécule localisée dans la cellule ou à sa surface, sur laquelle un agoniste ou un antagoniste va se fixer pour induire ou bloquer une réponse biologique.
RUO	<ul style="list-style-type: none"> • For Research Use Only. Se dit d'un dispositif médical destiné à une utilisation en recherche uniquement.
Sensibilité	<ul style="list-style-type: none"> • La sensibilité d'un test de diagnostic est sa capacité à identifier correctement (c'est à dire à rendre un résultat positif) les sujets malades.
Spécificité	<ul style="list-style-type: none"> • La spécificité d'un test de diagnostic est sa capacité à identifier correctement les sujets non malades (c'est à dire à rendre un résultat négatif).
SpliceArray™	<ul style="list-style-type: none"> • Nouvelle plateforme développée par Exonhit permettant la détection de tous les événements de transcription et d'épissage du génome.
Stratification des patients	<ul style="list-style-type: none"> • Classement d'une population de patient en différents groupes en fonction de leur capacité à répondre ou non à un traitement donné.
Thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> • Qui possède des propriétés susceptibles de guérir une maladie.
Toxicologie	<ul style="list-style-type: none"> • L'étude, dans des systèmes biologiques, des effets indésirables et toxiques de médicaments.
Traduction	<ul style="list-style-type: none"> • Transformation de l'ARN en protéine.
Transcription	<ul style="list-style-type: none"> • Passage de l'information génétique de l'ADN à l'ARN.

510k

- Pre-market notification : procédure de notification de pré-commercialisation d'un nouveau dispositif médical ayant un produit équivalent sur le marché américain. Ce dossier, démontrant l'équivalence substantielle de ce dispositif avec un dispositif médical précédemment approuvé par la FDA, est soumis à celle-ci pour évaluation, en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché américain en tant que dispositif médical de diagnostic in vitro.