



INTEGRAGEN

Société anonyme au capital de 3 771 471 euros
Siège social : Genopole Campus 1, Genavenir 8
5, rue Henri Desbruères - 91000 EVRY
RCS EVRY B 432 176 543

Document de présentation

Dans le cadre d'une opération de placement privé préalable à l'admission sur Alternext
des actions de la Société

Ce document de présentation est réalisé dans le cadre d'une opération de placement exclusivement réservée à des investisseurs qualifiés tels qu'ils sont définis par l'article L. 411-2 du code monétaire et financier. Cette opération, préalable à une admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris SA a pris la forme d'une augmentation de capital. Les personnes ou entités mentionnées au 2° du II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier ne peuvent participer à cette opération que pour compte propre dans les conditions fixées par les articles D. 411-1, D. 411-2, D. 734-1, D. 744-1, D.754-1 et D764-1 du code monétaire et financier. Cette opération ne donne pas lieu à un prospectus soumis au visa de l'Autorité des marchés financiers. La diffusion, directe ou indirecte, dans le public des instruments financiers acquis à l'occasion de cette émission ne peut être réalisée que dans les conditions prévues aux articles L. 411-1, L. 411-2, L.412-1 et L. 621-8 à L. 621-8-3 du code monétaire et financier.

Des exemplaires du présent document sont disponibles sans frais auprès de la Société et consultables sur les sites internet d'Alternext (www.alternext.com) et de la Société (www.IntegraGen.com) ainsi qu'auprès de Bryan, Garnier & Co. sis 26, avenue des Champs- Elysées 75008 Paris.



Listing Sponsor – Chef de file – Teneur de livre

RAPPEL

Extraits du code monétaire et financier à la date du présent Document de Présentation.

Article D411-1

I. - Ont la qualité d'investisseurs qualifiés au sens de l'article L. 411-2 lorsqu'ils agissent pour compte propre :

1° Les établissements de crédit mentionnés à l'article L. 511-9 ;

2° L'Etat, la Caisse de la dette publique, la Caisse d'amortissement de la dette sociale, la Banque de France, l'Institut d'émission des départements d'outre-mer, l'Institut d'émission d'outre-mer et la Caisse des dépôts et consignations ;

3° Les entreprises d'investissement mentionnées à l'article L. 531-4 ;

4° Les sociétés d'investissement mentionnées à l'article 6 de l'ordonnance du 2 novembre 1945 ;

5° Les organismes de placement collectif mentionnés à l'article L. 214-1 et les sociétés de gestion d'organisme de placement collectif mentionnées à l'article L. 543-1 ;

6° Les entreprises d'assurance et de réassurance mentionnées respectivement au premier alinéa de l'article L. 310-1 et à l'article L. 310-1-1 du code des assurances, les sociétés de groupe d'assurance mentionnées à l'article L. 322-1-2 du même code, les mutuelles et unions de mutuelles relevant du livre II du code de la mutualité autres que celles mentionnées à l'article L. 510-2 du même code, ainsi que les institutions de prévoyance régies par le livre IX du code de la sécurité sociale ;

7° Le fonds de réserve pour les retraites mentionné à l'article L. 135-6 du code de la sécurité sociale, les institutions de retraites professionnelles mentionnées à l'article L. 370-1 du code des assurances pour leurs opérations mentionnées à l'article L. 370-2 du même code, ainsi que les personnes morales administrant une institution de retraite professionnelle mentionnée à l'article 5 de l'ordonnance n° 2006-344 du 23 mars 2006 relative aux retraites professionnelles supplémentaires ;

8° Les autres établissements financiers agréés ou réglementés ;

9° Les Etats membres de l'Organisation de coopération et de développement économiques ;

10° La Banque centrale européenne et les banques centrales des Etats membres de l'Organisation de coopération et de développement économiques ;

11° Les organismes financiers internationaux à caractère public auxquels la France ou tout autre Etat membre de l'Organisation de coopération et de développement économiques adhère ;

12° Les sociétés de capital-risque mentionnées à l'article 1er de la loi du 11 juillet 1985 ;

13° Les sociétés financières d'innovation mentionnées au III de l'article 4 de la loi du 11 juillet 1972 ;

14° Les intermédiaires en marchandises ;

15° Les entités remplissant au moins deux des trois critères suivants :

- effectifs annuels moyens supérieurs à 250 personnes ;

- total du bilan supérieur à 43 millions d'euros ;

- chiffre d'affaires net ou recettes nettes supérieurs à 50 millions d'euros.

Ces critères sont appréciés au vu des derniers comptes consolidés ou, à défaut, des comptes sociaux, tels que publiés et, le cas échéant, certifiés par les commissaires aux comptes.

II. - Ont également la qualité d'investisseurs qualifiés, lorsqu'ils agissent pour compte propre et à partir du jour de réception de l'accusé de réception attestant de leur inscription sur le fichier mentionné à l'article D. 411-3 :

1° Les entités qui remplissent au moins deux des trois critères suivants :

- effectifs annuels moyens inférieurs à 250 personnes ;

- total du bilan inférieur à 43 millions d'euros ;

- chiffre d'affaires ou montant des recettes inférieur à 50 millions d'euros.

Ces critères sont appréciés au vu des derniers comptes consolidés ou, à défaut, des comptes sociaux, tels que publiés et, le cas échéant, certifiés par les commissaires aux comptes. La décision d'inscription sur le fichier mentionné à l'article D. 411-3 est prise, selon le cas, par le conseil d'administration, par le directoire, par le ou les gérants, ou par l'organe de gestion de l'entité ;

2° Les personnes physiques remplissant au moins deux des trois critères suivants :

- la détention d'un portefeuille d'instruments financiers d'une valeur supérieure à 500 000 euros ;

- la réalisation d'opérations d'un montant supérieur à 600 euros par opération sur des instruments financiers, à raison d'au moins dix par trimestre en moyenne sur les quatre trimestres précédents ;

- l'occupation pendant au moins un an, dans le secteur financier, d'une position professionnelle exigeant une connaissance de l'investissement en instruments financiers.

III. - Ont également la qualité d'investisseur qualifié :

- 1° Les entités mentionnées au I lorsqu'elles agissent pour le compte d'un organisme de placement collectif ou d'un investisseur qualifié appartenant à l'une des catégories mentionnées au I ou au II ;
2° Les prestataires de services d'investissement lorsqu'ils agissent dans le cadre d'une activité de gestion de portefeuille pour le compte de leur mandant.

Article D411-2

Ont également la qualité d'investisseurs qualifiés les personnes physiques ou entités reconnues investisseurs qualifiés dans les Etats parties à l'accord sur l'Espace économique européen, conformément aux dispositions de la directive 2003/71/CE du 4 novembre 2003.

Article D411-3

Les personnes ou entités mentionnées au II de l'article D. 411-1 qui en font la demande et déclarent sous leur responsabilité réunir les critères mentionnés au II de l'article D. 411-1 sont inscrites dans un fichier tenu par l'Autorité des marchés financiers selon les modalités fixées par son règlement général. Ces personnes ou entités peuvent renoncer à tout moment à leur qualité d'investisseur qualifié en accomplissant les formalités fixées par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

Article D411-4

Le seuil mentionné au dernier alinéa du II de l'article L. 411-2 est fixé à 100.

Résumé du Document de Présentation et principaux termes du Placement Privé

Avertissement au lecteur

Ce document de présentation est réalisé dans la cadre d'une opération de placement exclusivement réservée à des investisseurs qualifiés tels qu'ils sont définis par l'article L. 411-2 du code monétaire et financier. Cette opération, préalable à une admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris SA a pris la forme d'une augmentation de capital.

Les personnes ou entités mentionnées au 2° du II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier ne peuvent participer à cette opération que pour compte propre dans les conditions fixées par les articles D. 411-1, D. 411-2, D. 734-1, D. 744-1, D.754-1 et D764-1 du code monétaire et financier.

Cette opération ne donne pas lieu à un prospectus soumis au visa de l'Autorité des marchés financiers. La diffusion, directe ou indirecte, dans le public des instruments financiers acquis à l'occasion de cette émission ne peut être réalisée que dans les conditions prévues aux articles L. 411-1, L. 411-2, L.412-1 et L. 621-8 à L. 621-8-3 du Code monétaire et financier.

Ce résumé doit être lu comme une introduction au présent document de Présentation (le « **Document de Présentation** »). Toute décision d'investir dans les titres financiers qui font l'objet de l'opération doit être fondée sur un examen exhaustif du Document de Présentation.

Lorsqu'une action concernant l'information contenue dans le Document de présentation est intentée devant un tribunal, l'investisseur plaignant peut, selon la législation nationale des États membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen, avoir à supporter les frais de traduction du Document de Présentation avant le début de la procédure judiciaire. Les personnes qui ont présenté le résumé n'engagent leur responsabilité civile que si le contenu du résumé est trompeur, inexact ou contradictoire par rapport aux autres parties du Document de Présentation.

A. INFORMATION CONCERNANT L'EMETTEUR

IntegraGen, société anonyme de nationalité française immatriculée au registre du commerce et des sociétés d'Evry sous le numéro 432 176 543.

Secteur d'activité : Recherche-Développement en autres sciences physiques et naturelles (code NAF : 7219Z).

Aperçu des activités

La société a pour objet, directement ou indirectement, tant en France qu'à l'étranger :

- l'étude, la recherche et le développement de tous procédés ou produits diagnostics liés aux informations génétiques sur les maladies complexes, ainsi que l'étude, la recherche et le développement de tous produits réactifs s'y rattachant,
- plus généralement, l'étude, la recherche, le développement et la mise au point de tous procédés de production, de commercialisation dans le domaine des biotechnologies, et des sciences et technologies pouvant concourir à son développement,
- les activités de service, d'enseignement et de formation liées aux développements ci-dessus, le tout directement, ou indirectement, pour son propre compte ou pour le compte de tiers.

Informations financières sélectionnées

Principales données consolidées (données annuelles)

En €	2007	2008	2009
Ventes de produits	725 561	170 545	33 496
Ventes de services	1 587 500	2 089 315	2 779 589
Production stockée	89 676	-93 576	-3 450
Subventions d'exploitation	194 642	497 725	72 267
Reprises amort. et prov. d'exploitation	304 008	222 393	0
Autres produits d'exploitation	51 503	142	7
Transfert de charges d'exploitation	67 093	20 107	25 176
TOTAL PRODUITS D'EXPLOITATION	3 019 983	2 906 651	2 907 085
Achats matières 1ères & autres appro.	1 195 918	1 445 180	1 830 455
Variation stocks matières 1ères & aut. appro.	209 281	42 873	-152 815
Achats de sous-traitance	6 619	6 839	7 605
Achats non stockés, Matériel et Fournitures	135 966	83 738	47 404
Autres services extérieurs	817 669	941 186	932 328
Autres charges externes	1 335 010	1 422 670	1 354 895
Impôts, taxes et versements assimilés	66 051	65 901	97 397
Rémunération du personnel	1 875 824	1 650 270	1 153 353
Charges sociales	479 175	584 905	513 667
Dotations amort. et prov. d'exploit.	455 369	122 669	307 092
Autres charges d'exploitation	70 695	84 775	59 248
TOTAL CHARGES D'EXPLOITATION	6 647 577	6 451 006	6 150 629
RESULTAT D'EXPLOITATION	-3 627 594	-3 544 355	-3 243 544
TOTAL PRODUITS FINANCIERS	111 162	27 487	40 386
TOTAL CHARGES FINANCIERES	14 246	560 728	72 647
RESULTATS FINANCIERS	96 916	-533 241	-32 261
TOTAL PRODUITS EXCEPTIONNELS	6 169	208 443	93 012
TOTAL CHARGES EXCEPTIONNELLES	1 189	319 305	19 459
RESULTAT EXCEPTIONNEL	4 980	-110 862	73 553
Impôts sur les bénéfices	-178 343	-530 915	-598 884
RESULTAT NET	-3 347 355	-3 657 543	-2 603 368
Eléments de Bilan	2007	2008	2009
Trésorerie et équivalents de trésorerie	1 479 179	774 229	1 542 164
Total Actif	4 182 766	3 882 654	4 434 565
Capitaux Propres	1 680 985	1 486 242	1 446 658
Dettes Financières	177 297	237 933	212 528

B. INFORMATION CONCERNANT LE PLACEMENT PRIVE ET L'ADMISSION AUX NEGOCIATIONS SUR LE MARCHE ALTERNEXT DE NYSE EURONEXT PARIS DES ACTIONS DE LA SOCIETE

Description du placement privé (le « Placement Privé »)	Augmentations de capital d'un montant nominal de 800.149 euros réservées à des investisseurs qualifiés par l'émission de 800.149 actions (les « Nouvelles Actions ») d'une valeur nominale de 1 euro l'une représentant une souscription d'un montant total de 6.721.251,60 euros.
Raison et utilisation du produit de l'émission	Développement de nouvelles générations de produits et services de diagnostic de l'autisme et en oncologie ; Accélération du développement commercial en Europe et aux Etats Unis
Nombre de Nouvelles Actions émises	800.149
Prix d'émission unitaire des Nouvelles Actions	8,40 euros
Cotation des actions de la Société	Prévue pour le 18 juin 2010 sur le marché Alternext de NYSE Euronext
Engagements de conservation	Voir le paragraphe 18.5 « Engagement de conservation des actionnaires de la Société » ci-après
Date de règlement-livraison et de jouissance des Nouvelles Actions	Les Nouvelles Actions ont été livrées le 15 juin 2010 et elles portent jouissance à compter du 1 ^{er} janvier 2010.
Chef de File et Teneur de Livre	Bryan, Garnier & Co
Droit applicable	Droit français

C. DILUTION ET RÉPARTITION DU CAPITAL

Actionnariat

A la date du présent Document de Présentation et à l'issue du Placement Privé, le capital de la Société s'élève à 3.771.471 euros divisé en 3.771.471 actions d'une valeur nominale de 1 euro chacune et sa répartition en actions et en droits de vote est décrite dans le tableau ci-dessous.

	Capital non dilué		Capital pleinement dilué	
Actionnaires	Nombre d'actions	% du capital*	Nombre d'actions	% du capital*
Fondateurs personnes physiques	40 000	1,06	63 500	1,48
Fonds et sociétés gérés par IDInvest Partners	1 303 833	34,57	1 303 833	30,45
Fonds gérés par CDC Innovation	919 421	24,38	919 421	21,47
Fonds gérés par BIOAM Gestion	753 956	19,99	753 956	17,61
DSM Venturing	270 348	7,17	270 348	6,31
Autres investisseurs**	480 067	12,73	480 067	11,21
Total Investisseurs	3 727 625	98,84	3 727 625	87,04
Mandataires sociaux et management	3 846***	0,10	467 446	10,92
Salariés	0	0	24 000	0,56
TOTAL	3 771 471	100	4 282 571	100

* En l'absence d'actions auto-détenues et de droit de vote double, les droits de vote correspondent en nombre et en pourcentage à ceux des actions.

** détenant individuellement moins de 3% du capital

*** en ce inclus les 3.846 actions qui seront cédées à 4 membres de la direction immédiatement après l'admission des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris par l'un des fonds gérés par Avenir Finance Gestion.

Dilution liée au Placement Privé

Un actionnaire détenant 1% des actions de la Société (sur une base non diluée) détient après le Placement Privé 0,79% des actions de la Société. Sur une base pleinement diluée, l'actionnaire détenant 1% des actions de la Société avant le Placement Privé détient 0,81% des actions de la Société après le Placement Privé.

Les capitaux propres par action de la Société sont portés de 0,43 euro avant le Placement Privé à 2,12 euros après le Placement Privé et sur une base pleinement diluée du capital de 1,49 euros à 2,78 euros (le montant des capitaux propres est celui figurant dans les comptes annuels de la Société au 31 décembre 2009).

D. MODALITES PRATIQUES

Intermédiaires chargés du service financier des titres

Société Générale Securities Services

Chef de File, Teneur de Livre et Listing Sponsor

Bryan, Garnier & Co.

Contact Investisseurs

Monsieur Patrick Court

Directeur financier et administratif de la Société

Tel. : +33 1 60 91 09 00

Fax : +33 1 60.77.79.10

E-mail : patrick.court@integragen.com

Mise à disposition du Document de Présentation

Des exemplaires du présent document sont disponibles sans frais auprès de la Société et consultables sur les sites internet d'Alternext (www.alternext.com) et de la Société (www.integragen.com) ainsi qu'auprès de Bryan, Garnier & Co, sis 26, avenue des Champs-Elysées 75008 Paris.

TABLE DES MATIERES

Chapitre 1	PERSONNES RESPONSABLES DU DOCUMENT DE PRESENTATION	- 13 -
1.1	Personnes responsables des informations contenues dans le document de présentation	- 13 -
1.2	Attestation des personnes responsables du Document de présentation	- 13 -
1.3	Attestation du Listing Sponsor	- 13 -
1.4	Responsable des relations investisseurs	- 13 -
1.5	Engagements de la Société	- 14 -
Chapitre 2	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	- 15 -
2.1	Commissaire aux comptes titulaires	- 15 -
2.2	Commissaire aux comptes suppléants	- 15 -
Chapitre 3	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	- 16 -
Chapitre 4	FACTEURS DE RISQUES	- 17 -
4.1	Risques relatifs à l'activité du Groupe	- 17 -
4.2	Risques juridiques et règlementaires	- 18 -
4.3	Risques financiers.....	- 20 -
4.4	Assurance et couverture des risques	- 21 -
4.5	Risques liés à la cotation des actions IntegraGen sur le marché Alternext -	- 21 -
Chapitre 5	INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	- 23 -
5.1	Histoire et évolution de la Société	- 23 -
5.2	Investissements	- 26 -
Chapitre 6	APERÇU DES ACTIVITES	- 27 -
6.1	Introduction	- 27 -
6.2	Le diagnostic moléculaire : le segment le plus dynamique du marché du diagnostic in-vitro	- 27 -
6.3	Présentation de la plateforme technologique IntegraGen.....	- 30 -
6.4	Les tests diagnostics développés par la Société	- 33 -
6.5	L'activité de services	- 60 -
Chapitre 7	ORGANIGRAMME.....	- 64 -
Chapitre 8	PROPRIETE IMMOBILIERE, USINES ET EQUIPEMENTS	- 65 -
8.1	Propriété immobilière	- 65 -
8.2	Impact environnemental	- 65 -
Chapitre 9	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT DU GROUPE .	- 66 -
9.1	Présentation générale de la situation financière de la Société	- 66 -
9.2	Comparaison des exercices clos le 31 décembre 2007 et le 31 décembre 2008	- 68 -
9.3	Comparaison des exercices clos le 31 décembre 2008 et le 31 décembre 2009	- 69 -
Chapitre 10	TRESORERIE ET CAPITAUX	- 71 -
Chapitre 11	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	- 72 -

11.1	L'activité de recherche et développement	- 72 -
11.2	Propriété intellectuelle.....	- 72 -
Chapitre 12	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	- 77 -
12.1	Événements récents	- 77 -
12.2	Perspectives d'avenir.....	- 77 -
Chapitre 13	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE.....	- 79 -
Chapitre 14	ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	- 80 -
14.1	Membres du conseil d'administration	- 80 -
14.2	- 81 -	
14.3	Censeurs	- 82 -
14.4	Expérience des administrateurs	- 82 -
14.5	Conflits d'intérêts potentiels et accords	- 83 -
14.6	Engagements de conservation de titres des mandataires sociaux.....	- 83 -
Chapitre 15	REMUNERATIONS ET AVANTAGES.....	- 84 -
15.1	Rémunérations et avantages en nature attribués aux mandataires sociaux de la Société au titre des trois derniers exercices clos	- 84 -
15.2	Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages	- 84 -
Chapitre 16	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	- 85 -
16.1	Echéance du mandat des administrateurs	- 85 -
16.2	Contrats de service entre le Groupe et tout mandataire social	- 85 -
16.3	Comités spécialisés.....	- 85 -
16.4	Gouvernement d'entreprise	- 86 -
Chapitre 17	SALARIES	- 88 -
17.1	Effectifs*	- 88 -
17.2	Participation des mandataires sociaux	- 91 -
17.3	Intéressement et participation du personnel	- 91 -
Chapitre 18	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	- 93 -
18.1	Répartition actuelle du capital social et des droits de vote.....	- 93 -
18.2	Droits de vote des actionnaires.....	- 93 -
18.3	Contrôle de la Société.....	- 93 -
18.4	Pacte d'actionnaires	- 93 -
18.5	Engagement de conservation des actionnaires de la Société.....	- 94 -
Chapitre 19	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES.....	- 95 -
19.1	Flux intra-groupe	- 95 -
19.2	Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au 31 décembre 2009	- 95 -
19.3	Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au 31 décembre 2008	- 96 -
19.4	Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au 31 décembre 2007	- 97 -

Chapitre 20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE	- 98 -
20.1 Informations financières historiques des trois derniers exercices clos.....	- 98 -
20.2 Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes des trois derniers exercices clos	- 131 -
20.3 Dividendes.....	- 134 -
20.4 Procédures judiciaires et d'arbitrage	- 134 -
20.5 Changement significatif de la situation financière ou commerciale.....	- 135 -
Chapitre 21 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....	- 136 -
21.1 Capital social	- 136 -
21.2 Principales dispositions statutaires	- 143 -
21.3 Nantissements.....	- 149 -
Chapitre 22 CONTRATS IMPORTANTS.....	- 150 -
22.1 Contrats commerciaux.....	- 150 -
22.2 Contrats de licence	- 150 -
22.3 Autres accords	- 151 -
Chapitre 23 INFORMATIONS PROVENANT DES TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS	- 152 -
Chapitre 24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC.....	- 153 -
Chapitre 25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	- 154 -

NOTE LIMINAIRE

Le présent Document de Présentation (ci-avant et ci-après le « Document de Présentation ») contient des indications sur les objectifs, perspectives et axes de développement d'IntegraGen notamment dans ses Chapitres 5, 6 et 12. Ces informations ne sont pas des données historiques et ne doivent, par conséquent, pas être considérées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront ou que les objectifs seront atteints.

Les déclarations prospectives contenues dans le présent Document de Présentation visent aussi bien des risques connus qu'inconnus, des incertitudes et divers facteurs pouvant, s'ils se réalisaient, donner lieu à des résultats futurs, des performances et des réalisations significativement différents des objectifs initialement affichés et/ou suggérés par IntegraGen. Ces facteurs peuvent notamment inclure l'évolution de la conjoncture économique et commerciale ainsi que les facteurs de risques exposés dans le Chapitre 4.

Dans le Document de Présentation, la société IntegraGen sera désignée par la « Société » ou « IntegraGen ». La Société et sa filiale, IntegraGen Inc., seront désignées collectivement par le « Groupe ».

Chapitre 1 PERSONNES RESPONSABLES DU DOCUMENT DE PRESENTATION

1.1 Personnes responsables des informations contenues dans le document de présentation

M. Bernard Courtieu

Président Directeur Général

1.2 Attestation des personnes responsables du Document de présentation

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

Le 15 juin 2010

M. Bernard Courtieu

Président directeur général

1.3 Attestation du Listing Sponsor

« Bryan Garnier & Co, Listing Sponsor, confirme avoir effectué, en vue de l'admission des actions IntegraGen sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, les diligences professionnelles d'usage.

Ces diligences ont notamment pris la forme de la vérification des documents produits par la Société ainsi que d'entretiens avec des membres de la direction et du personnel de la Société, conformément au schéma type d'Alternext.

Bryan Garnier & Co atteste, conformément aux règles d'Alternext, que les diligences ainsi accomplies n'ont révélé dans le contenu du présent Document de Présentation aucune inexactitude ni aucune omission significative de nature à induire l'investisseur en erreur ou à fausser son jugement.

Cette attestation est délivrée sur la base des documents et renseignements fournis par la Société à Bryan Garnier & Co, cette dernière les ayant présumés exhaustifs, véridiques et sincères.

Cette attestation ne constitue pas une recommandation de Bryan Garnier & Co de souscrire aux titres de la Société, ni ne saurait se substituer aux autres attestations ou documents délivrés par la Société ou ses commissaires aux comptes. »

Le 15 juin 2010

Bryan Garnier & Co.

Représenté par Christian Finan

1.4 Responsable des relations investisseurs

Monsieur Patrick Court

Directeur financier et administratif de la Société

Tel : +33 1 60 91 09 00

Fax : +33 1 60.77.79.10

e-mail : patrick.court@IntegraGen.com

1.5 Engagements de la Société

Conformément aux règles d'Alternext, la Société s'engage à assurer :

- la diffusion sur son site Internet (www.IntegraGen.com) et sur le site d'Alternext des informations suivantes :
 - dans les quatre mois qui suivent la clôture de l'exercice un rapport de gestion comprenant ses états financiers dûment certifiés (article 4.2 des Règles d'Alternext),
 - dans les quatre mois après la fin du deuxième trimestre, un rapport semestriel (article 4.2 des Règles d'Alternext),
 - la convocation aux Assemblées Générales et tout document transmis aux actionnaires et cela dans le même délai que pour ces derniers (article 4.4 des Règles d'Alternext),
 - toute information précise le concernant susceptible d'avoir une influence sensible sur le cours de ses titres conformément aux dispositions de l'article 4.3 des Règles d'Alternext sans préjudice des obligations du Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers et de tout autre texte de niveau supérieur concernant l'appel public à l'épargne,
 - tout franchissement à la hausse ou à la baisse par toute personne agissant seule ou de concert des seuils de participations représentant 50 % ou 95 % du capital ou des droits de vote. Cette publication est effectuée dans un délai de 5 jours de bourse suivant celui où elle en a connaissance,
 - les déclarations des dirigeants et administrateurs concernant leurs cessions de titres.
- sans frais pour les porteurs, le service des titres, le paiement des dividendes ou toute distribution à laquelle elle procédera.

Chapitre 2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Commissaire aux comptes titulaires

France Audit Consultant International (FACI) SARL
représentée par Monsieur Max Peuvrier
10, allée des Champs Elysées, 91000 Evry

Date de première nomination :
11 juillet 2000 - Monsieur Max Peuvrier, personne physique

Date de renouvellement :
29 juin 2007 - FACI SARL représentée par Monsieur Max Peuvrier

Date d'expiration du mandat :
Assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012

2.2 Commissaire aux comptes suppléants

Monsieur François Noël Martin
15^{ter} boulevard Magenta, 77300 Fontainebleau

Date de première nomination :
26 juin 2000

Date d'expiration du mandat : Assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012

Chapitre 3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Le tableau ci-dessous présente une sélection de données financières consolidées de la Société établies selon les normes comptables françaises pour chacun des exercices depuis l'exercice clos au 31 décembre 2007.

En €	2007	2008	2009
Ventes de produits	725 561	170 545	33 496
Ventes de services	1 587 500	2 089 315	2 779 589
TOTAL CHIFFRE D'AFFAIRES	2 313 061	2 259 860	2 813 085
Production stockée	89 676	-93 576	-3 450
Subventions d'exploitation	194 642	497 725	72 267
Reprises amort. et prov. d'exploitation	304,008	222,393	0
Autres produits d'exploitation	51 503	142	7
Transfert de charges d'exploitation	67 093	20 107	25 176
TOTAL PRODUITS D'EXPLOITATION	3 019 983	2 906 651	2 907 085
Achats matières 1ères & autres appro.	1 195 918	1 445 180	1 830 455
Variation stocks matières 1ères & aut. appro.	209 281	42 873	-152 815
Achats de sous-traitance	6 619	6 839	7 605
Achats non stockés, Matériel et Fournitures	135 966	83 738	47 404
Autres services extérieurs	817 669	941 186	932 328
Autres charges externes	1 335 010	1 422 670	1 354 895
Impôts, taxes et versements assimilés	66 051	65 901	97 397
Rémunération du personnel	1 875 824	1 650 270	1 153 353
Charges sociales	479 175	584 905	513 667
Dotations amort. et prov. d'exploit.	455 369	122 669	307 092
Autres charges d'exploitation	70 695	84 775	59 248
TOTAL CHARGES D'EXPLOITATION	6 647 577	6 451 006	6 150 629
RESULTAT D'EXPLOITATION	-3 627 594	-3 544 355	-3 243 544
TOTAL PRODUITS FINANCIERS	111 162	27 487	40 386
TOTAL CHARGES FINANCIERES	14 246	560 728	72 647
RESULTATS FINANCIERS	96 916	-533 241	-32 261
TOTAL PRODUITS EXCEPTIONNELS	6 169	208 443	93 012
TOTAL CHARGES EXCEPTIONNELLES	1 189	319 305	19 459
RESULTAT EXCEPTIONNEL	4 980	-110 862	73 553
Impôts sur les bénéfices	-178 343	-530 915	-598 884
RESULTAT NET	-3 347 355	-3 657 543	-2 603 368
Eléments de Bilan	2007	2008	2009
Trésorerie et équivalents de trésorerie	1 479 179	774 229	1 542 164
Total Actif	4 182 766	3 882 654	4 434 565
Capitaux Propres	1 680 985	1 486 242	1 446 658
Dettes Financières	177 297	237 933	212 528

Chapitre 4 FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le Document de Présentation, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre. Ces risques sont, à la date du présent Document de Présentation, ceux dont la Société estime que la réalisation pourrait avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement. L'attention des investisseurs est attirée sur le fait que le Groupe exerce ses activités dans un environnement en forte évolution et que d'autres risques, non identifiés à la date du présent Document de Présentation ou dont la réalisation n'est pas considérée, à cette même date, susceptibles d'avoir un effet significativement défavorable sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement, peuvent exister.

4.1 Risques relatifs à l'activité du Groupe

4.1.1 Risques liés au stade précoce de développement du Groupe

Bien qu'IntegraGen propose des services et s'apprête à bénéficier du lancement de son premier produit aux Etats-Unis d'Amérique, elle demeure à un stade précoce de son développement.

La Société a été constituée en 2000 et l'historique des activités du Groupe reste limité. À ce jour, le Groupe procède au développement de plusieurs tests diagnostiques dans le domaine de l'Autisme et de l'Oncologie, dont certains devraient passer prochainement en phase de commercialisation.

Cependant, il n'existe aucune certitude sur la possibilité réelle ou l'échéance d'une commercialisation de ces produits même si les marchés visés représentent un potentiel de développement important et connaissent une croissance significative.

4.1.2 Risques liés au développement de tests de diagnostic potentiellement défavorables

La découverte de résultats analytiques et/ou cliniques défavorables pourrait considérablement retarder, voire empêcher la mise sur le marché d'un produit.

Il n'est pas exclu que les résultats d'études analytiques et/ou cliniques relatives à l'évaluation des tests de diagnostic que le Groupe aura développés ne soient pas validés en termes de réplication et/ou n'apportent pas de valeur ajoutée par rapport aux méthodes existantes.

Dans cette hypothèse, le Groupe devrait consacrer d'importantes ressources financières et humaines pour repositionner ses tests.

4.1.3 Risques de dépendance à l'égard des « Key Opinion Leaders », des chercheurs en génétique et des partenaires

Les produits développés par le Groupe sont particulièrement innovants et mettent en avant de nouvelles technologies dans le domaine du diagnostic moléculaire dédié notamment à l'autisme et à l'oncologie.

Le Groupe a recours à des KOL (Key Opinion Leaders) qu'il estime indispensables pour faire connaître et promouvoir ses tests de diagnostic auprès des cliniciens et autres prescripteurs.

Les KOL sont des scientifiques référents et experts dont les recommandations et discours sont susceptibles d'exercer une influence sur la pratique et les prescriptions médicales. De même, la société a établi des liens privilégiés avec des chercheurs en génétique (« scientific contributors ») et des partenaires (associations de patients, industriels) qui sont susceptibles d'exercer une influence sur la pratique et les prescriptions médicales de médecins ciblés.

Sans l'appui de ces collaborations clés, le développement des activités du Groupe pourrait être freiné ou subir un retard entraînant des impacts négatifs.

4.1.4 Risques relatifs aux lancements commerciaux de nouveaux tests et à la concurrence

Aux Etats-Unis où la pratique des tests génétiques est largement plus répandue qu'en Europe, le principal risque réside dans la vitesse d'appropriation du test par les médecins, dans le mesure où ceux-ci peuvent être rebutés par les notions de risque et en particulier par l'explication pratique de la signification de ce risque au patient : Un patient, par définition peu au fait de la génétique, potentiellement vulnérable voire traumatisé du fait de la suspicion d'autisme chez son enfant pourra avoir du mal à apprêhender la notion d'un risque génétique.

Par ailleurs, la sensibilité du test (comprise entre 16 et 21% dans la première version du test) fait que tout résultat inférieur à 5 allèles à risque (sur une échelle de zéro à huit) ne signifiera pas une réduction du risque, mais un test non conclusif.

Les risques liés à la concurrence sont limités du fait des brevets accordés à IntegraGen (soit directement soit via des accords de licence) qui ne permettent pas en Amérique du Nord et en Europe Occidentale à quiconque d'avoir accès aux marqueurs génétiques identifiés.

En Europe, et en particulier en France, le risque réside principalement dans la limitation de l'accès aux tests génétiques exclusivement réservés aux praticiens expérimentés. Nombreux sont les pays en Europe où seuls ces praticiens généticiens spécialisés (au nombre de quelques centaines en France en 2009) peuvent prescrire des tests génétiques, mais en revanche sont peu formés aux signes évocateurs d'autisme isolé.

Afin d'adresser en partie ces craintes, il faut noter qu'IntegraGen met tout particulièrement l'accent sur la médicalisation du test dans tous les pays. Ce test sera réalisable exclusivement sur prescription médicale et les résultats exclusivement confiés au médecin, seul à même d'en détailler les résultats aux patients et aux parents.

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

Le succès du Groupe dépend en grande partie des actions et des efforts entrepris par ses dirigeants et son personnel technique et scientifique occupant des postes clés. Dans l'hypothèse où le Groupe ne serait pas en mesure de conserver ses dirigeants et scientifiques clés, ses activités de recherche et de développement pourraient être retardées, et la mise en œuvre de sa stratégie pourrait être défavorablement affectée.

Le décalage d'un recrutement ou la perte d'un employé clé pourrait en conséquence avoir un impact négatif sur les activités du Groupe.

4.1.6 Risque sur la position de l'autisme en France différente de celle aux Etats-Unis

La pratique médicale en matière de diagnostic et de prise en charge de l'autisme diffère significativement en France et aux Etats-Unis, même si les différences ont tendance à s'estomper et les positions à se rapprocher. Toutefois, l'attitude des médecins vis-à-vis des outils génétiques et, plus spécifiquement, leur utilisation dans le processus diagnostic de l'autisme est encore limitée en France et pourrait ainsi limiter le potentiel de développement des activités du groupe en France.

Il faut néanmoins noter que les caractéristiques du Plan Autisme 2008-2010, présenté par le Secrétaire d'Etat à la famille ainsi que diverses campagnes menées par les associations de patients et des cliniciens préconisent le diagnostic précoce de l'autisme, en ligne avec les efforts de la Société.

4.2 Risques juridiques et réglementaires

4.2.1 Risques liés à l'environnement réglementaire

Le Groupe est ou peut être soumis à de nombreuses dispositions législatives ou réglementaires, notamment relatives à l'environnement, la santé, la sécurité, ou la protection de la vie privée et à des contrôles de la part des

autorités administratives compétentes, notamment de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

Les coûts associés à la mise en conformité avec les règlements, obligations ou directives en vigueur peuvent être élevés.

Tout manquement à ces obligations de conformité peut entraîner des sanctions, y compris des amendes, ordonnances, sanctions civiles, refus d'autorisation de mise sur le marché pour ses kits de diagnostic, retards, suspension ou retrait d'autorisations, révocation de licence, saisie ou rappel de produits, restriction d'emploi et poursuites pénales, susceptibles, individuellement, d'accroître, de manière significative, les coûts supportés par le Groupe, de retarder le développement et la commercialisation de ses produits et de compromettre sérieusement sa capacité à générer un chiffre d'affaires important et à atteindre le seuil de rentabilité.

Le Groupe prévoit de commercialiser aux Etats-Unis ses tests sous forme de services de diagnostic réalisés en laboratoire de référence, donc sans procédure préalable d'enregistrement, les tests étant réalisés sous la responsabilité technique et médicale du laboratoire en question.

Toutefois, il est possible qu'à plus long terme, une commercialisation de produits de la Société sous forme de kits soit mise en œuvre ce qui nécessiterait l'obtention, du marquage CE en Europe ainsi que l'accord de la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis.

Par ailleurs, pour les tests mis à disposition en tant que service de diagnostic réalisé dans un laboratoire de référence (« Central Lab ») aux USA, ceux faisant appel à des algorithmes complexes doivent également faire l'objet d'une procédure d'enregistrement préalable auprès de la FDA sous la directive intitulée IVDMIA (*In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay*).

Chaque organisme de réglementation est susceptible d'imposer ses propres conditions, de refuser de délivrer une autorisation ou d'exiger des données complémentaires préalablement à la délivrance de son autorisation de mise sur le marché, quand bien même une telle autorisation aurait d'ores et déjà été accordée par d'autres organismes comparables.

La démarche d'obtention des autorisations réglementaires est une procédure longue et onéreuse et la date précise de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché d'un produit demeure difficile à prévoir.

4.2.2 Risques liés à la propriété intellectuelle

L'activité du Groupe dépend de la protection continue et effective de sa propriété intellectuelle propre mais aussi de celle issue des licences acquises.

Le Groupe n'a pas une garantie totale que sa propriété intellectuelle actuelle ne fera pas l'objet de contestations, ni que de nouveaux brevets de parties tierces n'affecteront pas la liberté d'exploitation dont il bénéficie.

En outre, la portée de la protection que les offices des brevets seront prêts à accorder, à l'avenir, dans les domaines de recherche de la Société ne peut être garantie. Dans le domaine de la génétique en particulier les offices de brevets sont de plus en plus réticents à accorder des brevets de large portée (sur toute altération d'un gène par exemple) et requièrent souvent une division des demandes de brevets selon chacune des mutations identifiées. Pour éviter d'augmenter de manière déraisonnable les coûts de protection de la propriété industrielle de la Société, celle-ci choisit parfois de se limiter à des mutations précises. Cette tendance pourrait affaiblir l'efficacité de la protection de la propriété industrielle de la Société.

La capacité du Groupe à être compétitif et à atteindre et maintenir un niveau de rentabilité dépend notamment de son aptitude à protéger ses découvertes et ses technologies propres ainsi que d'obtenir des licences pour certaines technologies.

Toutefois les dispositifs de protection disponibles ne procurent qu'une protection limitée, et pourraient ne pas protéger efficacement les droits du Groupe ni permettre à celui-ci d'obtenir ou de conserver un avantage compétitif.

Si le Groupe ne parvenait pas à protéger efficacement sa propriété intellectuelle, il serait incapable d'empêcher des tiers d'utiliser ses technologies, et ces tiers seraient alors en mesure de le concurrencer.

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

L'utilisation, à bon ou à mauvais escient, des produits du Groupe lors de tests, ainsi que la vente, la promotion et l'utilisation de produits futurs y afférents, risquent de l'exposer à des actions en responsabilité.

Le lancement de procédures en responsabilité civile risquerait d'entraîner pour le Groupe des charges importantes, de disperser ses efforts et de détourner l'attention des dirigeants de la conduite de ses affaires.

Si le Groupe ne parvenait pas à faire valoir ses droits en défense en cas d'action en responsabilité du fait des produits, il risquerait de devoir supporter des coûts significatifs ou de se voir imposer des limites à la commercialisation de ses produits, voire d'y mettre un terme.

4.2.4 Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des soins de santé

Le succès commercial du Groupe dépendra, en partie, du niveau de remboursement de ses produits par les organismes de santé publique, les assureurs privés, les organismes de gestion intégrée des soins de santé et tout autre organisme. Aucune garantie n'existe sur les modalités de remboursement qui seront appliquées aux produits du Groupe, ni sur le caractère suffisant d'un tel remboursement. Si les produits du Groupe n'obtenaient pas un niveau de remboursement raisonnable, leur acceptation par le marché pourrait se trouver affectée de manière défavorable.

4.2.5 Risques liés à des litiges en cours

Voir paragraphe 20.4 ci-dessous.

4.3 Risques financiers

4.3.1 Historique de pertes opérationnelles – risques liés aux pertes prévisionnelles

Depuis sa création, le Groupe a subi des pertes et n'a versé aucun dividende à ses actionnaires. Le Groupe ne peut garantir qu'il dégagera un chiffre d'affaires nécessaire à l'atteinte de son seuil de rentabilité ou d'un seuil de rentabilité durable.

Il n'existe par ailleurs aucune garantie sur la possibilité pour le Groupe de réduire ses pertes d'exploitation ou de procéder, à terme, à une distribution de dividendes.

4.3.2 Besoins en capitaux et financements complémentaires incertains

Le Groupe pourrait avoir besoin de recourir à des capitaux supplémentaires pour tirer profit de nouvelles opportunités d'affaires à moyen terme.

La capacité du Groupe à lever des fonds supplémentaires dépendra des conditions financières, économiques et conjoncturelles, ainsi que d'autres facteurs, sur lesquels il n'exerce aucun contrôle ou qu'un contrôle limité.

Dans l'hypothèse où le Groupe ne pourrait pas disposer de financements adéquats, selon des conditions acceptables, il pourrait être contraint de différer, réduire ou abandonner le développement ou la commercialisation de ses produits ou se trouver dans l'impossibilité de tirer parti d'opportunités commerciales susceptibles de se présenter à l'avenir.

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

Dans le cadre de la politique de motivation des dirigeants, employés et consultants d'IntegraGen, la Société a, depuis sa création, régulièrement attribué ou émis des bons de souscriptions d'actions et des bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises.

La direction d'IntegraGen pourrait à l'avenir attribuer ou émettre de nouveaux instruments donnant accès au capital de la Société.

L'exercice des instruments donnant accès au capital, en circulation, ainsi que toutes attributions ou émissions nouvelles entraîneraient ainsi une dilution significative pour les actionnaires.

4.4 Assurance et couverture des risques

Le Groupe met en œuvre une politique visant à obtenir une couverture externe d'assurance permettant de prendre en charge les risques qui peuvent être assurés à des taux raisonnables.

Les assurances en cours couvrent les biens, les pertes d'exploitation et la responsabilité civile des sociétés du Groupe, ainsi que la responsabilité des dirigeants, à des conditions habituelles.

Le Groupe dispose principalement des assurances suivantes :

Type	Compagnie	Montant garanti	Effet	Echéance	Prime N
Locaux					
Multirisques professionnelle	AXA	2 300 000 €	01-janv-10	31-déc-10	8 911,39 €
Responsabilité civile professionnelle					
RC Exploitation	GERLING	7 623 000 €	01-janv-10	31-déc-10	23 854,50 €
RC Professionnelle	GERLING	2 287 000 €			
Responsabilité civile dirigeants					
Responsabilité des dirigeants	AIG / CHARTIS	500 000 €	01-janv-10	31-déc-10	3 504,35 €
Astreintes					
Individuelle Accident prof + privé	AIG / CHARTIS	50 000 €	01-janv-10	31-déc-10	1 106,35 €
Assurance Véhicule					
Véhicule société CHRYSLER	GENERALI	valeur à neuf	01-févr-10	31-janv-11	1 616,69 €
Véhicule société TOYOTA	GENERALI	valeur à neuf	02-oct-09	01-oct-10	949,23 €
Déplacements professionnels					
Tous risques auto-mission	GENERALI	762 000 €	01-janv-10	31-déc-10	1 351,08 €
Matériel laboratoires					
Bris de machine	GENERALI	1 810 000 €	01-janv-10	31-déc-10	9 155,75 €
Matériel informatique					
Tous risques info-bureautique	GENERALI	360 000 €	01-janv-10	31-déc-10	1 932,97 €

Le Groupe estime que la nature des risques couverts par ces assurances est conforme à la pratique retenue dans son secteur d'activité.

4.5 Risques liés à la cotation des actions IntegraGen sur le marché Alternext

4.5.1 Les actions de la Société n'ont jamais été négociées sur un marché et il n'est pas certain qu'un marché actif puisse se développer

Préalablement à l'admission aux négociations sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris SA des actions IntegraGen (l'**« Admission »**), les actions de la Société n'ont jamais été négociées sur un marché. Le volume de transactions sur ces actions pourrait ne pas se développer à la suite de la réalisation de l'Admission ou, dans l'hypothèse d'un succès, ne pas se maintenir. Le défaut de marché actif pourrait affecter la valeur des actions de la Société et la possibilité pour les actionnaires de céder celles-ci au moment souhaité. Un marché peu actif pourrait affecter la capacité de la Société à lever des fonds par émission d'actions et à acquérir des sociétés, produits ou technologies par échange d'actions.

De plus, l'Admission est réalisée sans offre au public par cotation directe à la suite d'un placement privé auprès d'investisseurs qualifiés seulement ce qui limitera la diffusion dans le public des titres de la Société et affectera leur liquidité.

4.5.2 *Le cours des actions de la Société peut fluctuer de manière significative, il est donc possible que les actionnaires ayant acquis des actions dans le cadre du Placement Privé ou sur le marché ne puissent pas céder leurs actions à un prix supérieur au prix du Placement Privé*

La Société fixera le prix du Placement Privé en concertation avec le Listing Sponsor, en tenant compte d'un certain nombre d'éléments, notamment des conditions de marché et des conditions économiques prévalant à la date de fixation du prix du Placement Privé, de la confrontation des indications d'intérêts des investisseurs, des résultats de la Société et de l'état actuel des activités de la Société. En outre, il est probable que le cours des actions de la Société soit affecté de manière significative par des événements tels que les variations de ses résultats financiers, une évolution des conditions de marché propres à son secteur d'activité, les annonces de nouveaux contrats, d'innovations technologiques et de collaborations par la Société ou ses principaux concurrents, le développement concernant les droits de propriété intellectuelle, l'annonce de résultats de produits en cours de développement par la Société ou ses principaux concurrents ainsi que le développement, le lancement et la vente de nouveaux produits par la Société ou ses principaux concurrents.

Certains actionnaires détiennent ensemble une part significative du capital de la Société et il est donc possible que le cours de ses actions soit affecté de manière significative en cas de cession des leurs par lesdits actionnaires au terme de la durée de l'engagement de conservation et d'abstention ou en cas de levée de cet engagement.

La possibilité pour ces actionnaires, même s'ils n'agissent pas de concert à l'issue de la période pour laquelle ils ont souscrit ces engagements ou en cas de levée partielle ou totale de ces engagements, de céder librement tout ou partie de leur participation dans le capital de la Société, est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur le cours des actions de la Société.

Chapitre 5 INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

5.1 Histoire et évolution de la Société

5.1.1 Raison sociale, nom commercial et siège social de la Société

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

Le nom commercial de la Société est IntegraGen.

Le siège social de la Société est situé à Genopole Campus 1, Genavenir 8, 5, rue Henri Desbruères - 91000 EVRY

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés d'Evry sous le numéro 432 176 543.

Le code NAF de la Société est 7219Z et son numéro SIRET est le 432 176 543 00028.

5.1.3 Date de constitution, durée et transformation de la Société

La Société a été constituée le 26 juin 2000 sous la forme d'une société par actions simplifiée et immatriculée le 11 juillet 2000 au registre du commerce et des sociétés d'Evry. La société a été transformée en société anonyme le 19 décembre 2001.

La durée de la Société est fixée à 99 ans à compter de son immatriculation au registre du commerce et des sociétés, sauf cas de dissolution ou de prorogation.

Le numéro de téléphone de son siège statutaire est le 33 (0)1 60 91 09 00.

5.1.4 Forme juridique de la Société et législation applicable

La Société est une société anonyme de droit français soumise aux dispositions de Livre II du Code de Commerce et des articles R. 210-1 à R. 247-4 du Code de commerce, résultant du décret n°67-236 du 23 mars 1967 sur les sociétés commerciales.

5.1.5 Exercice social

L'exercice social, d'une durée de 12 mois, commence le 1^{er} janvier et se termine le 31 décembre de chaque année.

5.1.6 Historique

Emanation du Centre National de Génotypage (CNG), IntegraGen a été créée en 2000 par une équipe internationale de sept fondateurs, qui souhaitaient fédérer leurs compétences de haut niveau pour identifier, développer et commercialiser des applications diagnostiques concrètes aux découvertes majeures opérées à la suite du tout récent décryptage du génome humain. La société a démarré ses activités en mars 2001.

Depuis sa création IntegraGen :

- a été financée par des fonds d'investissement spécialisés dans l'innovation et la biotechnologie. De 2001 à 2009, elle a levé 28 millions d'euros à l'occasion de 4 tours de financement,
- a déposé 25 brevets liés à la technologie et aux marqueurs génétiques liés à l'autisme ainsi qu'aux différentes maladies métaboliques (obésité, diabète...), et
- a publié 28 articles, abstracts, posters, présentations dans les domaines de l'autisme et des troubles métaboliques ainsi qu'en méthodologie et en bio-statistiques.

Grandes étapes de développement de la Société depuis sa création

2000 : Spin-off du Centre National de Génotypage, création d'IntegraGen

La société IntegraGen est créée par une équipe aux compétences variées (management, biologie moléculaire, enzymologie, informatique, bioinformatique et biostatistique) ;

2001-2003 : IntegraGen débute ses activités à l'origine au Genopole d'Evry et commence ses recherches dans le domaine du diagnostic des maladies métaboliques (obésité, diabète)

- IntegraGen signe un accord de collaboration avec le Consortium Obésité (qui fait partie du Projet Génome Humain allemand). Dans le cadre de cet accord, IntegraGen participe à l'analyse de 5 régions chromosomiques contenant potentiellement les gènes responsables de l'obésité.
- Les premiers tours de financement pour un montant de 6.3m€ sont réalisés auprès de CDC Innovation (France), GenAvent (France), BioAm (France) et Bay Tech (Allemagne).
- IntegraGen signe un accord avec l'Université de Heidelberg, pour constituer un échantillon d'ADN de personnes atteintes de diabète de type 2, pour lesquelles il aura un droit d'accès exclusif.
- IntegraGen et le Centre National de Génotypage signent un accord pour automatiser et industrialiser la plateforme de découverte de gènes d'IntegraGen. Ce programme est financé par le Ministère de l'Industrie.
- La plateforme de découverte de gènes propriétaire d'IntegraGen (GenomeHIP) est opérationnelle et IntegraGen débute son programme de recherche sur l'obésité.
- IntegraGen signe un accord avec la Ligue Nationale Contre le Cancer et le Centre National de Séquençage pour développer et valider conjointement un nouvel outil d'analyse du génome : un BAC clone array représentant l'intégralité du génome.
- IntegraGen déménage dans des locaux de 800m² auprès du Genopole d'Evry.
- Grâce à sa plateforme propriétaire, IntegraGen parvient à identifier trois gènes liés à la survenance de l'obésité ainsi que plusieurs mutations dans un gène lié à l'obésité. La région est identifiée 10 fois plus précisément et étroitement que ne l'ont été les régions identifiées avec les méthodes traditionnelles, démontrant l'efficacité de la plateforme GenomeHIP.
- IntegraGen découvre plusieurs mutations dans un gène associé à l'obésité et identifie une cible pharmaceutique dans le domaine de l'obésité. Il n'a fallu qu'un an à IntegraGen pour réaliser le mapping complet de ce gène lié à l'obésité.

2003 à 2006 : IntegraGen entame ses premières recherches dans le diagnostic de l'autisme. La plateforme de services est créée par Emmanuel Martin.

- IntegraGen réalise 7 analyses complètes du génome (« genome-wide ») sur 6 pathologies (dont l'autisme, l'obésité, le diabète de type 2) et identifie plus de 40 régions significativement liées à ces pathologies. 15 brevets mondiaux sont déposés à la suite de ces études.
- Des collaborations commerciales sont mises en place avec Sanofi-Aventis, Jurilab et AB Science en proposant GenomeHIP comme outil de recherche de marqueurs.
- IntegraGen obtient de l'Université de Chicago et de la société Correlagen la licence pour la mise en place de tests génétiques du diabète dit MODY (*Maturity- Onset Diabetes of the Young*) en Europe de la part de l'Université de Chicago et de la société Correlagen.
- Une filiale ayant une activité commerciale est créée à Bonn en Allemagne (IntegraGen GmbH).
- IntegraGen entame le développement et la production d'une puce ADN à haute densité et conclut des accords de fabrication avec la Ligue contre le Cancer.
- Le développement des tests dits « IntegraTests TM » pour le diabète de type 2 et l'autisme sont entamés.
- Emmanuel Martin crée le département Services.
- IntegraGen obtient la certification CSP Pro par Illumina.

2007 : Bernard Courtieu est nommé Président Directeur Général d'IntegraGen. Le développement des programmes dans les maladies métaboliques (obésité, diabète) est suspendu, les perspectives de commercialisation directe par IntegraGen n'ayant pas été jugées suffisantes. Le test multigénique d'IntegraGen pour le diagnostic de l'autisme est validé pour la première fois.

- Bernard Courtieu est nommé Président Directeur Général d'IntegraGen.
- Une équipe dirigée par IntegraGen publie la première étude sur l'identification d'un lien entre le gène PITX1 et l'autisme.
- Une équipe dirigée par IntegraGen valide par réplication la valeur prédictive du test multigénique d'IntegraGen dans l'autisme familial grâce à la bibliothèque d'ADN de l'Université de l'Etat de Washington à Seattle.
- La restructuration d'IntegraGen GmbH initialement créée pour commercialiser les tests liés aux maladies métaboliques est décidée.

2008 : Patricia Lewin rejoint IntegraGen pour prendre en charge le développement du test multigénique - autisme. Ce test est présenté pour la première fois à l'American Association of Pediatricians.

- Patricia Lewin, médecin généticien, rejoint IntegraGen en tant que consultant responsable du développement médical et des aspects réglementaires.
- Présentation à la convention nationale de l'AAP (*American Association of Pediatricians*) du test d'IntegraGen pour la prédiction de l'autisme dans un cadre familial (Oct, Boston).
- IntegraGen atteint les 2m€ de chiffre d'affaires dans l'activité Services.
- IntegraGen installe la première plateforme privée de séquençage haut débit en France en utilisant la technologie Illumina SOLID.
- la procédure de liquidation d'IntegraGen GmbH est entamée.
- La production en propre de puces BAC-Array est remplacée par des prestations de génotypage à haut débit.

2009 : Larry Yost rejoint IntegraGen pour préparer le lancement du test multigénique-autisme aux Etats-Unis. Parallèlement, IntegraGen prépare le lancement de ce test en Italie avec l'UCBM. IntegraGen signe un accord de partenariat tripartite avec bioMérieux et l'AP-HP dans le domaine de l'oncologie.

- Larry Yost, rejoint IntegraGen en tant que Vice Président, responsable des activités aux Etats-Unis.
- L'INSERM et les Laboratoires Servier concluent chacun un accord de pharmacogénétique avec IntegraGen (dans les domaines respectivement de l'oncologie et de la dépression).
- BioMérieux, l'AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) et IntegraGen signent un accord tripartite pour la création d'un laboratoire spécialisé en biologie moléculaire afin de valider et de transcrire des biomarqueurs en routine clinique dans le domaine de l'oncologie.
- IntegraGen et l'UCBM (*Università Campus Bio Medico di Roma*, Italie) signent un accord pour le développement d'un laboratoire afin d'établir une évaluation multi génique des risques d'autisme.

2010 : Une publication internationale dans la revue *Molecular Autism* valide le test multigénique d'IntegraGen dans le domaine de l'autisme. IntegraGen signe un accord de licence avec la société Transgenomic pour le lancement de ce test en Amérique du Nord.

- Une équipe dirigée par IntegraGen publie les résultats sur une évaluation multi-gènes de risques sur 4 gènes liés à l'autisme dans la revue *Molecular Autism*.
- IntegraGen et la société américaine Transgenomic concluent une licence exclusive de 3 ans pour la commercialisation du test multigénique d'IntegraGen dans le domaine de l'autisme en Amérique du Nord. La première version du test concerne les enfants susceptibles de présenter un risque d'autisme et ayant un frère ou une sœur déjà diagnostiqués.
- Fluidigm retient IntegraGen comme centre pilote unique de sa technologie en France et comme prestataire de services.

5.2 Investissements

5.2.1 Investissements historiques

Les investissements effectués par la Société concernent essentiellement du matériel de laboratoire et du matériel informatique utilisés dans le cadre de ses activités de recherche et développement et de production.

Hormis pour les petits matériels qui ont été acquis en direct par la Société, de 2001 à 2008 l'acquisition des matériels a été financée par des contrats de crédit-baux. A l'issue des contrats de crédit-baux les matériels sont acquis pour le montant de la valeur de rachat. Il reste actuellement un contrat en cours avec une échéance en septembre 2011.

En 2009, la société a conclu un contrat de location longue durée pour la plate-forme de séquençage à haut débit auprès d'une société spécialisée dans la vente et la location de matériel de laboratoire, elle-même adossée à un organisme de financement. Au terme de ce contrat la Société pourra opter pour la prolongation de la location (le taux de renouvellement des loyers étant inversement proportionnel à la durée de prolongation) ou reconduire le contrat avec un nouvel équipement.

La Société est implantée sur un site unique à Evry, au sein du Campus de la Genopole. Elle loue un bâtiment à usage de laboratoire et de bureaux à la SEM Genopole. Les travaux d'aménagement ont été financés par le bailleur qui les refacture sous forme de sur-loyer à la Société.

5.2.2 Investissements en cours

Il n'y a aucun investissement en cours à la date du présent Document de Présentation

5.2.3 Investissements futurs

A ce jour aucun engagement ferme n'a été pris par les organes de direction de la Société quant à la réalisation d'investissements futurs significatifs.

La Société devra considérer le renforcement et/ou le renouvellement des équipements en vue :

- d'augmenter sa capacité de production, et
- d'acquérir les nouvelles générations de matériel.

Chapitre 6 APERÇU DES ACTIVITES

6.1 Introduction

Spin-off du Centre National de Génotypage, IntegraGen a été créée en 2000 et **se consacre à la recherche et l'identification de biomarqueurs génétiques et au développement et à la commercialisation de produits et de services de diagnostic moléculaire**. Ces produits et services visent à améliorer le diagnostic et la prise en charge des solutions de traitement destinées à des maladies complexes, qui recouvrent des maladies neurologiques telles que l'autisme, des cancers, des maladies métaboliques.

IntegraGen a été une société pionnière sur ce marché émergent en pleine croissance. Sa stratégie depuis sa création combine de façon synergique :

- **Le développement en propre de solutions de diagnostic liées à l'analyse du matériel génétique et de ses mutations.**

En partenariat avec le laboratoire certifié Transgenomic, IntegraGen s'apprête à lancer commercialement aux Etats-Unis son premier test dans le domaine de l'autisme au 2^{ème} trimestre 2010. Ce test génétique qui a fait l'objet d'une publication dans la revue Molecular Autism en Février 2010, est lancé sous une première version qui permettra d'évaluer le risque d'autisme dans des familles avec un enfant déjà diagnostiqué, et qui aura pour objectif, en complément des tests comportementaux existants, d'aider au dépistage et à la mise en place de traitements appropriés le plus précocement possible. Dès 2013, la Société prévoit d'étendre le champ d'application de ce test dans un cadre non familial.

Dans le domaine de l'oncologie, IntegraGen a signé en 2009 un accord tripartite avec bioMérieux et l'AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) pour créer une unité – laboratoire spécialisée en diagnostic moléculaire qui aura pour objectifs d'effectuer des étapes de validation de biomarqueurs innovants dans le domaine du cancer et de transcrire ces biomarqueurs en routine clinique.

- **Une activité de services de recherche génomique proposée à la recherche académique et pharmaceutique (génotypage moyen et haut-débit et séquençage très haut débit).** IntegraGen compte entre autres parmi ses clients : l'Inserm, la Ligue Nationale Contre le Cancer, les Laboratoires Servier, l'Institut Curie. IntegraGen a réalisé un chiffre d'affaires de 2,8m€ dans cette activité en 2009.

Ces deux piliers de croissance s'appuient sur la première plateforme privée de services de recherche génomique en France (3^{ème} en Europe), et sur un savoir-faire de premier plan développé depuis la création de la société par les équipes d'IntegraGen. Cette plateforme technologique lui permet aujourd'hui de réaliser tous les types d'analyses en ce domaine, avec une intégration totale des éléments de la chaîne :

- Design d'études,
- Extraction de matériel génétique -ADN ou ARN -,
- Séquençage et génotypage à haut débit,
- Capacité de gestion des données bio-informatiques et bio-statistiques

IntegraGen a de surcroît su s'insérer depuis sa création au sein d'un réseau académique de premier plan pour supporter le développement, la validation et l'acceptation de ses tests propriétaires. IntegraGen a ainsi mis en place et anime des réseaux d'experts susceptibles de guider les travaux pour l'identification de la valeur ajoutée clinique, puis de définir et de réaliser les études nécessaires à la validation de ces outils.

- Ex : dans le domaine de l'autisme : un réseau organisé autour du Pr B. Abrahams (Einstein Institute & UCLA)
- Ex : en cancérologie : un réseau organisé autour du Pr J. Zucman-Rossi (carcinome hépato-cellulaire) et un réseau organisé autour du Pr P. Laurent-Puig (tumeurs du colon) (INSERM)

6.2 Le diagnostic moléculaire : le segment le plus dynamique du marché du diagnostic in-vitro

Le diagnostic moléculaire étudie les variations et mutations du matériel génétique au niveau moléculaire (acides nucléiques ADN ou ARN) à l'origine de dérèglements physiologiques. Il est le segment le plus dynamique du marché du diagnostic in-vivo. Sur un marché total du diagnostic in vitro estimé à €26 milliards, ce segment

représente aujourd’hui environ €3 milliards avec un consensus portant sur des croissances annuelles attendues supérieures à 10% pour les prochaines années (contre 5% pour le marché total du diagnostic).

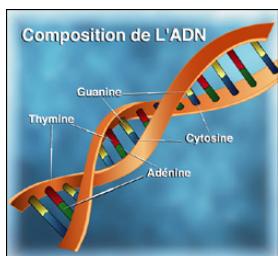
La capacité du diagnostic moléculaire à fournir des informations médicales de grande valeur pour la caractérisation et le traitement des maladies sous-tend une telle dynamique d’évolution.

L’ADN, ou Acide DésoxyriboNucléique, est une molécule, retrouvée dans toutes les cellules vivantes et est le support de l’information génétique héréditaire.

Déroulées, les molécules d’ADN s’étirent en un très long fil, constitué par un enchaînement (séquence) précis d’unités élémentaires que sont les nucléotides (adénine, guanine, cytosine et thymine abrégés en AGCT). La structure originale de l’ADN, formée de deux brins complémentaires enroulés en hélice (double hélice), lui permet de se dupliquer en deux molécules identiques entre elles et identiques à la molécule mère lors du phénomène de réPLICATION ou duplication. C'est un des constituants des chromosomes. Les gènes sont des segments d'ADN.

L’ADN a une structure et des propriétés chimiques qui lui permettent de remplir les fonctions suivantes :

1. Sa fonction principale est de stocker l’information génétique, information qui détermine le développement et le fonctionnement d’un organisme. Cette information est contenue dans l’enchaînement non-aléatoire de nucléotides.
2. Une autre fonction essentielle de l’ADN est la transmission de cette information de génération en génération. Cela permet l’hérédité.
3. L’information portée par l’ADN peut se modifier au cours du temps. Cela aboutit d’une part à une diversité des individus et à une évolution possible des espèces mais ces variations peuvent également être à l’origine du développement de multiples maladies. Ces mutations sont principalement dues à des évolutions ou des erreurs lors de la réPLICATION des séquences de l’ADN (ajout, délétion ou substitution de nucléotides), ou à des recombinaisons génétiques.



L’ADN est donc le support de l’information génétique mais aussi le support de ses variations. En subissant les effets de la sélection naturelle, l’ADN permet l’évolution biologique des espèces.

En résumé, le génome est l’ensemble du matériel génétique d’un individu ou d’une espèce codé dans son ADN. Le génome est souvent comparé à une encyclopédie dont les différents volumes seraient les chromosomes. Les gènes seraient les phrases contenues dans ces volumes et ces phrases seraient écrites dans un langage génétique représenté par les quatre bases adénine, guanine, cytosine et thymine.

La génétique et les maladies

Chaque gène contient les informations nécessaires pour que la cellule puisse fabriquer certaines protéines nécessaires au fonctionnement de tous les organes du corps humain. Si un gène est muté, la cellule peut fabriquer la protéine de façon incorrecte.

On connaît plusieurs raisons à ces mutations génétiques.

- La cellule commet une erreur au moment de sa division: pour transmettre son capital génétique à ses 2 « cellules – filles », elle doit faire une copie de son ADN (réPLICATION). Des erreurs de copie surviennent fréquemment, mais la plupart de temps, elles sont réparées immédiatement. Dans le cas contraire, les erreurs sont transmises aux cellules filles qui, dès lors, sont porteuses de la mutation génétique.
- L’environnement peut être source de mutation génétique : virus, rayons ultra-violets ou produits chimiques peuvent abîmer l’ADN et provoquer la transformation des proto-oncogènes en oncogènes.

La cellule possède un système de contrôle lui permettant de détecter les mutations génétiques et donc de les réparer. Si elle ne peut pas réparer l’erreur, la cellule peut s’autodétruire (apoptose). Si les erreurs (les altérations) sont trop nombreuses, ou si les systèmes de contrôles sont également lésés, les cellules anormales se multiplient et forment une tumeur.

Source : Informations publiques diverses - Vulgaris-médical

Sur les 10 dernières années, à la suite du décryptage du génome humain, s’est effectuée une accélération remarquable de l’identification des relations entre certains marqueurs génétiques et certaines maladies et leur évolution, un marqueur génétique désignant une mutation innée ou acquise du génome humain. Ainsi, par exemple, certains gènes de prédisposition aux maladies sont identifiés à partir desquels peuvent être élaborés des

tests prédictifs. Les individus dits « à risque » peuvent ainsi bénéficier d'un suivi particulier et être incités à adapter leur mode de vie.

Le Projet Génome Humain (PGH) est un projet entrepris en 1990 dont la mission était d'établir le séquençage complet de l'ADN du génome humain. Même si son achèvement a été annoncé en avril 2003, des études de grande ampleur d'approfondissement des connaissances acquises ont été lancées depuis (ex : Projet HapMap, Projet 1000 Genomes...). Le Projet Génome Humain est le résultat d'une coopération scientifique à l'échelle internationale qui s'est étalée sur près de quinze ans. Elle a donné lieu au final à une compétition historique entre le consortium public international missionné par les différents gouvernements et la société privée, Celera Genomics. L'investissement consenti par le consortium international a été estimé à 3 milliards de dollars.

Les objectifs du PGH original n'étaient pas seulement de séquencer l'ensemble des 3 milliards de paires de bases du génome humain avec un taux d'erreur minimal, mais aussi d'identifier tous les gènes dans cette grande quantité de données. Cette partie du projet n'est pas encore finie malgré un compte préliminaire indiquant environ 25 000 gènes dans le génome humain, ce qui est beaucoup moins que les 150 000 initialement prévus par la plupart des scientifiques

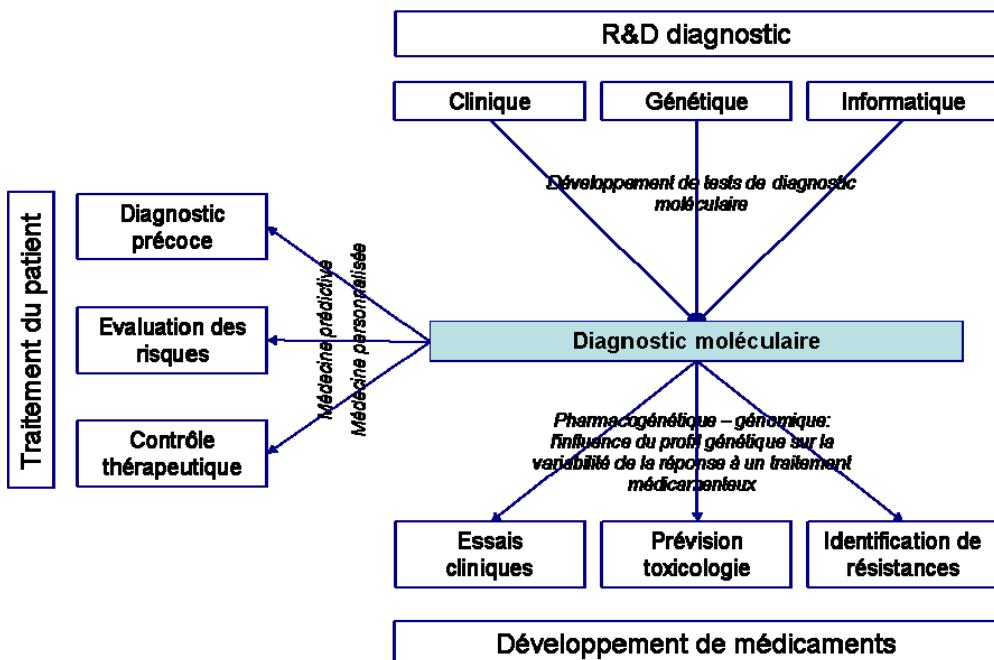
Un autre objectif du PGH était de développer des méthodes plus rapides et efficaces pour le séquençage de l'ADN et l'analyse des séquences, ainsi que de transférer ces technologies à l'industrie. Entre 1989 et 2001, le débit de la technologie de séquençage s'est amélioré d'environ un facteur 100.

Plus récemment, les champs de développement se sont élargis au domaine de la médecine personnalisée avec l'émergence de tests utilisés comme diagnostics-compagnons d'un traitement pharmacologique. Ces tests développés en parallèle et associés à un traitement permettent de limiter la prescription de ces médicaments à la seule population de malades concernés, dont la maladie correspond au mécanisme moléculaire identifié.

Un des premiers (et des plus connus) tests compagnons est le test HER2 dans les cancers du sein associé à la prescription de l'Herceptine (Roche/ Genentech). HER2/neu est un récepteur pour les facteurs de croissance épithéliaux humains ; dans certains cas de cancer du sein, ce gène codant la protéine HER2 est amplifié. La surexpression de HER2 résultant de cette mutation s'accompagne alors d'une prolifération des cellules cancéreuse. L'Herceptine, ciblant la protéine HER2, n'est effectif que si le gène codant la protéine est amplifié (soit une estimation de 15 à 20% des cancers du sein).

Le schéma ci-dessous résume les champs actuels d'application du diagnostic moléculaire pour le traitement des patients et la recherche pharmaceutique.

Le diagnostic moléculaire : au cœur de la médecine prédictive et de la médecine personnalisée



6.3 Présentation de la plateforme technologique IntegraGen

6.3.1 Introduction

Dans le but de répondre à ses besoins propres de R&D mais aussi de proposer des services couvrant l'ensemble des besoins de ses clients académiques et industriels, IntegraGen s'est dotée très tôt des technologies les plus en pointe dans ce domaine. IntegraGen dispose aujourd'hui d'une plateforme technologique unique pour un acteur privé en France qui couvre toutes les applications de la recherche en génomique, tant en termes de type d'études, de nombre d'échantillons à traiter, de nombre de marqueurs à interroger, mais aussi d'espèces considérées. Elle est aussi particulièrement polyvalente en débit et en applications. Cette plateforme intègre des compétences humaines de pointe et complémentaires les unes des autres.

Les analyses génomiques réalisables au sein de la plateforme IntegraGen sont liées à la caractérisation des variations des génomes. Ces analyses du génome peuvent être classées en **deux grandes catégories distinctes**, en fonction de la connaissance préalable ou non des variations à analyser. Ainsi, on parle communément de **génotypage** lorsque l'on analyse des variations connues et répertoriées du génome. On parle de **séquençage** lorsque l'on veut déterminer sans a-priori l'ensemble des variations d'un génome ou d'une partie d'un génome, que ces variations soient déjà documentées dans les bases de données ou non.

Les technologies de séquençage font appel à des instrumentations très sophistiquées et onéreuses, en évolution majeure depuis les trois dernières années : pour les technologies les plus en pointe en ce domaine, on parle de séquençage nouvelle génération ou de seconde génération ou de très haut-débit. IntegraGen dispose de ces technologies.

Tous les fournisseurs d'instrumentation du marché ne sont pas présents chez IntegraGen (Affymetrix par exemple), mais les leaders de l'analyse ADN (Illumina, Applied Biosystems Life Technologies et Fluidigm) sont présents, voire partenaires, assurant la meilleure crédibilité aux choix techniques faits par IntegraGen :

- **Illumina (USA)** : IntegraGen est certifié CSPro depuis 2006.
- **Fluidigm (USA)**: un accord de partenariat a été signé en janvier 2010 avec IntegraGen. IntegraGen a été retenu par la société Fluidigm comme unique laboratoire de démonstration pour ses clients européens ; en échange IntegraGen a accès aux technologies propriétaires très performantes de Fluidigm pour ses besoins propres et pour ses prestations de services.

IntegraGen dispose entre autres des instrumentations suivantes :

- Génotypage Haut-Débit, une plateforme Illumina Beadstation
- Séquençage Très Haut-Débit : une plateforme Illumina Genome Analyzer II
- Génotypage Moyen Débit : des plateformes TaqMan Open-Array et Fluidigm
- Une plateforme d'extraction d'ADN et de préparation des échantillons

La très rapide évolution des technologies implique une mise à niveau des outils et des ressources humaines régulièrement, mais IntegraGen a comme stratégie de proposer des outils directement utilisables et bien acceptés par la communauté scientifique, laissant aux sociétés d'instrumentation et aux très gros Genome Centers (tels que le Sanger Center, UK) le soin de mettre au point et valider les outils de demain.

IntegraGen a aussi mis au point et développé une technologie propriétaire d'identification des régions chromosomiques, puis des gènes impliqués dans les maladies polygéniques : la plateforme GenomeHIP (Genomic Hybrid Identity Profiling).

Le test génétique d'IntegraGen d'évaluation du risque familial d'autisme a été développé en utilisant cette technologie propriétaire, qui a également servi de support à la société pour ses recherches sur d'autres pathologies.

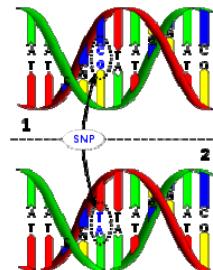
6.3.2 Informations générales

Les variations de la séquence ADN d'un génome à identifier lors d'une étude génomique sont essentiellement de deux types :

- 1- Les variations d'une paire de base ou **SNP** (*Single Nucleotide Polymorphism*), de très loin les plus abondantes puisque dans le génome humain ils représentent près de 90 % de l'ensemble des variations génétiques. Les SNPs sont utilisés soit pour leurs impacts directs sur le fonctionnement des gènes (mutation) soit comme marqueurs.

Exemple :

La molécule d'ADN 1 ne diffère de la 2 que par un seul nucléotide.



- 2- Les variations de nombre de copies d'une séquence du génome ou **CNV** (*Copy Number Variant*), qui peuvent affecter un gène, quelques gènes, ou l'intégralité du génome. Ces variations, découvertes récemment, constituent une part importante de la variabilité individuelle au sein des espèces.

L'étude de ces variations - souvent infimes - permet de mieux appréhender les causes génétiques à l'origine du déclenchement de nombreuses maladies, cette cause génétique n'étant généralement pas limitée à la mutation d'un gène unique (cas de certaines maladies rares).

Les outils d'analyse des variations de séquence du génome humain (SNP et CNV) permettent aujourd'hui ainsi de très diverses applications de recherche, de validation, de pharmacogénétique, ou de diagnostic.

6.3.3 Le Génotypage

6.3.3.1 Génotypage haut-débit : la plateforme Illumina® BeadStation

Acquise en 2006 par IntegraGen, qui est le second laboratoire français équipé, elle permet le génotypage de marqueurs SNP et CNV. Cette plateforme permet d'étudier l'ensemble du génome chez un groupe de personnes et non de se limiter à un nombre restreint de gènes.

Cette plateforme est aujourd'hui la référence mondiale dans ce domaine : plus d'une majorité des études pangénomiques effectuées dans le monde utilisent des puces Illumina qui bénéficient d'une qualité de contenu et d'une reconnaissance scientifique incontestées. Leur intérêt majeur est qu'elles sont développées sur des références de données génomiques publiques très récentes et très pertinentes, issues des projets HapMap ou 1000 Génomes.

Depuis Octobre 2006 IntegraGen est certifié CSPro (*Certified Service Provider*) par Illumina pour les technologies « Golden Gate » et « Infinium » liées à cette plateforme, et est donc audité régulièrement par Illumina quand au respect des protocoles, la mise à jour des évolutions et la qualité des résultats obtenus.

IntegraGen a également intégré un processus d'automatisation de cette plateforme par l'acquisition de deux robots Starlett Hamilton®, permettant de traiter de plus grands nombres d'échantillons que sur une plateforme Illumina simple.

6.3.3.2 Génotypage moyen-débit

Elles permettent l'analyse de quelques unités ou quelques dizaines de marqueurs génétiques pour des collections d'échantillons de tailles variées. Elles sont utilisées pour la validation des marqueurs issus des programmes de recherche IntegraGen, mais aussi pour compléter l'offre de service notamment pour les études de pharmacogénomique (étude de l'interaction entre l'ensemble des gènes et un médicament).

IntegraGen est équipé des plateformes suivantes :

- StepOneplus® Real Time PCR System, Applied Biosystems, Life Technologies : système de PCR (*Polymerase Chain Reaction*), technologie ciblant un nombre limité de séquences d'acides nucléiques et utilisée actuellement dans environ la moitié des tests de diagnostic moléculaire,
- TaqMan® OpenArray® Genotyping Instrument Platform, Life Technologies
- BioMark™ System, Fluidigm™ : système micro fluidique pour le génotypage et la PCR en temps réel pouvant générer près de 30 000 points de données par jour. Fluidigm a retenu IntegraGen comme laboratoire européen de démonstration et de développement ; en contrepartie, IntegraGen utilise le système développé par Fluidigm pour ses besoins propres et ses activités de service.

6.3.4 Le Séquençage Nouvelle Génération Très Haut Débit

L'émergence ces trois dernières années des techniques de séquençage de nouvelle génération à très haut débit a remis en cause l'ensemble des stratégies d'analyse des génomes et ouvert la voie à de nouvelles approches systématiques.

IntegraGen a récemment acquis la plateforme de séquençage très haut débit Genome Analyzer II (Illumina) qui lui permet pour son offre de services et pour sa recherche propre de disposer de la technologie la plus en pointe.

Le Genome Analyzer II, permet la génération de plus de 32 Gigabases de séquence par expérience (plus de 10 fois l'équivalent d'un génome humain).

Le choix de la technologie Illumina, réalisé fin d'année 2008, est lié à l'avance incontestable de cette société en terme de développement pratique, ainsi qu'à l'expérience acquise par les équipes IntegraGen avec cette technologie. La plateforme de séquençage Très Haut Débit d'IntegraGen intègre de fait, en amont, une expertise et une connaissance approfondie des techniques classiques de biologie moléculaire, et en aval la capacité bioinformatique de traitement et d'analyse des données.

6.3.5 Bio-informatique et Bio-statistique

Rôle clef dans la structure IntegraGen, l'équipe bio-informatique et bio-statistique initialement spécialisée dans les analyses d'association génétique, comprend aujourd'hui quatre personnes et est en charge du management des data, du flux des échantillons de l'activité de services, de la gestion et du traitement des données de séquençage très haut-débit, des analyses statistiques, et de surcroit représente une fonction de support à la vente des services par sa capacité de conseil.

Dans les prestations de services fournies par IntegraGen aux institutions académiques et à ses clients industriels, c'est le service bio-informatique qui transforme le plus souvent le projet du client en un outil pratique pertinent ; devenant ainsi un avantage concurrentiel important pour IntegraGen.

6.3.6 La plateforme Genome HIP

La technologie HIP (*Hybrid Identity Profiling*), développée par les fondateurs de la société, mise en oeuvre dès la création de la société, a permis d'identifier dans certaines pathologies à forte composante génétique (ex : obésité, diabète, autisme), des zones chromosomiques dans lesquelles sont présentes des variations liées à ces maladies (zones « HIP-positives »).

C'est l'utilisation de cette plateforme technologique propriétaire qui a permis à l'origine aux équipes de recherche d'IntegraGen de découvrir les premiers biomarqueurs brevetés par la Société.

L'identification des régions d'intérêt « HIP-positives » a permis à la Société d'étudier celles-ci en détail et de déterminer des associations entre des variations géniques et des pathologies à une période (entre 2001 et 2004) où les outils à haut débit n'existaient pas.

IntegraGen utilise désormais cette technologie HIP comme complément spécifique des technologies à haut débit dont elle s'est pourvue. La Société poursuit l'analyse de certaines régions « HIP – positives » de façon à en tirer toutes les informations possibles, et le cas échéant, continuer à enrichir son portefeuille de brevets.

6.4 Les tests diagnostics développés par la Société

6.4.1 Test de diagnostic moléculaire prédictif de l'autisme

Depuis 2003, les équipes de recherche d'IntegraGen ont développé et validé un test propriétaire de diagnostic moléculaire prédictif de l'autisme. Ce test est unique en son genre, le diagnostic de l'autisme se basant actuellement quasi-exclusivement sur des tests comportementaux pour les enfants suspectés d'autisme.

Le test développé par IntegraGen est actuellement en phase de lancement en Amérique du Nord sous une première version qui permettra d'évaluer le risque d'autisme dans des familles avec un enfant déjà diagnostiqué, et qui aura pour objectif, en complément des tests comportementaux existants, d'aider au dépistage et à la mise en place de traitements appropriés le plus précocement possible. Dès 2013, la Société prévoit d'étendre le champ d'application de ce test dans un cadre non familial. Sur le territoire Nord-Américain, ce test sera vendu en tant que Laboratory Developed Test (service de diagnostic réalisé à partir d'un laboratoire central).

Ce lancement qui sera effectif au 2^{ème} trimestre 2010 est effectué avec la société américaine Transgenomic, à qui IntegraGen a consenti une licence exclusive sur son test d'une période de 3 ans. Ce contrat de licence a été finalisé en février 2010. Transgenomic dispose d'une expérience de plus de dix années dans le domaine du diagnostic génétique et a développé un laboratoire central, accrédité CLIA/CAP (accréditations nécessaires pour le développement et la commercialisation de tests en Amérique du Nord) depuis lequel sont réalisés toute une palette de tests de diagnostic.

IntegraGen s'apprête à assurer la commercialisation en propre de ce test dans des pays européens sélectionnés.

Historique du développement du test prédictif de l'autisme

Pathologie identifiée et décrite pour la première fois par Léo Kanner en 1943, l'autisme était une pathologie encore peu connue il y a 20 ans. Aujourd'hui sa prévalence est reconnue à des niveaux importants (1 enfant sur 150 touché par l'autisme), au point d'en devenir une cause prioritaire de santé publique, comme en atteste la Journée Mondiale de l'Autisme organisée tous les ans sous l'égide de l'ONU (2 avril 2010).

L'autisme est une maladie complexe et difficile à diagnostiquer dont le traitement est d'autant plus efficace qu'il est entamé précocement. Tout outil permettant de contribuer à établir un diagnostic précoce permet d'améliorer le pronostic.

Depuis le milieu des années 2000, sur la base de travaux sur les maladies complexes et suivant l'exemple du diabète, il a été démontré que certains gènes sont associés à la pathologie. L'identification de variations de ces gènes donne un score génétique de risque applicable à l'autisme et pouvait permettre d'identifier des individus à haut risque, et donc être utile pour la prédiction de cette maladie.

IntegraGen a entamé son programme de développement d'un test de diagnostic moléculaire dans le domaine de l'autisme en 2003, utilisant sa technologie propriétaire de linkage Genome HIP. L'objectif était d'identifier des gènes associés à l'autisme, à partir d'un premier panel d'échantillons de la cohorte AGRE (*Autism Genetic Resource Exchange*), issu d'une des premières banques de données génétiques au monde de sujets atteints d'autisme et sponsorisé par Cure Autism Now, une organisation américaine à but non-lucratif.

L'accès à la cohorte AGRE a été obtenu en janvier 2003 et le premier dépôt de brevet par IntegraGen concernant ses travaux de diagnostic s'est effectué en 2004. L'acquisition et l'analyse de nouveaux échantillons se sont poursuivies au cours du temps et divers brevets ont été progressivement déposés concernant la découverte de la relation de gènes spécifiques avec la maladie (voir chapitre Propriété Intellectuelle).

Parallèlement à ces découvertes, IntegraGen a réalisé un certain nombre de publications décrivant l'association de ces gènes isolés, leur relation avec des phénotypes (ensemble des caractères observables d'un individu particuliers, et la validation de ces associations de biomarqueurs sur des collections autres qu'AGRE (cf liste de publications).

Des projets collaboratifs de recherche ont aussi été menés avec des équipes académiques, se focalisant sur l'étude de modèles animaux (souris) notamment dans le cadre d'un projet dirigé par le Pr. Simonneau de l'INSERM, et sur la validation impliquant les gènes sélectionnés pour aboutir à un test de diagnostic (incluant le projet dirigé par le Pr Persico de l'Université de Rome).

Deux brevets-clés ont été déposés en 2008, l'un sur une association de 4 gènes, le second sur la méthode de calcul du score génétique.

Une première version d'un test de diagnostic associant 4 gènes prédictif de l'autisme a ainsi été développée par IntegraGen. Cette première version comprend l'association de 2 gènes identifiés par IntegraGen, et de 2 gènes décrits dans la littérature pour lesquels IntegraGen a obtenu une licence d'exploitation exclusive (2006 et 2008 Cf chapitre Propriété intellectuelle).

Pour valider le test ainsi créé, a été réalisée une étude de réplication complètement aveugle pour IntegraGen, sur une collection indépendante, dont les premiers résultats ont été présentés à l'American Academy of Pediatrics, puis publiés dans *Molecular Autism* en 2010 (journal de référence dont les deux éditeurs sont le Pr Baron Cohen et le Pr Joseph Buxbaum, deux personnalités reconnues dans le monde de la génétique de l'autisme).

C'est cette première version du test qui sera lancée au 2^{ème} trimestre 2010 sur le marché Nord-Américain avec la société Transgenomic. Cette version sera utilisée dans un premier temps dans un cadre familial strict et ciblera les enfants dont un frère ou une sœur sont d'ores et déjà diagnostiqués comme autiste. Ce test sera également utilisé en complément des tests comportementaux existants et visera à aider au dépistage et à la mise en place de traitements appropriés le plus précocement possible.

Ce test de diagnostic est conçu pour être évolutif grâce à l'adjonction progressive de nouveaux gènes ou de nouvelles mutations. Ainsi le développement d'une nouvelle version incluant l'identification de 8 gènes est actuellement en finalisation de développement.

La vocation de ce test est d'obtenir une association de biomarqueurs suffisamment prédictive du risque d'autisme pour pouvoir sortir du cadre familial et être utilisé sur toute suspicion d'autisme avec ou sans antécédents familiaux. La Société constitue d'ores et déjà la propriété intellectuelle et a commencé le développement de ces versions ultérieures qui pourraient être commercialisées dès 2013.

6.4.1.1 L'autisme : la maladie, son diagnostic et son traitement

L'autisme est un trouble du comportement qui se manifeste par une inadaptation à l'environnement social et familial et une impossibilité à communiquer avec son entourage. Ce trouble représente pour les personnes affectées un handicap majeur et a de lourdes conséquences sur son entourage tant sur le plan familial que social et professionnel.

La maladie apparaît tôt dans l'enfance, avant 3 ans et possiblement dès 6 mois. Les signes de l'autisme sont extrêmement variables d'un individu à un autre : c'est souvent un enfant avec qui on ne peut pas entrer en contact, qui semble indifférent au monde extérieur, qui ne parle pas ou mal, répétant inlassablement les mêmes gestes : tourner la tête, bouger les mains, se balancer... Ces signes s'accompagnent également de grande anxiété, liée à la difficulté de ces enfants à se représenter leur corps dans l'espace. Certains enfants ont un retard mental important, d'autres ont une intelligence normale, ou sub-normale.

L'autisme est aujourd'hui considéré comme un groupe de syndromes appelé TED (troubles envahissants du développement). Définir les TED dont l'autisme n'est pas chose aisée car ces troubles peuvent revêtir différentes formes cliniques. Néanmoins, ils sont tous caractérisés par des altérations qualitatives des interactions sociales, des troubles de communication et du langage, et des comportements répétitifs.

La classification de référence des TED retenue est la classification internationale des maladies (CIM-10), qui identifie huit catégories de troubles envahissants du développement.

Catégories de TED (F84) identifiées dans la CIM-10 (source : Haute Autorité de Santé 2010)

- F84.0 Autisme infantile
- F84.1 Autisme atypique (en raison de l'âge de survenue, de la symptomatologie, ou des deux, ensemble)
- F84.2 Syndrome de Rett
- F84.3 Autre trouble désintégratif de l'enfance
- F84.4 Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés
- F84.5 Syndrome d'Asperger
- F84.8 Autres troubles envahissants du développement
- F84.9 Trouble envahissant du développement, sans précision

Le dernier calcul du CDC (*Centers for Disease Control – Etats-Unis*) estime que **la prévalence du TED chez les enfants est de 6,7 pour 1 000 (1 sur 150)** (source : CDC, 2009) (références 1et 2). Ce chiffre, plus de dix fois supérieur à celui estimé y a 20 ans, pose plusieurs questions urgentes : Pourquoi une telle augmentation de la prévalence ? Comment améliorer le diagnostic de la maladie, et la prise en charge des patients déjà affectés, tant chez les enfants et les adolescents que les adultes ?...

Le consensus médical et en particulier les recommandations de l'AAP (Association Américaine de Pédiatrie) et de l'AAN (Association Américaine de Neurologie) insistent sur l'importance de la précocité de l'intervention, seule capable d'avoir un impact significatif sur l'évolution de l'enfant : une identification précoce de l'autisme est importante car elle permet, une investigation poussée des causes, une intervention rapide et l'analyse du risque de récurrence.

Le diagnostic de l'autisme

Les approches de diagnostic ont évolué en fonction des connaissances acquises sur cette pathologie. Aujourd'hui, le TED est diagnostiqué sur une combinaison de facteurs comportementaux comme les anomalies de la communication verbale et non verbale et d'interaction sociale, et sur l'existence de comportements répétitifs et stéréotypés, pouvant entraîner un handicap léger à lourd.

L'analyse de facteurs de diagnostic nécessite des approches pédagogiques et thérapeutiques de plus en plus sophistiquées. Certains patients atteints de TED souffrent également de troubles tels que retards moteurs et sensoriels, crises convulsives, désordres immunologiques et métaboliques, insomnies et troubles gastro-intestinaux.

En 2005, la Fédération Française de Psychiatrie a établi à l'attention de la Haute Autorité de Santé, des recommandations sur le diagnostic et le dépistage de l'autisme (4).

« À ce jour, le diagnostic de l'autisme est clinique. Le plus souvent, le diagnostic peut être établi à partir de l'âge de 2 ans. Il repose sur un faisceau d'arguments cliniques recueillis dans des situations variées par différents professionnels. Il est associé à une évaluation des troubles et des capacités ainsi qu'à la recherche de maladies associées. Il n'y a pas de signes pathognomoniques (signes dont la présence caractérise avec certitude la présence de la maladie) de l'autisme. Le diagnostic s'établit cliniquement et repose sur un faisceau d'arguments cliniques

recueillis dans des situations variées par différents professionnels. Il implique une évaluation des troubles et des capacités de l'enfant ainsi que la recherche de maladies associées. Il requiert l'intervention coordonnée et pluridisciplinaire de professionnels formés et expérimentés qui ont à collaborer avec la famille. Le diagnostic nécessite une équipe pluridisciplinaire entraînée à l'examen du développement de l'enfant, notamment dans ses aspects psychopathologiques et ayant une bonne connaissance de ce qui peut être proposé aux parents en termes de soins, d'éducation, de pédagogie et d'accompagnement de l'enfant. »

Aujourd'hui le diagnostic clinique de l'autisme implique généralement l'utilisation d'entretiens semi-structurés tels que l'ADI-R (*Autism Diagnostic Interview-Revised*).

Les évaluations comportementales des enfants, telles que l'ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*), sont parfois également appliquées pour confirmer ou renforcer le diagnostic.

Les outils de dépistage utilisables à un âge inférieur, tels que le M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers*), sont recommandés en cas de suspicion entre 18 et 24 mois.

Le diagnostic est souvent posé tardivement (à environ 4 ans en moyenne dans la plupart des pays industrialisés. 3,1 ans pour les enfants atteints de trouble autistique, 3,9 pour le PDD (*Pervasive Developmental Disorder*) sans autre précision, 7,2 ans pour les patients atteints de syndrome d'Asperger (ou autistes de haut niveau -Mandell and Palmer 2005).

Cinq obstacles freinent le diagnostic précoce :

- Il est difficile de dépister un TED chez des enfants très jeunes du fait de la très grande variabilité de l'âge auquel les nouveau-nés et enfants atteignent certains jalons de développement donnés (par exemple le langage). Un retard n'indique pas toujours la présence d'une pathologie. Les pédiatres s'accordent pour penser que les enfants commençant à marcher ou à parler relativement tard peuvent se rattraper dès leur deuxième année.
- Le diagnostic d'un TED chez une personne de tout âge est actuellement basé sur des signes comportementaux et cognitifs, reflétant un développement mental anormal, mais pas sur la détection d'atteintes cérébrales ou autres signes biologiques éventuellement présents avant l'émergence de signes comportementaux ou cognitifs.
- Les enfants atteints de TED se développent selon des trajectoires différentes. Certains ont un comportement typique des TED rapidement après la naissance, d'autres se développent normalement la première année ou plus, puis commencent à régresser.
- Les personnels de santé et autres intervenants peuvent ne pas avoir reçu la formation nécessaire pour reconnaître les premiers signes d'alerte d'un TED, ou ne pas utiliser les outils de dépistage existants lors des bilans réguliers. Un sondage effectué en mars 2010 à la demande d'associations de patients (Autisme France et Autisme Sans Frontières) auprès de 200 médecins montrait que 6% seulement d'entre eux connaissaient la prévalence réelle de la maladie, alors que 94% la sous-évaluent de dix à cent fois.
- Les parents et soignants peuvent ne pas voir les premiers signes d'alerte d'un TED, d'où un diagnostic encore retardé.

Il est essentiel d'améliorer les méthodes de détection précoce du TED, et ce, sur diverses populations, afin de permettre une intervention encore plus jeune et améliorer la prise en charge des enfants diagnostiqués autistes. Lors des ateliers scientifiques du « 2009 Strategic Plan for Autism Spectrum Disorder Research » (*The Interagency Autism Coordinating Committee*) a été exprimée la nécessité de disposer de biomarqueurs permettant d'identifier le risque de TED avant l'apparition des manifestations comportementales et la constatation des retards de développement.

Le facteur génétique

Des études menées sur des jumeaux et des familles démontrent sans conteste la forte composante génétique de l'autisme. Le risque moyen de récurrence au sein d'une fratrie est d'environ 10% [Constantino, 2006, Dawson, 2010] dans des familles ayant déjà un enfant atteint, ce qui est bien supérieur à la prévalence globale, mais bien inférieur à ce à quoi l'on pourrait s'attendre dans le cas d'une maladie n'impliquant qu'un seul gène.

Les causes génétiques de l'autisme et l'identification des gènes responsables sont encore un sujet d'exploration scientifique majeur afin de bien comprendre les mécanismes patho-physiologiques sous-jacents. Ces recherches ont permis l'identification d'un nombre de causes génétiques susceptibles d'entraîner des cas d'autisme, mais aucune d'entre elles à elle seule n'explique plus de quelques cas pour mille ou dix mille.

Au contraire des maladies monogéniques telles que la myopathie de Duchenne ou la mucoviscidose, l'autisme, dans l'immense majorité des cas semble être une maladie multigénique, impliquant des variations de plusieurs gènes, dans des proportions et des architectures variables.

La génétique moléculaire de l'autisme a néanmoins été mieux comprise au cours de ces trois dernières années que durant les trois décennies précédentes, à la fois sur l'appréciation du rôle des variations génétiques rares et sur l'identification des premiers variants génétiques impliqués.

Un état récent de la littérature qui sera publié en 2010 a révélé qu'entre 30 et 40 gènes ont été démontrés associés à l'autisme, plus ou moins repliqués par des équipes différentes, avec, dans la très grande majorité des cas, l'absence de démonstration de l'effet direct physiopathologique du gène dans l'autisme (Abrahams et Geschwind 2010).

Bien que les associations monogéniques signalées soient assez fortes dans certains cas, l'augmentation du risque associé à chaque gène lié à l'autisme est individuellement faible. L'application d'un modèle d'évaluation multigénique, par la combinaison de plusieurs polymorphismes dits à faible risque, peut potentiellement fournir plus d'informations utiles de prédiction du risque, comme cela a été démontré dans d'autres pathologies telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et le cancer (Janssens et al. 2004; Janssens and van Duijn 2006; Weedon et al. 2006; Chen et al. 2007). Bien qu'un test d'évaluation du risque ne peut évidemment remplacer un véritable diagnostic clinique, il peut utilement compléter les diverses approches actuellement employées.

Se fondant sur des études, publiées ou non, d'associations génétiques, IntegraGen a choisi certains gènes pour bâtir son modèle d'évaluation multigénique, afin d'explorer les effets combinés de variants spécifiques sur la valeur prédictive du développement de l'autisme chez des individus ayant un frère ou une sœur déjà diagnostiquée pour un TED.

Les recherches menées par IntegraGen ont permis d'identifier et de valider un premier modèle de score génétique (première génération du test) en agrégant plusieurs gènes en un panel, et de disposer d'un marqueur de risque permettant d'identifier des individus à risque dans une famille où un enfant s'est révélé atteint.

Les scores à haut risque sont associés à un risque double ou triple d'autisme, avec une spécificité (~93%) et une sensibilité (~21%) cohérentes entre 2 populations indépendantes.

La prise en charge et le traitement des personnes atteintes d'autisme

L'intérêt médico-économique du diagnostic et de l'intervention précoce réside dans l'impact significatif du traitement sur l'enfant.

Un essai contrôlé portant sur des enfants de moins de 2,5 ans (Lovaas 1987, Sallows 2005, Dawson 2010) montre l'efficacité d'une intervention précoce sur le développement des jeunes enfants atteints de TED en matière d'amélioration du quotient intellectuel (QI) et du langage, des comportements cognitif et adaptatif, et donc de la réduction de la gravité du diagnostic.

Le bénéfice de cette intervention précoce est donc triple:

- Pour l'enfant lui-même pour lequel l'autonomie et la capacité d'interagir avec son environnement sont augmentées,
- Pour sa cellule familiale, pour laquelle le poids du support nécessaire à l'enfant affecté diminue,
- Pour la communauté, pour qui le coût total du support à l'enfant affecté diminue, depuis le coût maximal d'une prise en charge permanente dans un établissement spécialisé jusqu'au coût plus léger d'un support avec maintien à domicile.

Il est important de souligner qu'il n'existe pas à ce jour de traitements médicamenteux traitant les causes de l'autisme. Des traitements adjutants (neuroleptiques en général) sont utilisés pour accompagner les personnes affectées, notamment les adolescents et les adultes placés dans des institutions. Par ailleurs, plusieurs laboratoires pharmaceutiques, en particulier aux USA, ont entamé des programmes de recherche destinés à développer des molécules à destination des patients (à notre connaissance, aucune d'entre elle n'est en phase clinique à ce jour).

Le traitement de référence consiste en des programmes de stimulation psychologique, dont la plus connue est l'ABA (*Applied Behavioral Analysis*) qui coexiste avec diverses autres méthodes. Leur caractéristique commune est d'être basée sur une prise en charge « à plein temps » de l'enfant, soit de l'ordre de 30 à 45 heures par semaine, pour un coût estimé par diverses études américaines de l'ordre de 35 000 à 45 000 \$ annuel (Chasson 2007).

Les structures capables de dispenser ces soins sont relativement faciles d'accès et nombreuses aux USA, et en forte croissance pour répondre à la demande ; en revanche ces structures font particulièrement défaut en Europe et particulièrement en France, malgré des efforts récents comme le démarrage du Plan Autisme du ministère des affaires sociales en 2008 par exemple.

Le Plan Autisme français 2008-2010

Valérie Létard, secrétaire d'état à la solidarité, et Roselyne Bachelot-Narquin, Ministre de la Santé, ont présenté le 16 mai 2008 le plan autisme 2008-2010 en présence des associations du Comité Autisme. Ce plan peut se résumer en 3 axes de réflexion et 8 objectifs :

AXE 1. MIEUX CONNAITRE POUR MIEUX FORMER

- Objectif 1 : Elaborer et actualiser régulièrement le corpus de connaissances sur l'autisme
- Objectif 2 : Améliorer le niveau de formation des professionnels et des familles
- Objectif 3 : Définir des critères de qualité des pratiques professionnelles en direction des personnes autistes

AXE 2. MIEUX REPERER POUR MIEUX ACCOMPAGNER

- Objectif 4 : Améliorer le repérage des troubles et l'accès au diagnostic
- Objectif 5 : Mieux orienter les personnes avec autisme et leur famille
- Objectif 6 : Favoriser la vie en milieu ordinaire, à tous les âges de la vie

AXE 3. DIVERSIFIER LES APPROCHES, DANS LE RESPECT DES DROITS FONDAMENTAUX DE LA PERSONNE

- Objectif 7 : Promouvoir une offre d'accueil, de services et de soins cohérente et diversifiée
 - Objectif 8 : Expérimenter de nouveaux modèles de prises en charge, en garantissant le respect des droits fondamentaux de la personne
-

Le coût du TED pour les patients affectés, ainsi que pour leurs familles et la société dans son ensemble, est très considérable au-delà des problèmes psychologiques engendrés par cette maladie. Une grande majorité d'adultes atteints se débattent ainsi sans cesse dans des problèmes souvent insolubles d'emploi, logement, services et assistance. Les familles ayant un enfant autiste subissent généralement des pertes de revenus, souvent parce que

l'un des parents doit quitter son travail afin de s'occuper de l'enfant, en répondant à ses besoins sanitaires et éducatifs spécifiques (Montes & Halterman, 2008).

Le coût de l'autisme pour la société est actuellement estimé à 35-90 milliards de dollars par an aux Etats-Unis, la fourchette haute étant comparable à celle de la maladie d'Alzheimer (Ganz, 2007; Järbrink & Knapp, 2001). Une étude anglaise datant de 2001 de la London School of Economics (Järbrink et Knapp) a montré que le coût total du traitement médical, comportemental et éducatif, se montait à 2,4 millions GBP soit 4 millions USD par malade, et que les bénéfices liés à une intervention précoce étaient estimés entre 656 000 et 1 082 000 USD pour des individus âgés de trois à cinquante-cinq ans.

6.4.1.2 Description des tests issus de la recherche IntegraGen

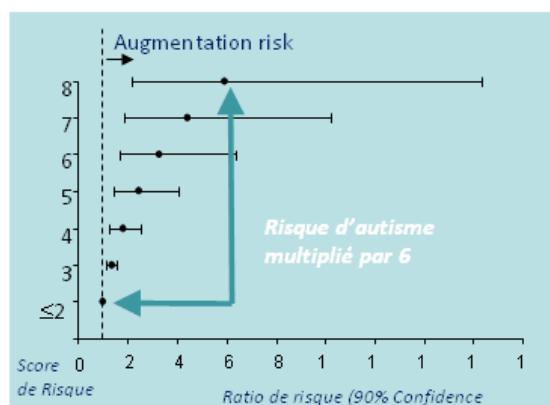
IntegraGen a constitué un panel de gènes associés à l'autisme, a identifié pour chacun des gènes un marqueur de type SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) dont l'un des allèles - une des différentes formes que peut prendre un même gène - (allèle dit délétère ou à risque) est associé à l'autisme.

Le test consiste à identifier pour chacun des gènes composant le panel la présence ou non de l'allèle délétère (à risque) du marqueur SNP. Le score de risque est l'addition du nombre d'allèles à risque et va de zéro (tous les allèles sont non délétères) à huit (tous les allèles sont délétères) pour un panel de 4 gènes.

Il apparaît qu'un individu porteur de 8 allèles à risques est six fois plus à risque d'être affecté qu'un individu porteur de deux allèles.

La première génération du test d'IntegraGen est destinée à l'identification du risque d'autisme « familial », pour le puiné d'un enfant atteint et déjà diagnostiquée. Le risque initial qu'un puiné soit atteint est de l'ordre de un pour dix (10%). Ce risque même s'il est particulièrement élevé n'est pas suffisant en soi pour justifier une quelconque intervention. En revanche, un puiné génétiquement à risque modéré (5 ou 6 allèles à risque) ou élevé (7 ou 8 allèles) voit son risque individuel de développer la maladie multiplié par un facteur de deux à six, justifiant alors une intervention du clinicien, soit en référant l'enfant à un centre spécialisé, soit en augmentant la fréquence du monitoring, soit en prescrivant le plus précocement possible une thérapie adaptée aux signes cliniques et/ou à la pathologie.

Test prédictif de l'autisme IntegraGen : Corrélation entre le nombre d'allèles et le risque d'être affecté par l'autisme



A l'horizon de trois ans, IntegraGen prévoit de valider ses panels génétiques dans des indications non familiales, pour des enfants issus de familles indemnes de cas, mais présentant des signes de retard de développement pouvant amener un clinicien à suspecter une forme du spectre autistique (cf R&D plan de développement).

6.4.1.3 Stratégie de développement du test

Le plan de développement des différentes versions des tests prédictifs de l'autisme d'IntegraGen intègre deux dimensions principales :

- D'une part, l'adjonction de nouveaux gènes et biomarqueurs, en vue d'améliorer les performances du test en termes de sensibilité, spécificité et performance prédictive,
- D'autre part, l'extension d'indications au delà de l'indication familiale.

Version 1.1

IntegraGen a développé une première version du test-autisme, la v1.1 qui inclut 4 gènes dont 2 gènes identifiés par IntegraGen, et 2 gènes décrits dans la littérature pour lesquels IntegraGen a obtenu une licence d'exploitation exclusive (Cf. Chapitre Propriété intellectuelle – licences accordées en 2006 et 2008).

IntegraGen a constitué ce premier panel de gènes en évaluant son potentiel de performance prédictive sur la collection AGRE. Dans un second temps, une étude de réplication réalisée indépendamment d'IntegraGen, sur une collection également totalement indépendante de la collection AGRE a été réalisée. Cette validation a été effectuée sur le panel de 241 familles de la collection rétrospective de l'Université de Washington (collection de cas familiaux d'autisme fondée par le NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development*)). Ce panel est constitué de 241 familles ayant au moins 2 enfants, dont au moins 1 est atteint d'autisme. Des critères supplémentaires ont été employés pour catégoriser les 461 germains affectés d'autisme strict, notamment l'ADI-R, l'ADOS-G ainsi qu'un diagnostic clinique mené par un clinicien expérimenté. Le ratio garçons/filles était de 3.7/1 ; 127 germains non affectés étaient inclus en tant que contrôles. Les enfants non affectés ont été évalués selon le rapport parental apparaissant dans le FHI (*Family History Interview*) et le BPASS (*Broader Phenotype of Autism Symptom Scale*).

Cette étude de réplication a obtenu des résultats identiques qui ont été présentés à l'*American Academy of Pediatrics* (AAA), puis publiés dans *Molecular Autism* en 2010 (revue de référence dont les deux éditeurs sont le Pr Baron Cohen et le Pr Joseph Buxbaum, deux personnalités reconnues dans le monde de la génétique de l'autisme). C'est cette réplication des résultats dans deux populations indépendantes qui démontre la robustesse du modèle et sa validité en tant qu'outil d'évaluation du risque d'apparition d'autisme familial.

Version 1.2

En suivant un modèle de développement identique, IntegraGen a bâti une deuxième version du test autisme, basée sur les gènes de la première version auxquels ont été ajoutés d'autres gènes découverts par IntegraGen et d'autres gènes publiés dans la littérature et répliqués sur des collections indépendantes par d'autres équipes de recherche académiques. Au total ce sont plus de quinze gènes qui ont ainsi été évalués sur la collection AGRE. IntegraGen a modélisé plus d'une centaine de combinaisons différentes et a pu, sur cette base, établir qu'un panel de 8 gènes permettait d'obtenir une meilleure sensibilité à spécificité égale ou comparable à celle de la version précédente.

Par ailleurs le département R&D d'IntegraGen a recherché la combinaison de gènes la plus robuste selon une méthode de « bootstrap » consistant à tester la stabilité des performances sur une moitié aléatoire des échantillons, et de répéter cette manœuvre plusieurs centaines de fois. Cette étape a été réalisée entre le 2^{ème} trimestre 2009 et le premier trimestre 2010 et est à présent achevée. Cette version stabilisée sera désormais répliquée sur une collection indépendante, à l'image du développement effectué pour la version 1.1.

Les Pr. B. Abrahams et G. Schellenberg réaliseront ces répliques sur les collections auxquelles ils ont accès dans leurs laboratoires respectifs.

Version 1.3

Un processus comparable sera mené en 2011 afin de continuer à ajouter au panel 1.2 les biomarqueurs découverts tant en interne que par les équipes de recherche académique avec lesquelles IntegraGen collabore.

Cette troisième version intégrera, en plus des polymorphismes (SNP) des versions 1.1 et 1.2, d'autres biomarqueurs génétiques tels que des CNVs et des mutations. Ces ajouts permettront d'améliorer la performance prédictive du test mais aussi de proposer aux cliniciens une version « tout en un » ajoutant au risque génétique la valeur des tests de type CMA.

L'une des difficultés liées à la conjonction des ces deux approches est d'ordre technologique, afin de pouvoir gérer en une seule manipulation simple ces diverses informations. IntegraGen a déjà entamé des travaux préliminaires de développement dans ce sens.

Cette version suivra un processus de développement identique (identification / Constitution du panel optimal sur la collection AGRE / réplication sur une ou plusieurs collections indépendantes) et sera complétée par un PHRC (Projet Hospitalier de Recherche Clinique) en France, réalisé en partenariat avec plusieurs équipes dont celle de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris et celle du CHU de Strasbourg. Ce PHRC a été déposé en janvier 2010 et sera réalisé entre 2010 et 2012.

Le positionnement médical de la version 1.3 est défini. Il est destiné à refléter l'ensemble des événements génétiques décrits dans la littérature et reconnus comme étant liés à l'autisme. Il sera le seul outil bâti exclusivement pour la génétique de l'autisme (bilan génétique d'un enfant suspect d'autisme) et pouvant évoluer aisément.

Version de la génération 2.0

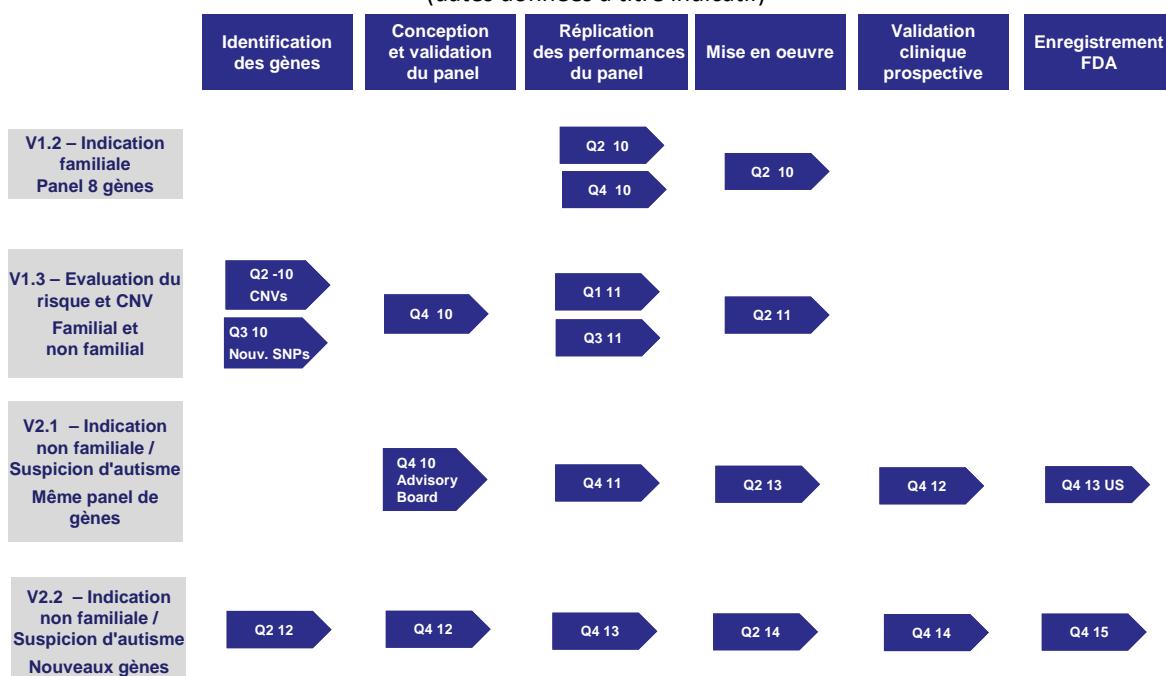
Le second axe de développement consiste à établir une indication non familiale de suspicion d'autisme. Le Scientific Advisory Board d'IntegraGen définira les caractéristiques cliniques et en particulier les signes d'alerte précoce permettant à un clinicien d'établir une telle suspicion, et de la compléter le cas échéant par un test de prédisposition génétique.

Dans un deuxième temps un essai prospectif de 12 mois sera mené aux USA afin d'établir les caractéristiques et la performance prédictive du test.

La première version non familiale sera basée sur le même panel de gènes que la version 1.3.

Par la suite, une version 2.1, améliorée par rapport à la précédente sera développée sur le même modèle (identification, optimisation, réplication)

Calendrier prospectif de développement des différentes versions du test prédictif de l'autisme d'IntegraGen
(dates données à titre indicatif)



6.4.1.4 Les brevets déposés ou co-déposés par IntegraGen

IntegraGen a une politique élaborée de protection de ses résultats de recherche, que ceux-ci soient obtenus indépendamment par les chercheurs du groupe ou qu'ils soient le fruit de collaboration avec des instituts de recherche et/ou de soins. Le portefeuille de brevets d'IntegraGen est décrit au chapitre 11 du présent document de présentation.

6.4.1.5 Les collaborations académiques liées au test-autisme

Aux USA, IntegraGen participe au consortium **AGRE** (*Autism Genetic Resource Exchange*) ce qui lui permet d'avoir accès à la collection d'ADN constituée par **Autism Speaks**, mais aussi de disposer en accès libre à toutes les recherches effectuées par les équipes membres du consortium.

IntegraGen a également noué des partenariats avec **l'Université de Pennsylvanie et celle de l'Etat de Washington** ce qui permet d'avoir accès à leur collection d'ADN d'enfants autistes de collaborer dans la recherche de panels de gènes informatifs.

IntegraGen a également établi des contrats de licence avec **l'Université de Rochester, NY (2009), la Seaver Foundation et le Mount Sinaï Hospital de NY (2006) et l'Université Médicale et de Dentisterie du New Jersey (2008)**

Les collaborations actives sont :

- Projet de recherche **ERA NET Neuron** en cours coordonné par le Pr Persico
- **Projet de recherche clinique déposé en décembre 2009 (PHRC national)** dont l'objet est l'étude et la découverte, sur une collection prospective française d'enfants atteints de CNVs. Un précédent projet déposé à l'ANR, mais non financé avait permis de jeter les bases de collaboration avec 9 équipes françaises et 2 équipes israéliennes (projet REGDA)

Les projets de collaborations en négociation sont :

- **Einstein Institute** (premier contact pris à travers Brett Abrahams)
- **John Hopkins** (premier contact pris mars 2010)

Des contrats de collaborations signés et actifs sont les suivants :

- Pr Abrahams (Einstein Institute & UCLA) : suivi de la R&D
- Dr. E. Génin INSERM (Wellcome trust Sangers Institute) : suivi des développements statistiques
- Dr. J. Hager (CEA – Centre National du Génotypage) : suivi de la R&D
- Pr Persico UCBM Roma : Recherche des marqueurs fonctionnels pour 2 gènes
- Pr Schellenberg (University of Pennsylvania) : Suivi de la R&D
- Pr Simmoneau INSERM: développement de modèles polygéniques murins
- Pr Andreas Ziegler, (Université de Lubeck) : Suivi des développements statistiques, membre du conseil scientifique

6.4.1.6 La stratégie de commercialisation

Les tests génétiques développés par IntegraGen seront mis à disposition des cliniciens en Amérique du Nord en tant que service de diagnostic réalisé par des laboratoires centraux accrédités, et en Europe. Ceci correspond à la fois à la nature de ces tests dont IntegraGen et ses partenaires souhaitent étroitement contrôler la diffusion et la pratique, ainsi qu'aux volumes considérés.

Amérique du Nord

IntegraGen a conclu un accord de licence exclusive pour l'Amérique du Nord avec la société **Transgenomic** (Nasdaq : TBIO) afin que cette dernière commercialise le test sur ce territoire. Transgenomic dispose d'une expérience de plus de dix années dans le domaine du diagnostic génétique et a développé un laboratoire central, accrédité CLIA/CAP (accréditations nécessaires pour le développement et la commercialisation de tests en Amérique du Nord) depuis lequel sont réalisés toute une palette de tests de diagnostic. En 2008 les ventes de Transgenomic se sont élevées à \$ 22M au 31/12/2009.

Dans le cadre de cet accord, Transgenomic va adapter le test selon ses procédures, puis en effectuera la promotion auprès des pédiatres, neuropédiatres, pédopsychiatres, spécialistes du développement de l'enfant et généticiens nord-américains. Pour effectuer cette promotion, Transgenomic s'appuie sur un réseau de 6 visiteurs médicaux dédiés couvrant le territoire nord-américain.

Transgenomic est particulièrement complémentaire d'IntegraGen du fait de la présence dans son portefeuille de plusieurs tests de pédiatrie, en particulier un CMA (*Chromosomal Micro Array*) destiné à l'identification de pathologies responsables de retard mental et couvrant notamment plusieurs anomalies génétiques liées à l'autisme syndromique, ainsi qu'un panel de tests liés aux anomalies de l'ARN mitochondrial.

Plusieurs de ces tests sont destinés aux pédiatres et neuropédiatres qui sont également les prescripteurs cibles du test de score génétique de l'autisme.

Segmentation et ciblage des praticiens

Il existe 84 000 pédiatres aux USA, répartis entre 57 000 pédiatres généralistes et 37 000 à sous-spécialité. Si l'on ramène ces chiffres aux 30 000 nouveaux cas d'autisme annuels (voir chapitre prévalence de la maladie), un pédiatre voit un nouveau cas d'autisme tous les trois ans en moyenne.

Dès lors, il est indispensable de cibler plus précisément les praticiens réellement focalisés sur l'autisme et d'adapter l'effort de marketing et de promotion sur les catégories les plus impliquées dans le diagnostic de l'autisme :

- Les **neuropédiatres**, dont l'association américaine est la CNS-Child Neurology Society qui regroupe 1 300 praticiens. Ceux-ci sont le premier point de référence lors de toute suspicion de trouble du développement / retard mental ou autisme. Ils ont dans leur clientèle entre 50 et 100 enfants autistes de moins de dix ans et sont la population la plus demandeuse d'outils pouvant les aider à orienter précocement le diagnostic. En effet, ils se trouvent le plus souvent dans une situation où un premier médecin a identifié une suspicion d'autisme, et doivent, sans outil autre que leur sens clinique ou un questionnaire de type M-CHAT, répondre à l'angoisse des parents et à leur demande de diagnostic précis et fiable. Depuis 2008, IntegraGen a été présent à la convention annuelle de la CNS et a pu présenter les résultats des études réalisées et recueillir le sentiment des neuropédiatres quant à la mise à disposition du test. Ceci a permis de recueillir les coordonnées de plus de cent d'entre eux déclarant vouloir prescrire ce test dès sa mise à disposition.
- Les **developmental pediatricians / behavioral pediatricians**, dont l'association principale est la SDBP (*Society for Developmental and Behavioral Pediatrics*) qui regroupe un millier de praticiens. Ceux-ci sont dans une situation comparable à celle des neuropédiatres, en ce qu'ils reçoivent des enfants suspectés d'autisme et sont en recherche d'outils adaptés leur permettant d'orienter leur diagnostic et de prescrire les interventions requises et à bon escient. Ils sont d'autant plus intéressés qu'ils sont le plus souvent impliqués dans les filières de traitement de type ABA.

- Les **pédiatres installés en cabinets de groupe** : Il n'existe pas de statistiques précises sur ces cabinets, toutefois IntegraGen a pu identifier lors de sa présence sur les congrès médicaux de pédiatrie type AAP (*American Academy of Pediatry*) que les cabinets regroupant plus de cinq praticiens tendaient à présenter pour l'un des membres du cabinet une spécialisation pour les troubles du développement et l'autisme. L'augmentation de la connaissance de l'autisme par le grand public et les parents a également contribué à cette spécialisation de fait. Dès lors, il est apparu que ces cabinets de groupe (de l'ordre de 2 000 à 3 000), dans les villes moyennes ou les banlieues de grandes métropoles étaient des relais d'opinion importants. Ces cabinets de groupe considéraient voir en consultation entre 15 et 40 enfants autistes par an avec les mêmes interrogations et désarroi que leurs confrères neuropédiatres quant au manque d'outils permettant de contribuer ou d'orienter le diagnostic.
- Enfin la **vingtaine de centres académiques de référence dans l'autisme**, où passent plus de 1 000 enfants autistes par an (UCLA, Yale, CHOP, Einstein Institute notamment) ont été ciblés.

Cette analyse permet de montrer que, alors que la prévalence de l'autisme est grande et le nombre de pédiatres important, il est possible de réduire la cible des praticiens auprès desquels la promotion du test est nécessaire à moins de 5 000 praticiens au total.

Depuis septembre 2008 IntegraGen a recueilli les coordonnées de plus de cinq cents pédiatres déclarant souhaiter pouvoir prescrire ces tests et demandant d'être tenus informés des développements et de la mise à disposition du test aux Etats-Unis. Cette base de données a été transmise au réseau de visiteurs médicaux de Transgenomic et constitue la première cible à contacter.

Europe occidentale

La maturité des praticiens européens quant à la prescription de tests génétiques de prédisposition ou de score de risque est à ce jour significativement inférieure à celle de leurs confrères américains, en particulier dans le domaine de la pédiatrie. Des disparités significatives existent entre les pays d'Europe, tant dans la prescription que dans le contexte réglementaire et dans la prise en charge de l'autisme.

Dans une étude commandée par IntegraGen sur les pratiques de diagnostic et de prise en charge de l'autisme en Europe, il est apparu que **les différences portaient sur trois axes** :

1. **L'encadrement réglementaire** de la pratique du diagnostic qui différencie les pays « stricts » avec des pratiques homogènes (comme le Bénélux, l'Italie ou la France) des pays « plus libres » comme le Royaume Uni ou l'Allemagne, où les modes de prise en charge sont nombreux et variés.
2. **La prise en charge financière**, qui différencie une voie publique (essentiellement prise en charge par les pouvoirs publics, mais dont l'offre est pauvre en quantité et lente à mettre en œuvre) d'une voie privée non couverte ni remboursée.
3. **La réglementation sur la pratique des tests génétiques**, différenciant les Etats comme la France où la possibilité de réaliser et de prescrire est réduite à une catégorie de professionnels de santé agréés, d'Etats comme l'Italie, Le Royaume-Uni et le Benelux où ces tests sont acceptés sans distinction des autres tests de diagnostic in vitro.

IntegraGen a choisi de mettre en œuvre une stratégie européenne basée sur le partenariat avec les principaux leaders d'opinion. Sur la base d'un leader national capable de réaliser ces tests dans un laboratoire, celui-ci pourra en proposer l'utilisation à ses patients et en promouvoir l'usage auprès de ses pairs et collègues.

A ce jour un accord a été passé avec le laboratoire de génétique de l'Université de Rome et avec le Dr Persico, Key Opinion Leader italien en matière d'autisme, pour proposer les tests à partir du quatrième trimestre 2010. Des contacts sont en cours au Royaume-Uni, au Benelux et en Allemagne pour mettre en place des accords de licence avec des laboratoires centralisés déjà actifs en pédiatrie, avec pour objectif de lancer ces tests dans ces trois pays sur la période 2011-2012.

En France, des programmes de développement et de recherche sont en cours en partenariat avec des équipes académiques, mais la commercialisation ne sera pas proposée avant qu'une prise en charge ne soit mise en œuvre (voir le chapitre autorisation et remboursement).

Les leaders d'opinion (KOLs – Key Opinion Leaders)

Les leaders d'opinions dans le domaine sont nombreux et souvent spécialisés. Les généticiens spécialisés dans l'autisme sont le plus souvent des scientifiques molécularistes ou statisticiens. Ceux-ci sont garants aux yeux des cliniciens de la teneur scientifique des travaux d'IntegraGen.

Les cliniciens auxquels s'adressent les parents de patients sont eux le plus souvent des thérapeutes, spécialisés dans les évaluations diagnostics des enfants atteints.

Depuis 2006, IntegraGen a constitué un réseau de collaborations proches avec des membres de la communauté des chercheurs spécialisés dans la génétique de l'autisme. Au premier rang de ceux-ci figurent **Brett Abrahams** (UCLA, Einstein Institute New York), **Gerald Schellenberg** (U of Pennsylvania), **Geraldine Dawson** (U of North Carolina, CSO Autism Speaks), **Joseph Buxbaum** (Mount Sinai Hospital, NY) **Pr Persico** (UCBM Roma), **Pr David Cohen** (Pitié Salpêtrière) notamment. Ces deux derniers ont l'avantage d'avoir une activité clinique et une très bonne compréhension de la génétique moléculaire.

Sous la direction de Brett Abrahams, IntegraGen est en cours de constitution d'un Autism Advisory Board constitué de cliniciens et chargé d'orienter les développements cliniques des tests, en particulier des tests de suspicion des formes non familiales d'autisme, IntegraGen continue à animer la communauté des médecins, leaders régionaux ou « adopteurs précoce » constituée depuis 2008 principalement lors de la présence à des congrès tels que la **convention de l'Association Américaine de Pédiatrie** (Boston 2008, Washington 2009), celle de **l'Association des Neuropédiatres Américains** (Sante Clara 2008, Louisville 2009), **l'IMFAR** (*Annual International Meeting for Autism Research* - Chicago 2009, Philadelphie 2010).

Il est prévu pour la fin 2010 le recrutement d'un psychiatre pour l'Europe et d'un médecin aux Etats-Unis, de type neuropédiatre ou spécialiste du développement de l'enfant.

Dans la stratégie commerciale choisie, l'activité commerciale directe est assurée par Transgenomic, IntegraGen ayant pour vocation d'animer le réseau des leaders d'opinions. La réPLICATION de la seconde version familiale du test est également l'occasion de faire soutenir par un groupe de cliniciens le positionnement médical du test. Les collections nécessaires à cette réPLICATION sont peu nombreuses et elles sont détenues par les scientifiques avec lesquels IntegraGen collabore. La stratégie choisie est de collaborer pour la réPLICATION de ce test avec le premier cercle de cliniciens proches des scientifiques gardiens des collections.

Les Associations de patients

Les associations de patients jouent un rôle de premier plan dans la lutte contre la maladie. En premier lieu, **Autism Speaks**, basée aux USA mais disposant d'organisations internationales au Royaume-Uni notamment, finance de nombreux programmes de recherche en contrôlant notamment la collection d'ADN **AGRE** (*Autism Genetic Resource Exchange*), dont IntegraGen est partenaire. Cette collection regroupe plusieurs milliers d'ADN issus de familles contenant plusieurs enfants affectés.

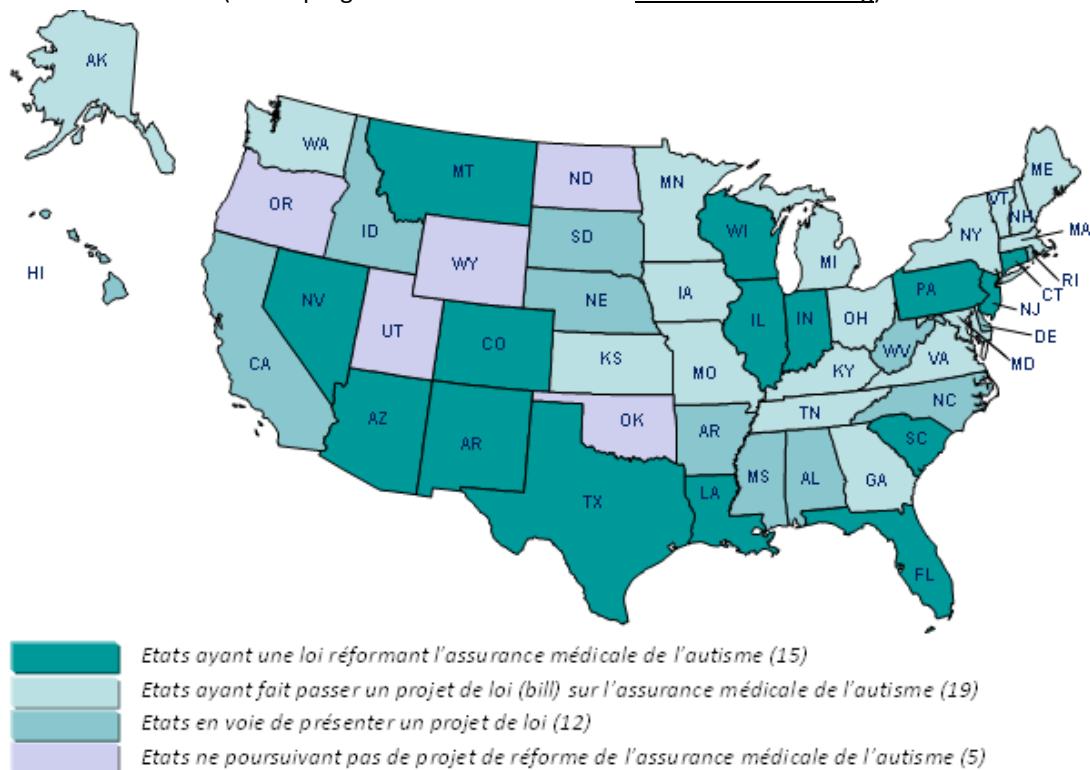
Autism Speaks a mené une action de lobbying extrêmement efficace pour que la prise en charge des thérapies comportementales comme l'ABA soient couvertes par les assurances maladies américaines, ce qui par translation rend les outils de diagnostic précoces comme les tests génétiques de prédisposition encore plus importants. Ces outils de diagnostics précoces comme les tests génétiques applicables à tout âge peuvent permettre à un clinicien de prescrire ces thérapies plus tôt, les parents ayant une motivation d'autant plus forte au test que le résultat leur permettra le cas échéant de bénéficier de cette couverture thérapeutique.

En mars 2009, l'administration américaine a également mis en œuvre, dans le cadre du plan de relance, une enveloppe budgétaire (« stimulus grant ») de plus de 57 millions de dollars destinée à financer des programmes de recherche sur l'autisme, baptisé grande cause nationale. Plusieurs partenaires académiques d'IntegraGen ont ainsi bénéficié de financement pour leurs recherches.

De ce fait, l'autisme est désormais une priorité des systèmes de santé américains et est considéré par les praticiens de plus en plus tôt dans leur évaluation clinique d'enfants présentant des troubles ou des retards de développement. De même, les parents sont sensibilisés à ces risques et prennent conscience de ceux-ci plus tôt.

Reflétant cette prise conscience de la maladie, une loi réformant l'assurance médicale de l'autisme est actuellement en passe d'être votée progressivement par les différents Etats américains (House Bill 159 - voir carte ci-dessous). Cette loi oblige les institutions d'assurance-maladie privées à prendre en charge une partie des frais liés au traitement d'un enfant diagnostiqué d'autisme. En fonction des catégories d'assurés, cette prise en charge peut atteindre un montant maximum de \$50 000 par an entre 0 et 7 ans et de \$12 000 au-delà.

Etats-Unis : Etats ayant passé une loi pour la prise en charge de l'autisme à ce jour
(voir la progression de ces actions sur www.autismvotes.org)



Il est important de noter que, dans le cadre de cette prise en charge par les assurances maladies privées des thérapies comportementales, le principal obstacle à la prise en charge des enfants n'est plus le prix de traitement (de 35 000 à 45 000 US\$ par an) mais la capacité d'un clinicien à prescrire ce traitement.

Dès lors, pour les enfants issus de familles à risque mais ne présentant que des signes non spécifiques, la capacité d'ajouter au tableau clinique un test génétique de prédisposition sera un élément majeur de la justification par le clinicien de la décision de prescription de traitement.

En Europe, de telles initiatives sont significativement plus rares, même s'il convient de noter en France le Plan Autisme présenté par le ministère des affaires sociales en mai 2009, prévoyant de subventionner la recherche sur ce sujet, malheureusement pour un montant très inférieur à ceux dégagés aux USA (6 millions d'euros sur trois ans) mais qui a eu le mérite d'identifier le problème de santé, de mettre l'accent sur la nécessaire mise en œuvre de filière de soins structurées et notamment des thérapies comportementales encore peu connues et très insuffisamment disponibles en France.

Prix de vente du test

Le prix de vente initial par Transgenomic a été fixé à 1 500 \$ sur le territoire nord-américain de façon à demeurer en phase avec le prix des tests génétiques pratiqués, tout en conservant une valeur économique forte pour le patient. Toutefois le prix de vente pourra varier selon les versions du test et leurs performances (voir chapitre R&D) ainsi que selon les remboursements acceptés (voir chapitre Regulatory - remboursement).

Taille de la population considérée

Sur la base des calculs du CDC (Centers for Disease Control – Etats-Unis), avec une prévalence de 1/150, le nombre d'enfants atteints d'autisme nés chaque année est de 30 000 aux USA et de 36 000 en Europe occidentale.

Le nombre d'enfants pour lesquels une suspicion d'autisme amène un pédiatre à considérer de tester le risque génétique d'être atteint est 3 fois supérieur (probabilité que le test soit 3 fois plus prescrit que le nombre de vrais cas) soit respectivement 90.000 enfants aux Etats-Unis et au Canada et 108.000 enfants en Europe Occidentale par an.

Pour l'indication familiale, destinée à identifier un risque accru chez les enfants puinés d'un ainé déjà diagnostiqué comme autiste, la population cible est réduite aux frères et sœurs d'enfants déjà diagnostiqués, soit 1 / 2,5 des enfants effectivement atteints. En effet, la Société, sur la base de différentes études, estime que seuls 40% des enfants autistes auront un enfant cadet, soit parce qu'ils sont déjà les seconds ou plus dans l'ordre de la fratrie, soit parce que les parents seront moins enclins à avoir d'autres enfants après avoir eu un enfant affecté. Ceci représente 12 000 enfants par an en Amérique du Nord et 14 000 en Europe Occidentale. En ciblant les enfants de zéro à trois ans, la taille de la population susceptible d'être testée (prévalence actuelle de la maladie chez les enfants de 0 à 3 ans), atteint 49 000 enfants en Amérique du Nord et 57 000 en Europe Occidentale.

Effort commercial

Aux Etats Unis, la commercialisation du test sera effectuée par Transgenomic dans le cadre de l'accord de licence conclu entre les deux sociétés. A ce jour Transgenomic dispose de 5 visiteurs médicaux (basés en Californie, Géorgie, Minnesota, Massachusetts et Ohio) et d'un VP Marketing, et il est prévu de faire passer cette force à 10 dans les 2 années à venir.

IntegraGen dispose également d'une direction commerciale aux Etats-Unis dont les activités, quoiqu'indépendantes de celles de Transgenomic, seront complémentaires : contribution à la formation des visiteurs médicaux de Transgenomic, présentation des résultats des recherches et des développements d'IntegraGen dans les congrès scientifiques liés à l'autisme, transmission des contacts intéressés d'IntegraGen à Transgenomic.

En Europe, l'activité commerciale sera principalement réalisée par l'entité de Business Développement d'IntegraGen destinée à conclure des accords avec les laboratoires et les leaders d'opinions porteurs des projets dans chacun des pays considérés.

Cette équipe sera constituée de 2 senior business développeurs, ayant une bonne expérience des laboratoires d'analyses médicales des pays considérés et ayant capacité à convaincre les leaders d'opinions locaux.

6.4.1.7 Impact du statut réglementaire et du remboursement

La réglementation

Aux Etats-Unis, le test sera commercialisé par Transgenomic, dans le cadre de l'accord de licence qui a été conclu avec IntegraGen en février 2010. Transgenomic en tant que laboratoire accrédité CLIA / CAP (accréditations nécessaires pour le développement et la commercialisation de tests) peut présenter à la commercialisation un *Laboratory Developed Test* (LDT) sans autorisation préalable de la FDA.

Les conditions requises pour que le test soit commercialisé tiennent principalement à 2 points :

- la présence d'articles publiés dans des revues scientifiques et revues par un comité de lecture indépendant (« Peer Reviewed Journals »),
- une validité technique et clinique du test avérée, en particulier en matière de réplicabilité technique.

La FDA, via son département spécialisé dans les tests diagnostics, l'OIVD (*Office of In Vitro Diagnostics*) est l'autorité compétente pour les tests de diagnostics in vitro lorsque ceux-ci sont mis sur le marché sous forme de produits (kits) de diagnostics et commercialisés auprès des laboratoires d'analyse médicale. Dans ce cas, le produit doit faire l'objet d'un enregistrement préalable :

- Il existe deux grandes catégories de soumission à la FDA : le 510K qui est un dossier adapté à des tests pour lesquels il existe déjà une version sur le marché et le PMA (*Pre-Market Approval*) qui concerne des tests pour lesquels il n'existe pas d'équivalents en usage.
- Un 510K est une procédure qui prend en moyenne 6 mois, une fois le dossier déposé. L'obtention d'un PMA peut être beaucoup plus longue car elle nécessite des études cliniques spécifiques et le plus souvent prospectives.

L'OIVD peut également requérir un enregistrement préalable pour les tests diagnostics qui font appel à un algorithme d'interprétation qui empêche le clinicien prescripteur d'interpréter lui-même le résultat. Dans ce cas, l'Office considère qu'il est de son ressort d'approuver le test et l'algorithme selon les mêmes procédures (510K ou PMA).

A ce jour, les tests basés sur la propriété intellectuelle d'IntegraGen ne nécessitent pas d'enregistrement préalable car ils ne font pas appel à un algorithme complexe d'interprétation et sont réalisés par un laboratoire central agréé CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*).

En Europe, la législation permet dans la plupart des pays à un laboratoire de développer un protocole et de le mettre à disposition des cliniciens, avec des variations selon les pays, mais dans l'ensemble une responsabilité laissée au directeur médical du laboratoire.

En France, des contacts ont été pris avec l'AFSSAPS en 2009, et particulièrement avec la cellule Nouveaux Dispositifs et Innovation de l'AFSSAPS, puis avec la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2010. Au cours de ces contacts, la présentation des différents résultats a été effectuée, l'aspect réglementaire en France et en Europe largement débattu.

La confirmation de cette liberté du directeur de laboratoire à développer et commercialiser une analyse a été confirmée par la Haute Autorité de Santé. Celle-ci a aussi confirmé le fait que le test devait être déployé au travers d'un laboratoire agréé pour la génétique en France.

Une étude de la situation en Italie a été faite à travers une consultation juridique d'un avocat spécialiste de la biologie et de la génétique en Italie. Il n'existe pas de législation particulière concernant les tests de génétique développés par un laboratoire, sauf pour les laboratoires de la région d'Emilia Romagna.

Le remboursement

En Europe, la décision d'autorisation et de remboursement est désormais relativement homogène, et peut-être réalisée à partir d'un seul pays.

IntegraGen a entamé des discussions avec la Haute Autorité de Santé afin de commencer cette procédure. Sur la base de ces discussions, l'HAS devrait être sollicitée par l'intermédiaire d'une société savante (groupe de médecins indépendants non affiliés à une société privée) à laquelle la HAS, après examen approfondi de la requête, répondra. L'HAS transmettra sa recommandation à la Direction Générale de l'Assurance Maladie quant à l'intégration de ce soin dans le panier de soins remboursés.

IntegraGen a d'ores et déjà entamé une collaboration avec une société savante en France à ce sujet.

IntegraGen estime que cette procédure sera entamée fin 2011 pour un éventuel remboursement à partir de 2014.

Aux Etats-Unis, le remboursement est actuellement réalisé pour les Laboratory Developed Tests sur la base de « CPT codes » (codification liée à la technologie).

Transgenomic utilisera des CPT codes « techniques » permettant aux patients de se faire rembourser le test par leur assurance maladie sur la base du nombre de gènes analysés, la technologie utilisée et autres critères techniques, non liés à la valeur médicale du test lui-même.

Ainsi, l'utilisation des CPT codes « techniques » (extraction d'ADN, PCR, séquençage...) est une voie que les laboratoires CLIA des US prennent volontiers pour leurs Laboratory Developed Tests. C'est cette stratégie qu'IntegraGen a choisi avec son partenaire Transgenomic.

6.4.1.8 La concurrence

Il n'existe pas à ce jour de test prédictif d'un risque accru d'autisme comparable à celui développé par IntegraGen.

Les praticiens disposent à ce jour de trois types d'outils leur permettant d'orienter leur diagnostic :

- 1 – les outils cliniques, le plus couramment utilisés ;
- 2 – les outils de diagnostic générique ; et
- 3 – les outils génétiques ciblés « retard de développement », non spécifiques de l'autisme.

Aucun de ces tests n'est réellement en concurrence avec le panel de risque, soit parce qu'ils ne peuvent pas être effectués vraiment précocement (pas avant 18-24 mois pour le M-CHAT, pas avant 3 ans pour les autres entretiens semi structurés), soit parce qu'ils se focalisent sur une liste d'événements génétiques liés à un nombre extrêmement réduit de cas, résultant en une sensibilité du test peu importante (voir le tableau comparatif).

Tableau comparatif des divers outils à la disposition des praticiens pour orienter et poser un diagnostic d'autisme

Test	Prix / test	Précision	Facteur humain	Age mini de réalisation
ARISK IntegraGen	\$ 1500	Moyenne (sensibilité de 25 à 35%)	Non	Naissance
ADI-R/ADOS	\$ 1500 – 2000	Haute (sensibilité de 75 à 100%)	Oui	48 mois
M-CHAT	Consultation pédiatrique + suivi	Moyenne (sensibilité de 15 à 25%)	Oui	18 / 24 mois
CMA ⁽¹⁾ – Retard de développement général	\$ 1700 – 3500	Faible (sensibilité de 1 à 4%)	Non	Naissance
EEG	\$ 300 – 500	Très faible (sensibilité de 0%)	Oui	Naissance
Autre	\$ 1000 – 3000	Aucune (Pas d'étude, ni de données)	Oui	Naissance

1 – Les outils cliniques

- Le **M-CHAT** : test réalisable le plus précocement à ce jour (18 mois à 24 mois), 13 questions posées aux parents
- Les tests de diagnostics complets tels que l'**ADI-R** (*Autism Diagnostic Interview – Revised*) ou l'**ADOS** (*Autism Diagnostic Observation Schedule*). Ceux-ci sont basés sur des protocoles très codifiés et relativement lourds à mener puisqu'ils requièrent une demi journée pour la réalisation de l'examen et au total une à une journée et demie pour leur préparation, et son interprétation.

Ces tests étant cliniques ils peuvent être réalisés par des pédiatres (pour le M-CHAT) ou par des praticiens spécialement qualifiés pour l'ADI-R et l'ADOS.

2 – Les autres outils génériques

Du fait de l'impossibilité de réaliser les tests cliniques avant 18/24 mois, les praticiens peuvent avoir recours à d'autres outils pour tenter d'identifier des lésions ou leurs causes possibles. L'autisme étant souvent décrit en association avec l'épilepsie, il peut arriver que le pédiatre prescrive un électro-encéphalogramme (EEG) destiné à identifier des signes d'épilepsie, scanner ou IRM à la recherche de lésions cérébrales.

3 – Les outils génétiques non spécifiques de l'autisme

Des outils d'identification de causes de troubles du développement et de retard mental ont été développés depuis quelques années (Baylor, 2005) grâce à l'identification cytogénétique d'anomalies chromosomiques rares, utilisée comme principal moyen de détermination des régions liées à la maladie. Bien que couvrant généralement plusieurs mégabases, comprenant 10 gènes ou plus, et dans la plupart des cas assez complexes, on estime que de telles anomalies sont présentes dans moins de 6 à 7% des enfants atteints de TED. Ce taux augmente si la détermination est limitée aux individus présentant des syndromes dysmorphiques et un handicap intellectuel, mais aucun de ces variants ou autres causes "syndromiques" de l'autisme n'intervient individuellement dans plus de 1% des cas d'autisme, et la plupart sont encore plus rares que cela.

Un problème supplémentaire est que, dans la mesure où les événements cytogénétiquement visibles couvrent un grand nombre de gènes, l'implication d'une région génomique particulière ne désigne généralement pas des molécules spécifiques comme susceptibles d'être elles-mêmes impliquées. Ceci est important car l'identification de gènes individuels sous-tendant les effets d'une telle variation, est nécessaire pour encore mieux comprendre les mécanismes.

L'hybridation génomique comparative (également appelée CMA pour Chromosomal Microarray Analysis, Microarray-CGH, a-CGH, aCGH ou Virtual Karyotype) est une technique permettant de détecter des variations génomiques de type CNV (copy number variations) à un niveau de résolution plus élevé. Cette méthode permet de détecter des variations CNV à un niveau de 5-10 kilobases de séquences d'ADN et d'identifier de nouvelles variations chromosomiques récurrentes telles que microdélétions et duplications.

Il existe également des outils génétiques capables d'identifier des panels de mutations ou anomalies (délétions, variation du nombre de copies (CNV)), connues comme responsables de pathologies telles que des retards mentaux ou certaines formes rares d'autisme, en général liées à des syndromes spécifiques (syndrome de l'X fragile, Sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome de Rett) mais aucun n'est spécifique de l'autisme.

Retards mentaux : récapitulatif des tests en développement ou commercialisés

	Athena Diagnostics	Gene DX	Baylor College	Boston Children Hospital	Signature genomics	Transgenomics
CNTNAP2 gene Sequencing Test	X					
SHANK3 Sequencing Test	X					
Autism 16p11.2 Deletion/Duplication (CNV)				X	X	
BAC Array					X	
Oligo Array	X	X	X		X	X
Rett syndrome MECP2 sequencing Atypical Rett syndrome CDKL5/STK9 sequencing			X	X		
Rett syndrome MECP2 deletion /duplication				X		
X-linked Angelman-like syndrome - SLC9A6 sequencing				X		
PTEN-related disorders - PTEN sequencing		X	X			
Angelman syndrome - UBE3A sequencing				X		
ARX related disorders - ARX sequencing				X		
RECQL4-Related Disorders - RECQL4 sequencing				X		
PLP1-Related Disorders - PLP1 sequencing				X		
CHARGE CHD7 sequencing, Noonan (PTPN11, SOS1, KRAS, RAF1 sequencing), Lesch-Nyhan HPRT1 sequencing				X		
Mitochondrial analysis				X		

Estimation du marché génétique du retard de développement US 2009

Aucun des laboratoires CLIA proposant des CMAs axés sur le retard mental n'étant public ou coté en bourse, il n'existe pas de données publiées sur ces marchés. Sur la base d'échanges avec les divers intervenants du secteur, IntegraGen estime que le marché réalisé en 2009 se situe aux alentours de 40 à 65 m\$, avec comme intervenants principaux :

- Signature Genomics (Spokane, WA) en leader : CA estimé entre 20 et 25 m\$
- Baylor (Houston, TX) : CA estimé entre 10 et 15 m\$
- Athena Diagnostic (Worcester, MA) : CA estimé entre 7 et 10m\$
- Transgenomic (Omaha, Nebraska) : Lancement mi 2009
- Ambry Genetics, Gene Dx; : CA estimé entre 1 et 5 m\$ chacun
- De nombreux laboratoires de génétique locaux fournissant des CMA

Principaux enjeux commerciaux liés aux produits

Aux Etats-Unis où la pratique des tests génétiques est largement plus répandue qu'en Europe, le principal risque réside dans la vitesse d'appropriation du test par les médecins, dans le mesure où ceux-ci peuvent être rebutés par les notions de risque et en particulier par l'explication pratique de la signification de ce risque au patient : Un patient, par définition peu au fait de la génétique, potentiellement vulnérable voire traumatisé du fait de la suspicion d'autisme chez son enfant pourra avoir du mal à appréhender la notion d'un risque qui passerait de 10 à 60%.

Par ailleurs, la sensibilité du test (comprise entre 16 et 21%) fait que tout résultat inférieur à 5 allèles à risque sur l'échelle de risque de zéro à huit ne signifiera pas une réduction du risque, mais un test non conclusif. En d'autres termes il ne s'agit pas d'un test « bonne nouvelle » ou « *rule out* », mais uniquement d'un test « mauvaise nouvelle » (*rule in*).

Les risques liés à la concurrence sont limités du fait des brevets accordés à IntegraGen (soit directement soit via des accords de licence) qui ne permettent pas en Amérique du Nord et en Europe Occidentale à quiconque d'avoir accès aux gènes identifiés.

Parmi la quinzaine de gènes identifiés et repliqués dont des variations sont liés à un risque accru d'autisme, IntegraGen dispose de la propriété intellectuelle afférente à huit d'entre eux, trois ont été publiés avant d'être brevetés et font donc partie du domaine public, pendant que les autres ont été identifiés par diverses équipes académiques, dont aucune n'a à ce jour la propriété intellectuelle sur plus d'un seul.

En Europe, et en particulier en France, le risque réside principalement dans la limitation de l'accès aux tests génétiques exclusivement réservés aux praticiens expérimentés. Nombreux sont les pays en Europe où seuls ces praticiens généticiens spécialisés (au nombre de quelques centaines en France en 2009) peuvent prescrire des tests génétiques, mais en revanche sont peu formés aux signes évocateurs d'autisme isolé.

Enfin, ces praticiens spécialisés à même de faire réaliser ces tests sont situés dans des centres de référence de génétique, et non en première ligne de consultation. En pratique, ce sont donc ces praticiens qui voient arriver des enfants souvent âgés de plus de quatre ans, qui ont déjà suivi un parcours médical long, difficile et erratique. Cette organisation de la chaîne des soins peut faire perdre ainsi le bénéfice de la possibilité d'un test précoce.

Afin d'adresser en partie ces craintes, il faut noter qu'IntegraGen met tout particulièrement l'accent sur la médicalisation du test dans tous les pays. Ce test sera réalisable exclusivement sur prescription médicale et les résultats exclusivement confiés au médecin, seul à même d'en détailler les résultats aux patients et aux parents. De même, ce test ne sera pas proposé ni en screening d'enfants asymptomatiques et sans antécédents familiaux, ni bien évidemment pas en tant que test prénatal.

Références

1 – Etude CDC – MMWR sur la prévalence de l'autisme, dec 2009

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5810a1.htm>

2 – Fombonne E: *Epidemiology of pervasive developmental disorders*. *Pediatr Res* 2009, 65:591–598

3 – Constantino JN, Lajonchere C, Lutz M, Gray T, Abbacchi A, McKenna K, Singh D, Todd RD *Autistic social impairment in the siblings of children with pervasive developmental disorders*. *Am J Psychiatry* 2006, 163:294–296.

4 – Rapport HAS :

http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_autisme.pdf

5 – AAP guidelines

<http://aappolicy.aappublications.org/cgi/reprint/pediatrics;120/5/1183.pdf> - Jarbrink K, Knapp M. *The economic impact of autism in Britain*. *Autism* 2001;5(1):7-22.

6 - Dawson G. *Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder* Dev Psychopathol. 2008 Summer;20(3):775-803

7- Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *JPediatrics*. 2010 Jan;125(1):17-23.

6.4.1.9 Tests de diagnostic moléculaire dans le domaine de l'oncologie

La recherche de marqueurs prédictifs de la réponse aux thérapeutiques ciblées est devenue un enjeu majeur de la prise en charge des malades atteints de cancers. Cet enjeu est lié d'une part au développement d'un nombre important de médicaments efficaces pour une localisation tumorale et d'autre part aux coûts élevés de traitement. Le développement d'outils biologiques d'aide à la décision pour l'oncologue est donc clé pour optimiser la prise en charge de la conduite du traitement.

Dans ce domaine du diagnostic pour supporter les orientations de traitement, en janvier 2010, IntegraGen a conclu avec bioMérieux et l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) un accord tripartite visant à mettre en place un Laboratoire de Transfert en Oncologie (LTO)

Le LTO est une unité – laboratoire de diagnostic moléculaire, située au sein du département de biologie de l'hôpital Cochin (Paris), et dirigée par un biologiste de l'AP-HP. Cette unité-laboratoire sera financée par bioMérieux et IntegraGen à parts égales et devrait être opérationnelle dès 2011.

Le LTO a pour vocation :

- D'effectuer les étapes de validation de biomarqueurs innovants dans le domaine du cancer
- De superviser les tests génétiques sur des patients en routine clinique

Au-delà de son objectif de validation clinique, le LTO aura également un rôle de commercialisation des tests sur le modèle des « Laboratory Development Tests » tels qu'ils sont pratiqués aux USA : supportés par le protocole de validation, ces tests visent à permettre aux cliniciens cancérologues une amélioration de la prise en charge des patients et visent à s'intégrer dans les protocoles standards.

Deux biomarqueurs de grand intérêt ont d'ores et déjà été identifiés dans les indications des carcinomes hépato-cellulaires (tumeurs du foie) et cancers métastatiques du colon et rentreront dans un parcours de développement au sein du LTO :

- Concernant l'indication carcinomes hépato-cellulaires (CHC), il s'agit d'un test de caractérisation fine de la tumeur permettant d'avoir un impact positif sur la stratégie médico-chirurgicale de prise en charge, en modifiant les indications chirurgicales et/ou en modifiant les indications de transplantation de façon à allonger la durée de survie des patients atteints.
- Concernant l'indication cancer métastatique du colon, il s'agit d'un diagnostic-compagnon permettant d'évaluer a priori la réponse au traitement par les anticorps monoclonaux anti-EGFR et de décider ou non de la mise en œuvre de la chimiothérapie avec ces agents.

6.4.1.10 Test diagnostique – carcinomes hépato-cellulaires (CHC)

IntegraGen a acquis auprès de l'INSERM-transfert une option exclusive sur la licence du brevet couvrant la caractérisation de la signature moléculaire des CHC.

Le programme de recherche consistant à faire passer ces recherches du stade de la compréhension fondamentale à l'utilisation clinique à pour objectif de proposer un protocole diagnostique permettant de classer les tumeurs bénignes et malignes hépatocellulaires en fonction de leur diversité et du pronostic des patients.

Ceci sera permis par l'analyse d'une très large série de tumeurs, l'identification d'algorithmes robustes d'analyse et le développement de références de calibration. Par ailleurs, cette classification sera aussi un outil essentiel à la définition et à l'analyse des résultats des nouvelles molécules thérapeutiques permettant d'envisager un traitement « à la carte » des patients présentant une tumeur hépatique.

Les carcinomes hépato-cellulaires

Les tumeurs hépato-cellulaires bénignes et malignes sont un groupe hétérogène de lésions. Le carcinome hépato-cellulaire (CHC) est la tumeur primitive maligne du foie la plus fréquente.

Il provoque 549 000 morts par an dans le monde [Parkin, D.M., *Global cancer statistics in the year 2000*. Lancet Oncol, 2001. 2(9): p. 533-43] et est la 3^{ème} cause de mortalité par cancer.

Les possibilités thérapeutiques curatrices sont aujourd’hui limitées à une minorité de patients (20 %) présentant des CHC de petite taille (< 5 cm) et de nombres limités (< 3) avec pour ces patients un taux de survie à 5 ans sans récidive de 73% (Bruix J, Sherman M. *Management of hepatocellular carcinoma*. Hepatology 2005;42:1208-1236 ; Mazzaferro V, Regalia E, et al. *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. N Engl J Med. 1996;334(11):693-9.).

Parmi les moyens thérapeutiques disponibles, la transplantation reste le moyen le plus efficace permettant de traiter à la fois le cancer et la maladie cirrhotique pré-néoplasique (ainsi par exemple l’hépatite C) sous jacente.

Des traitements médicamenteux sont actuellement en développement : notamment après de nombreuses années de traitement médical inefficace, une étude récente (Llovet JM, Ricci S and SHARP Investigators Study Group. *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med. 2008;359(4):378-90.) prouve l’efficacité d’une biothérapie, le sorafenib (amélioration de la médiane de survie de 3,7 mois p < 0.001) chez les patients cirrhotiques ayant un CHC évolué inaccessible aux autres traitements. La recherche de facteurs génétiques de réponse à ces thérapies en développement est un élément clé de l’appréciation de leur efficacité.

Les innovations récentes en diagnostic moléculaire et le test d’IntegraGen

Sur le plan moléculaire, le carcinome hépato-cellulaire est une entité très hétérogène. Le scientifique J-S. Lee dans une série de cas de CHC opérés a identifié par analyse transcriptomique, deux groupes de pronostic différent avec des signatures génomiques différentes (Lee JS, Thorgeirsson SS, et al. *Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling*. Hepatology. 2004;40(3):667-76) :

- Un groupe A de mauvais pronostic associé à un taux élevé de prolifération et bas d’apoptose
- Un groupe B de meilleur pronostic associé à un taux bas de prolifération et haut d’apoptose.

Ces travaux ont été récemment complétés par une étude réalisée par les équipes des Pr. Jessica Zucman-Rossi et Pierre Laurent-Puig de l’INSERM. En 2001, cette équipe avait déjà démontré qu’il existait deux grandes voies de carcinogenèse hépatique définie par les altérations génétiques structurales [Laurent-Puig, gastroenterology, 2001].

Depuis 2001, l’étude du profil d’expression de 16 000 gènes dans 60 cas de CHC a permis à les équipes d’affiner leurs travaux concernant la corrélation des altérations génétiques avec les caractéristiques morphologiques et cliniques des tumeurs.

Cette étude a permis de définir deux types de signature moléculaires dans l’indication CHC :

- La première signature est constituée d’un ensemble de 30 gènes permettant de faire une classification diagnostique des CHC (Boyault et al, *Hepatology 2007 ; Methods for hepatocellular carcinoma classification and prognosis* brevet WO/2007/063118A1).
- La deuxième signature est constituée d’un ensemble de 20 gènes dont le dosage est étroitement lié à la survie des patients (*Methods for hepatocellular carcinoma classification and prognosis* brevet WO/2007/063118A1).

L'enjeu réside en ce que la classification moléculaire des CHC grâce aux signatures transcriptomiques identifiées permettra de mieux définir des sous-groupes de patients présentant des types de tumeurs associées à des pronostics différents et donc d'orienter au mieux les traitement chirurgicaux ou médicamenteux.

Les deux signatures identifiées, diagnostique et pronostique, ont été validées par RT-PCR quantitative sur la première série de 60 tumeurs analysées sur puce et sur une deuxième série indépendante de 65 cas de CHC. La signature pronostique est actuellement en cours de validation sur une troisième série de 100 cas de CHC réséqués avant publication définitive des résultats. Par ailleurs, une signature de classement des tumeurs bénignes est en cours de validation dans une série de 180 tumeurs bénignes et tissus non-tumoraux. L'objectif est de définir un groupe de 96 gènes qui permettra de faire le diagnostic et le classement pronostique des tumeurs hépatocellulaires bénignes et malignes les plus fréquentes selon la classification moléculaire établi au laboratoire.

Le marché cible

Les carcinomes hépato-cellulaires (CHC) représentent 5,6% des cancers dans le monde et leur incidence mondiale est estimée à 564 000 nouveaux cas par an.

Dans les pays occidentaux, ils se développent dans plus de 90 % des cas sur un foie cirrhotique, l'alcool, l'hépatite stéatosique non alcoolique et l'hépatite C étant les principales étiologies.

L'incidence de ce cancer ne cesse de croître, en grande partie du fait des infections par hépatite C survenues dans les années 60-80 actuellement arrivées au stade de cirrhose et développant des tumeurs primitives du foie.

En France l'incidence du CHC est passée de 1 956 nouveaux cas par an en 1980 à 5 976 nouveaux cas en 2000 [Bouvier, A.M., et al., *Incidence of gastrointestinal cancers in France. Gastroenterol Clin Biol*, 2004. 28(10 Pt 1): p. 877-81.].

Près de 40% des cas de CHC ont un intérêt immédiat à la prescription du test (choix du traitement, indication de chirurgie) : le marché directement accessible lors de la mise en routine du test en France est estimé à environ 2 400 patients par an.

Ces chiffres peuvent être multipliés par un coefficient de 5 pour le marché européen, à peu près identique au marché américain. IntegraGen vise au total un marché de plus de 25 000 cas par an après la troisième année d'exploitation.

Concernant les aspects réglementaires : le marché nord-américain est tributaire d'autorisations et de développements liés à la IVDMIA guidance émise par la FDA, et requièrent l'enregistrement 510k. Les études réalisées dans le cadre du projet auront vocation à établir le cadre et la structure de ce dossier.

Leaders d'opinion impliqués

Le réseau GENTHEP « Génétique des tumeurs hépato-cellulaires développées sur foie sain » a été créé et coordonné par le Pr Jessica Zucman-Rossi en 2002. Ce réseau associe les cliniciens hépatologues, chirurgiens et pathologistes de 16 centres hospitaliers français et 4 centres hospitaliers européens (Bale, Milan, Londres, Gent). Ce réseau a été labellisé par l'Inserm dans le cadre des « Réseaux de recherche clinique et réseaux de recherche en santé des population ».

Parmi les membres de ce réseau plusieurs cliniciens réputés dans le domaine du carcinome hépato-cellulaire ont activement collaboré à la collection et la caractérisation des séries de tumeurs développées sur cirrhose ou non décrite dans le projet. Il s'agit en particulier d'une dizaine de professeurs issus notamment de l'Hôpital Henri Mondor, Crétel, AP-HP, de l'Hôpital Antoine Béclère, AP-HP, et du CHU Bordeaux, de cliniciens hépatologues, pathologistes et chirurgiens qui ont été et restent impliqués dans le recrutement à large échelle des prélèvements

et des données cliniques décrits dans le projet (dont une majeure partie a déjà été constituée) dans des délais courts.

Ils sont également les leaders d'opinion qui porteront la valeur médicale, clinique et économique du test ainsi que sa promotion scientifique et médicale dans l'ensemble du réseau GENTHEP et au niveau international.

A titre d'exemple le professeur Jessica Zucman-Rossi effectue environ 20 conférences nationales et internationales par an sur le sujet de la classification moléculaire des tumeurs hépatiques, les Pr Zucman-Rossi et Balabaud (hépatologue, CHU Bordeaux) sont nommés comme experts pour la conférence de consensus « *2010 Consensus Conference on Liver Transplantation for HCC* », Zurich, 2-4 Décembre 2010.

La demande du réseau de pouvoir utiliser le panel de marqueurs mis en évidence par le professeur Zucman-Rossi dans son unité INSERM, s'est heurté jusque là à l'absence d'un laboratoire prenant en charge et la validation du panel et la mise en routine. Cette demande existante sera satisfaite lors de la mise en place du test par le LTO, garantie d'un volume de base de prescriptions dès son lancement.

Processus de développement envisagé

Un processus de développement en quatre étapes, réalisées sur 18 mois, a été développé par l'équipe dirigée par le Dr Zucman-Rossi, qui consiste à

- valider les signatures déjà identifiées dans une nouvelle collection indépendante, constituée par le réseau de leaders d'opinion impliqués
- confirmer ces résultats en conditions de routine (biopsie, conservation des prélèvements)
- détailler les seuils d'utilisation du test (sensibilité, spécificité, seuils de contamination par des cellules saines)
- tester l'hétérogénéité tumorale

A l'issue de ces quatre phases de validation, le test de classification et de pronostic sera considéré comme validé cliniquement et pourra être mis en œuvre en routine clinique dans le laboratoire LTO.

Concurrence CHC

Actuellement, le diagnostic des carcinomes hépato-cellulaires s'effectue dans la pratique clinique essentiellement par l'imagerie (scanner et/ou IRM) éventuellement aidé par un dosage de l'alpha-foetoprotéine et d'une biopsie hépatique au sein de la tumeur.

Depuis 2003, plusieurs équipes de recherche ont proposé de classer les carcinomes hépato-cellulaires sur des données d'hybridation microarray cDNA ou sur puce oligo nucléotidique ou par RT-PCR quantitative. Le but de ces classifications est essentiellement à visée pronostique.

Une quinzaine de brevets a été déposée entre 2003 et 2009 sur ce sujet des classifications des CHC. A la suite de la description de ces différentes signatures, aucune étude de validation n'a été publiée à ce jour. Actuellement, à notre connaissance, aucun de ces brevets n'est valorisé ni exploité. Il n'y a donc, a priori, aucune compétition directe.

6.4.1.11 Test diagnostique – Tumeurs métastatiques du colon

IntegraGen et ses partenaires académiques (AP-HP, INSERM) ont pour objectif de valider un outil de diagnostic compagnon permettant d'orienter de manière fiable le traitement aux anti-EGFR, au-delà des seules mutations KRAS et BRAF déjà connues.

Les cancers colorectaux métastatiques

En France, en 2000 le nombre annuel de nouveaux cas de cancer colorectal était estimé à 36 000 nouveaux cas par an, ce qui place ce cancer en 3^{ème} position, les deux sexes réunis, quant à sa fréquence après les cancers du sein et de la prostate. Malgré l'absence de dénombrement récent, si on extrapole jusqu'en 2009 l'accroissement de l'incidence constatée dans la période 1978-2000 (de + 0,99% par an), on peut estimer que le nombre de 36 000 cas incidents en 2000 est vraisemblablement dépassé et atteindrait environ 40 000 personnes à la fois du fait du vieillissement de la population et d'un dépistage plus précoce.

Differentes sources d'information (Etude IRDES menée en Ile de France en 2001 2002 – IMS Oncology Analyzer – Avis de la Commission de la Transparence concernant l'Erbitux), permettent d'estimer le nombre incident de cancers colorectaux métastatiques en France dans une fourchette comprise 40% et 60% du nombre de cas incident, soit un point central autour de 20 000 cas par an. Ces nombres sont cohérents avec celui des décès annuels dus au cancer colorectal.

Les innovations récentes en diagnostic moléculaire et le test d'IntegraGen

Le rôle de la mutation de KRAS comme un facteur de résistance aux anticorps anti-EGFR dans le traitement du cancer colorectal a été identifié et validé par l'équipe INSERM du Pr Laurent-Puig dès 2006 [Lièvre A. et Al, *KRAS mutations status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer*, Cancer Research., 2006, 66 (8) : 3992-5]. Le test existant, qui permet de prédire la « non réponse à un traitement » a une spécificité de 95% mais une sensibilité de 40 à 50%. L'objectif actuel des équipes de l'INSERM est, pour les malades dont la tumeur est non mutée pour KRAS, d'identifier et de valider des marqueurs prédictifs de la « réponse au traitement ».

Une validation indépendante de ces facteurs est nécessaire par l'étude d'une série prospective de malades recevant un traitement par anti-EGFR dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché de ces produits.

Pour cela l'INSERM a déposé un projet de recherche dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique en 2007 (PHRC multicentrique CETRAS 2007). Ce projet nous permet de collecter prospectivement les données cliniques et biologiques ainsi que des prélèvements de ces malades (plus de 75 malades inclus au 30 Juin 2009) et de confirmer la valeur prédictive des facteurs identifiés ci-dessus. Cette étude permettra d'autre part de les confronter à des facteurs identifiés par d'autres équipes (en particulier mutations somatiques de TP53 et PI3KCA, polymorphismes germinaux des récepteurs FCgammaR2A et R3A) et de mesurer leurs importances respectives dans la définition des groupes de malades répondeurs et non répondeurs.

Ce projet de validation initialement prévu pour 110 malades est actuellement étendu à 200 malades (projet de recherche translationnelle financée par l'INCA).

Cette collection permettra par ailleurs la recherche de nouveaux marqueurs par des approches à large échelle, sans a priori, et par des techniques haut débit permettant de répondre à certaines questions non encore résolues en particulier sur l'importance des signatures au niveau des ARNs et des microARNs et sur l'importance des altérations génétiques de certaines régions chromosomiques ou de mutations activatrices ou inactivatrices de certains partenaires des voies de signalisation induites par l'activation du récepteur à l'EGF.

L'ensemble de ces résultats devrait permettre de mettre en évidence et de hiérarchiser l'importance des différents tests entre eux, ainsi que d'appréhender leurs poids respectifs et de proposer un kits de prédiction de la réponse présentant la plus grande spécificité et la plus grande sensibilité diagnostic pour prédire la réponse aux traitements antiEGFR dans le traitement du cancer colorectal.

L'innovation majeure de ce projet consistera à fournir un test unique et intégré permettant de prédire la réponse aux traitements antiEGFR de façon systématique et selon un rapport sensibilité/spécificité suffisant pour une utilisation systématique en routine clinique. Dès lors, la mise en place de ce test intégré devrait devenir un

standard de prise en charge des patients en préalable à la mise sous traitement antiEGFR (traitement de référence du cancer du côlon).

Le marché cible

En France, près de 40% des cancers colorectaux étant pris en charge par des cliniciens de l'AP-HP, le marché cible immédiatement accessible lors de la mise en routine du test IntegraGen serait de 8 000 patients par an. La France ayant un taux d'incidence assez proche de celui de ses voisins européens, que ce soit chez l'homme ou chez la femme, on peut donc estimer le nombre incident de cancers colorectaux métastatiques pour l'Union Européenne à environ 160 000 cas par an et pour l'Amérique du Nord à environ 100 000 cas par an.

Les leaders d'opinions impliqués

Un réseau de cliniciens associé à des pathologistes réputés dans le domaine du cancer du colon a été mis en place et fonctionne déjà dans le cadre d'un PHRC (CETRAS CPP Ile-de-France 2 2007-03-01-RCB 2007-A00124-49 AFSSAPS A70310-31).

Il est constitué de professeurs renommés de l'Assistance Publique (hôpitaux Ambroise Paré, Pitié-Salpêtrière), de l'IGR, ainsi que des hôpitaux de Clermont-Ferrand, Tours et Montpellier. Ce réseau est coordonné par le Pr Pierre Laurent-Puig et est adossé à l'unité de recherche clinique de l'hôpital Européen Georges Pompidou dirigée par le Pr Gilles Chatellier.

Ces cliniciens ont permis d'inclure une centaine de malades traités par un anticorps anti-EGFR et de recueillir les éléments biologiques nécessaires à l'étude des facteurs prédictifs de résistance aux anticorps anti-EGFR. Les cliniciens et les pathologistes seront également les leaders d'opinion qui porteront la valeur médicale, clinique et économique du test ainsi que sa promotion scientifique et médicale.

Concurrence

La société DxS a été la première à lancer un test : THERaScreen KRAS Mutation (développé par DxS) qui fut le premier test de diagnostic compagnon validé cliniquement et à obtenir le marquage CE en association avec le pronostic du cancer colorectal.

Désormais, il existe quatre sociétés commercialisant un test de ce type : Caris MPI, Clariant Inc, Genzyme et DxS - Roche

La question essentielle, maintenant que la prescription des anti-EGFR dans le cancer colorectal est limitée aux patients dont la tumeur n'est pas mutée pour le gène KRAS est d'identifier parmi ceux-ci, ceux qui vont effectivement répondre favorablement au traitement, soit 40 à 50% seulement d'entre eux.

A notre connaissance il n'existe pas pour l'instant de test intégré sur le marché pour cette population.

Processus de développement envisagé

Un processus de développement en quatre étapes qui seraient réalisées sur environ 36 mois a été conçu par l'équipe dirigée par le Pr Laurent-Puig, qui consiste à :

- Finaliser la constitution d'une collection de prélèvements incluant données biologiques et cliniques (collection en cours et déjà constituée à hauteur d'un tiers, et nécessitant encore 220 patients, à inclure dans les 6 prochains mois)
- Identification / confirmation des zones de variabilité liées à la réponse au traitement : des zones chromosomiques ont déjà été identifiées, elles seront confirmées selon des protocoles adaptés (allélotypage, études de confirmation)

- Identification de signatures ARN et microARN : des études préliminaires ont permis de mettre en évidence le rôle des ARN et micro ARN dans la variabilité de la réponse au traitement. Cette 3^{ème} phase confirmera et quantifiera leur impact.
A l'issue de cette troisième phase, le test d'identification des répondants et non répondants sera validé et pourra être mis en œuvre dans le cadre du laboratoire en tant que service de diagnostic.
- Définition de la technologie la mieux adaptée à la réalisation d'un kit : A l'issue des 15 à 18 mois que dureront les trois premières phases de validation clinique, un effort particulier de définition de la plateforme technologique pour le développement final du kit de diagnostic permettra de combiner les différentes signatures et de rendre sa commercialisation possible à une plus large échelle. Il est prévu que l'industrialisation des kits soit confiée à bioMérieux dans le cadre des accords de partenariat conclus entre les sociétés pour le montage du laboratoire commun.

6.4.1.12 Les brevets déposés ou co-déposés par IntegraGen

IntegraGen a une politique élaborée de protection de ses résultats de recherche, que ceux-ci soient obtenus indépendamment par les chercheurs du groupe ou qu'ils soient le fruit de collaboration avec des instituts de recherche et/ou de soins. Le portefeuille de brevets d'IntegraGen est décrit au chapitre 11 du présent document de présentation.

6.4.1.13 Marketing-Vente

Commercialisation en France

Une fois les tests validés au sens des protocoles définis dans le plan de développement, les cliniciens dirigeant ces programmes se sont engagés à les mettre à disposition des patients. La position centrale de l'AP-HP permettra à ces tests d'être utilisés pour les patients considérés reçus en consultation dans tous les centres de l'AP.

Par ailleurs, le LTO pourra recevoir des prélèvements provenant d'autres centres hospitaliers, avant que le protocole ou le kit ne soit rendu disponible dans d'autres laboratoires

Commercialisation en Europe et aux USA

En tant que protocole de service de diagnostic, le business development d'IntegraGen se chargera de mettre en œuvre des accords de licence dans les principaux pays aux USA et en Europe, selon un modèle comparable à celui des tests autisme. Les partenariats avec des laboratoires seront noués en priorité aux USA (le cas échéant avec Transgenomic) ainsi qu'au Benelux, Royaume Uni, Allemagne et Italie.

6.4.1.14 Enregistrement

En tant que protocole de service, et dans la mesure où le test a fait l'objet d'une validation et fait partie de protocoles de standard de soins dans un cadre hospitalier, la procédure d'enregistrement et de remboursement n'est pas indispensable dans un premier temps. En considération des volumes (6000 cas par an en France, 30 000 en Europe et aux USA) pour le CHC, il ne sera pas nécessaire de concevoir, industrialiser la production et distribuer un kit, et il est prévu de ne promouvoir que le modèle de services de diagnostics dans quelques laboratoires centraux.

En revanche, le test faisant appel à un algorithme complexe, il tombe sous le coup de la réglementation IVDMIA (*In Vitro Diagnostic Multi Invariate Assay*), édicté par l'office du Diagnostic In Vitro de la FDA, qui requiert un enregistrement préalable des tests, quand bien même ils seraient réalisés par un laboratoire certifié CLIA, de façon à garantir aux prescripteurs que l'algorithme d'interprétation est bien conforme aux indications. Le test CHC devra faire l'objet d'un enregistrement 510k qui est un dossier adapté à des tests pour lesquels il existe déjà une version ou un équivalent sur le marché. Cette procédure sera réalisée sur la base des éléments collectés durant la phase de validation au LTO, et qui prend en moyenne 6 mois une fois le dossier déposé auprès de la FDA.

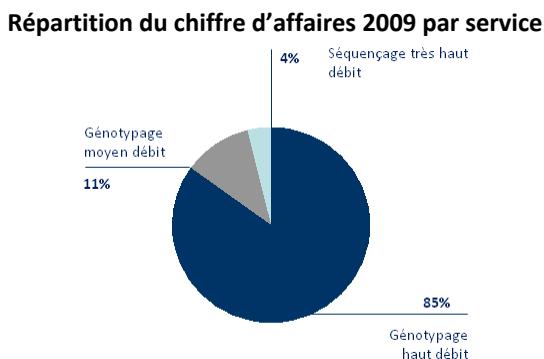
Pour les diagnostics compagnons accompagnant la prescription d'anti EGFR dans les tumeurs métastatiques du colon, les volumes considérés étant notablement plus élevés (20 000 cas par an en France, 100 000 aux USA et en Europe occidentale, 160 000 pour l'UE dans son ensemble) il pourra être nécessaire de mettre en place la structure nécessaire à la production de kits de diagnostics, et les enregistrements nécessaires associés. Les études réalisées dans la partie validation seront utilisées à cet effet. La partie plus industrielle de conception, production et de distribution des kits sera alors confiée à bioMérieux, partenaire du projet dans le LTO, selon le protocole d'accord à l'origine du LTO.

6.5 L'activité de services

Utilisation des plateformes IntegraGen

Utilisant sa plateforme technologique unique pour un acteur privé en France, IntegraGen Services commercialise des services d'analyses moléculaires à l'usage de la recherche génomique fondamentale ou clinique dans l'analyse des variations des génomes. Ses clients recouvrent des institutions académiques de recherche ne disposant pas des technologies nécessaires ou des industriels – par exemple des groupes pharmaceutiques souhaitant des informations génomiques dans le cadre du développement de thérapies.

IntegraGen a réalisé en 2009 un chiffre d'affaires de 2,7 millions d'euros, dont près de 85% était lié à des prestations de génotypage Haut Débit.



6.5.1 Trois types de services

Le Génotypage Haut-Débit (85% du CA 2009)

Les services de génotypage Haut Débit utilisant la plateforme Illumina BeadStation ont représenté pour l'année 2009, la grande majorité de l'activité de service d'IntegraGen. Les raisons en sont les suivantes :

- IntegraGen est à ce jour le seul prestataire français certifié CSPro par Illumina. L'activité de services d'IntegraGen a historiquement débuté avec cette plateforme qui est automatisée et donc beaucoup plus productive depuis 2008.
- La technologie Illumina bénéficie d'une multiplicité des applications, avec une avance par rapport à ses concurrents : génotypage SNP, profil génomique en cancérologie ou cytogénétique, analyse de la méthylation, génotypage d'espèces d'intérêt en agroalimentaire...
- Cette plateforme permet des projets d'analyse portant sur un grand nombre d'échantillons (plusieurs centaines).

Le Séquençage Très Haut Débit (4% du CA 2009)

En ce domaine, IntegraGen est également à la pointe de la technologie et dispose de la première plateforme privée française de séquençage à très haut-débit Illumina®, qui a été installée en janvier 2009. Cette plateforme a généré un volume de commandes modeste pour sa première année d'exploitation (170 k€) mais IntegraGen

prévoit une montée en puissance rapide, basée sur une prospection active de ses commerciaux auprès des clients potentiels.

Pour 2010, IntegraGen prévoit des commandes principalement axées sur l'activité de re-séquençage des régions codantes du génome (« Full Exome Sequencing »), et sur les projets de recherche de mutations rares en génétique constitutionnelle ou acquises en cancérologie.

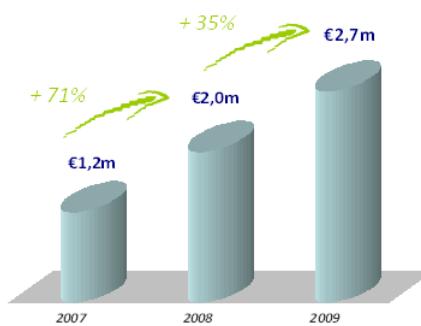
Le Génotypage Moyen Débit (11% du CA 2009)

Le génotypage Moyen Débit est un moyen d'accès aux études cliniques de pharmacogénétique, notamment avec les Laboratoires Servier et certaines équipes Inserm d'épidémiologie (Pr J. Clavel, Inserm U1009, Villejuif). Avec l'implémentation de la plateforme Fluidigm, IntegraGen prévoit également une forte montée en puissance sur l'année 2010.

6.5.2 L'historique des ventes de services

Le volume des commandes 2009 a été de 3 M€ représentant une augmentation de 22,6 % par rapport à l'exercice 2008 (2,7M€).

Evolution du chiffre d'affaires IntegraGen Services (hors produits) sur trois ans



Remarques :

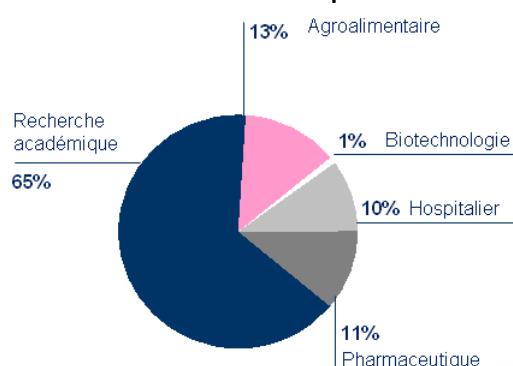
- Sur 94 commandes réalisées en 2009, 72 (76%) l'ont été avec des clients préexistants les années précédentes ou ayant générée plusieurs affaires en 2009.

6.5.3 IntegraGen et ses clients principaux

Répartition des commandes 2009 par secteur d'activité

La répartition des commandes par secteur d'activité montre une forte prédominance des institutions académiques avec 2/3 du volume des commandes. La recherche clinique est répartie également entre les secteurs hospitaliers et pharmaceutiques.

Répartition des commandes 2009 par secteur d'activité



Les 10 plus gros clients de l'année 2009 représentent 70% du volant de commandes de l'année 2009. Parmi les 10 plus gros clients 2009, tous sont des clients récurrents d'IntegraGen, au moins sept d'entre eux représentent des opportunités importantes pour l'année 2010.

IntegraGen compte parmi ses clients récurrents :

L'INSERM

Au travers de l'ensemble de ses unités l'INSERM représente en 2009 le plus important client d'IntegraGen. Toutefois, chaque unité est maîtresse d'œuvre de ces propres projets, c'est donc en termes de réseau de connaissances, qu'il faut mesurer l'impact.

Ainsi le projet de prestation de services en pharmaco-génomique, signé entre la direction générale de l'INSERM et IntegraGen en Février 2009 représente le lien fort qui relie les réseaux de scientifique de l'INSERM et l'équipe d'IntegraGen. Cette étude scientifique pilotée par les Pr Philippe Beaune et Pierre Laurent-Puig, regroupe plusieurs réseaux INSERM dans le cadre de l'action thématique concertée (ATC) « Médicament et Vectorisation ».

La Ligue Nationale Contre le Cancer :

La Ligue Nationale Contre le Cancer a été un des tout premiers clients d'IntegraGen dès 2004 pour les analyses de profil génomique du programme Carte d'Identité des Tumeurs (CIT). Les relations d'IntegraGen avec l'association sont le résultat d'un travail étroit de partenariat entre IntegraGen et le Pr. Jacqueline Godet, directrice scientifique, Jacqueline Métral, coordinatrice du programme CIT, mais aussi certains des responsables du comité scientifique de La Ligue (Dr Radvanyi, CNRS-Institut Curie, Pr Zucman-Rossi, INSERM).

Les Laboratoires Servier :

Les Laboratoires Servier ont confié à IntegraGen la réalisation des analyses génétiques de plusieurs projets de recherche clinique, dont le projet GENESE, visant à identifier des marqueurs génétiques associés à la réponse au STABLO[®], antidépresseur des Laboratoires Servier.

L'Institut Curie

Hôpital et centre de recherche leader en cancérologie, l'Institut Curie est un client régulier d'IntegraGen pour plusieurs équipes de recherche que l'Institut Curie héberge. Les besoins en service de l'Institut Curie suivent l'évolution des technologies proposées dans le cadre de l'activité de services d'IntegraGen, et se tournent désormais de plus en plus vers l'analyse de la méthylation de l'ADN et le séquençage très haut débit.

6.5.4 Faits marquants 2009

- Le projet de prestation de services en pharmaco-génomique, signé entre la direction générale de l'INSERM et IntegraGen en Février 2009, avec selon toute vraisemblance une seconde phase pour l'année 2010. Cette étude scientifique pilotée par les Pr Philippe Beaune et Pierre Laurent-Puig, regroupe plusieurs réseaux INSERM dans le cadre de l'action thématique concertée (ATC) « Médicament et Vectorisation ». Mis en place en étroite relation avec les scientifiques porteurs du projet, il marque l'implication et les succès d'IntegraGen auprès des leaders d'opinion académiques.
- La mise en place de contrats avec les Laboratoires Servier pour trois études ou enquêtes cliniques. Un contrat-cadre permettant un lancement facilité des prochaines études est en cours d'élaboration pour le second trimestre 2010.

6.5.5 Concurrence dans le domaine des services

La compétition sur le territoire français est représentée par deux types d'entités :

- **La compétition indirecte**, liée à la présence des centres de génomique, tels que le CEA d'Evry (anciennement Centres Nationaux de Génotypage et de Séquençage), mais aussi les génopôles de province (Strasbourg, Toulouse, Nantes, Montpellier).

Les atouts d'IntegraGen vis-à-vis de ces plateformes sont :

- Le délai d'exécution des projets
- L'accès sans restriction, non soumis à l'approbation d'un conseil scientifique, permettant la mise en place de projets de tout type et de toute taille
- La capacité de conseil développée par IntegraGen, ne constituant pas uniquement un outil technique

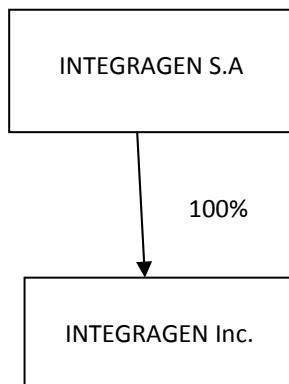
- La polyvalence et la flexibilité de la plateforme IntegraGen, pouvant répondre à de multiples demandes en termes de taille d'échantillons, de nombre de marqueurs et de complexité.
- **La compétition directe au premier rang de laquelle :**
 - **Beckman-Coulter Genomics**, présent en France depuis l'acquisition de Cogenics, filiale de Clinical Data, et implantée historiquement à Meylan (38) par le biais du rachat de Genome Express. Certainement le concurrent le plus important, proposant une offre équivalente à celle d'IntegraGen à l'aide d'une force commerciale de 3 personnes. La taille du groupe Beckman-Coulter a un impact positif notamment pour les laboratoires pharmaceutiques, mais l'absence de laboratoire physique sur le territoire national, et l'obligation d'envoyer les échantillons biologiques au Royaume-Uni ou aux Etats-Unis n'est pas bien perçue et constitue leur principale faiblesse.
 - **GATC-Biotech**, société allemande de séquençage, n'est un compétiteur que vis-à-vis du Séquençage Très Haut-Débit. Elle bénéficie d'une équipe commerciale de 3 personnes en France, et d'une activité historique de séquençage traditionnel.
 - **MWG-Biotech**, Groupe Eurofins, propose un portfolio peu redondant avec IntegraGen.
 - **Genoscreen (Lille)** est la seule société nationale compétitrice, mais dispose d'une plateforme de plus faible débit et une équipe plus restreinte.

Chapitre 7 ORGANIGRAMME

A la date du Document de Présentation, la Société détient 20 000 actions, représentant 100 % du capital et des droits de vote de la société IntegraGen, Inc., société régie par le droit de l'État du Delaware, dont le siège social est situé 2711 Centerville Road, Suite 4àà, Wilmington, County of New Castle. Cette filiale immatriculée le 1^{er} novembre 2006 a pour objet la production, la distribution, la promotion et la vente de produits et services de diagnostic moléculaire.

La Société détient également 100% du capital d'IntegraGen GmbH, sa filiale allemande, dont la procédure de liquidation judiciaire ouverte le 25 novembre 2008 est toujours en cours devant le Tribunal de Bonn. Ce type de procédure dure entre 2 et 5 ans et cette filiale n'est pas représentée dans l'organigramme du Groupe car elle n'a plus d'activité depuis 2007.

Le schéma ci-dessous reproduit l'organigramme juridique du Groupe.



Chapitre 8 PROPRIETE IMMOBILIÈRE, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1 Propriété immobilière

La Société et sa filiale sont locataires de tous les locaux qu'elles occupent. Elles ne sont propriétaires d'aucun bien immobilier.

IntegraGen est installée sur un site unique au sein de la Genopole d'Evry où elle loue des locaux d'une superficie de 1 200m², dont 800 m² de laboratoires et 400 m² de bureaux.

Cette superficie couvre les besoins actuels de la Société ainsi que son développement pour les 24 prochains mois.

Les principaux termes du bail commercial conclu par la Société sont résumés dans le tableau ci-dessous :

IMMOBILIER					
Société titulaire du bail	Adresse	Nature des locaux	Date d'entrée en vigueur	Echéance	Loyer annuel
INTEGRAGEN	Genopole Campus 1 Genavenir 8 5, rue Henri Desbuères 91000 EVRY	Bureaux et Laboratoires en génomique	1-Jan-05	31-Dec-13	256 503 HT

IntegraGen. Inc ne loue pas de locaux aux USA. Elle est domiciliée dans les locaux de la Société Natixis Pramex North America Corp (filiale du groupe Banques Populaires) avec laquelle elle a conclu un contrat de « corporate management » à l'adresse suivante : 1251 Avenue of the Americas, 34th floor New-York, NY 10020 USA.

8.2 Impact environnemental

La Société est soumise à la législation française et européenne en matière de collecte, stockage et élimination des déchets. Aussi, pour l'enlèvement, le traitement et l'élimination des déchets biologiques et chimiques (acides, bases, solvants, produits chimiques de laboratoire et solutions avec BET), la Société a conclu un contrat de sous-traitance avec SITA Ile de France, opérateur conventionné en matière de gestion de déchets dangereux et filiale de Suez Environnement.

Chapitre 9 EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT DU GROUPE

Le présent chapitre 9 est consacré à la présentation des résultats et de la situation financière du Groupe pour les trois exercices clos aux 31 décembre 2007, 2008 et 2009.

Le lecteur est invité à lire le présent chapitre au regard de l'ensemble du Document de Présentation.

Il est en particulier invité à prendre connaissance du descriptif de l'activité de la Société exposé au chapitre 6 du présent document. De la même façon, le lecteur est invité à prendre connaissance des états financiers des trois exercices clos aux 31 décembre 2007, 2008 et 2009, dont les notes annexes font partie intégrante, et qui sont présentées dans le chapitre 20 du présent document.

Les comptes consolidés ont été établis aux normes françaises par la société KPMG, expert comptable de la maison mère. Dans le cadre de cette consolidation certaines rubriques ont fait l'objet d'un retraitement. Il s'agit de :

- biens acquis par la Société par le biais de contrats de crédit-baux qui ont fait l'objet d'un retraitement en achat d'immobilisations + dettes,
- provisions intra-groupe concernant les titres des filiales et les montants des comptes courants d'associés ont été neutralisées,
- écarts de conversion actif/passif qui ont été intégrés au niveau du résultat financier.

9.1 Présentation générale de la situation financière de la Société

9.1.1 Produits d'exploitation

IntegraGen se consacre à la recherche et l'identification de biomarqueurs génétiques, au développement et à la commercialisation de produits et de services de diagnostic moléculaire.

Pour les trois dernières années, le chiffre d'affaires du groupe s'est établi comme suit :

2007	2008	2009
2 313 061 €	2 259 860 €	2 813 085 €

Aujourd'hui, la plus grande partie des produits d'exploitation de la société proviennent de la vente de services de recherche génomique proposés à la recherche académique et pharmaceutique (génotypage moyen et haut débit et séquençage très haut débit). Les chiffres d'affaires générés par cette activité, sur les trois dernières années, sont les suivants :

2007	2008	2009
1 162 676 €	1 986 995 €	2 672 900 €

Ces revenus permettent à la société de financer une partie de ses investissements dans le domaine du diagnostic moléculaire. IntegraGen a ainsi réalisé des prestations de service pour des clients de premier plan : l'Inserm, la Ligue Nationale Contre le Cancer, les Laboratoires Servier, l'Institut Curie...

Par ailleurs, la Société bénéficie de financements publics auxquels l'ensemble des entreprises innovantes ont accès, en particulier le crédit d'impôt-recherche (« CIR »), et participe régulièrement à des appels d'offres émanant, soit de structures nationales telles qu'OSEO-ANVAR ou le Ministère de l'Industrie ou encore l'Agence Nationale de la Recherche, soit de structures supranationales telles que la Commission Européenne.

Les appels d'offres auxquels la société répond visent à sélectionner des projets dans le domaine des services génomiques, afin de pouvoir bénéficier d'aides financières sous la forme de subventions ou d'avances remboursables.

Le dispositif du CIR quant à lui consiste à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement.

Le montant total des financements publics de dépenses de recherche sur les trois dernières années, s'établit comme suit :

	2007	2008	2009
Subventions d'exploitation	194 642 €	497 725 €	72 267 €
Crédit Impôt Recherche	178 343 €	531 051 €	599 063 €
	372 985 €	1 028 776 €	671 330 €

La modification du mode de calcul du CIR en 2008 a permis de multiplier par trois le montant perçu à dépenses éligibles constantes.

Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent notamment des salaires et traitements, des consommables (forfait représentant 75% des dépenses de personnel), des amortissements, des prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés), et des frais de propriété intellectuelle.

De 2000 à 2008, le total de la créance générée à ce titre s'élève à 2 695 547 €, dont la Société a obtenu la totalité du remboursement. La société a déposé au titre de l'exercice 2009, une demande de remboursement du CIR de 599 063 €.

9.1.2 Coûts de production, de recherche et de développement

Les dépenses d'exploitation d'IntegraGen se sont élevées à 6 150k€ en 2009.

Ces dépenses incluent les coûts de prestations de services vendues par la société tels que :

- Coûts des matières premières (réactifs, consommables de laboratoire,...)
- Frais de personnel directs et indirect
- Charges externes de toute nature relatives aux activités de production

Les frais et charges d'exploitation liés aux prestations de services (hors les couts d'installation et de mise en route de la plate-forme de séquençage à haut débit) se sont élevés à 1 844k€ en 2009 ce qui représente une marge brute sur services de 31% en 2009

En outre une part importante des dépenses est dédiée aux frais de développement des tests diagnostics. Ces dépenses incluent :

- Les coûts directs et indirects des équipes en charge des travaux de recherche et développement
- Les coûts liés à l'achat de consommables biologiques et chimiques (réactifs, enzymes, tampons et divers consommables...) utilisés dans les laboratoires de la Société pour mener à bien les travaux de recherche et développement ;
- Les coûts liés aux travaux de recherche tels que l'achat des collections d'échantillons d'ADN (cas et contrôles), l'achat d'études ou l'acquisition de données cliniques ;

Les dépenses de R&D ne sont pas activées, elles sont entièrement passées en charge et ce depuis la création de la Société.

En 2009 les frais de recherche et développement sont de 874k€

9.1.3 Autres charges d'exploitation

L'ensemble des charges liées au frais de marketing et de vente représente un montant de 599k€ pour 2009.

Les frais généraux (qui couvrent l'ensemble des frais administratifs liés à la direction) ainsi que les frais indirects (locations des locaux, charges locatives, etc...) et les frais liés au dépôt et au maintien de la propriété intellectuelle et à l'achat des licences représentent un montant global de 1 920k€ pour l'année 2009.

Les dépenses consacrées au dépôt et au maintien des brevets et à l'achat des licences sont :

2007	2008	2009
327 441 €	258 258 €	514 049 €

9.1.4 Produits et charges financiers

Les produits financiers sont composés de plus-values sur le placement de la trésorerie et de gain de change. Pour 2009, ils s'établissent à 40k€.

Les charges financières quant à elles sont dues au frais financiers de la période et pertes de change. Elles s'élèvent à 73k€ pour l'année 2009.

9.1.5 Impôts sur les bénéfices

Depuis sa création, la Société a généré des pertes.

Le déficit fiscal en France est indéfiniment reportable. Au 31 décembre 2009, la Société dispose d'un total de déficits à reporter s'élevant à 26 542 718 € (sous-réserve de l'acceptation du report à nouveau du déficit 2009 par l'Assemblée Générale des Actionnaires).

9.2 Comparaison des exercices clos le 31 décembre 2007 et le 31 décembre 2008

9.2.1 Produits d'exploitation

Avec l'arrivée de technologies de génotypage de nouvelle génération, la Société a décidé de s'équiper d'une plate-forme de génotypage à haut-débit et parallèlement a pris la décision de stopper la fabrication (tant pour sa recherche interne que pour la vente) des puces à ADN.

Ceci se traduit par une baisse des ventes de puces à ADN de 76,5% en 2008, par rapport à 2007, ainsi qu'une diminution de la production stockée.

Et une augmentation de la vente de service de génotypage de 70,9% en 2008 par rapport à 2007 (cf deuxième tableau du paragraphe 9.1.1)

La filiale allemande commercialisait un test génétique pour le diagnostic de la forme MODY du diabète de type 2. Suite à l'arrêt du remboursement du test dans l'état de Westphalie-Rhénanie du nord, la Société a décidé de liquider sa filiale et de céder une licence à un généticien associé à un laboratoire implantés en Bavière.

Du fait de sa liquidation, la filiale allemande n'a pas été intégrée dans le périmètre de consolidation en 2008.

Les ventes générées par la cession de la licence, et enregistrées dans les comptes de la maison mère, ont été de 102 320 € en 2008.

L'augmentation des ventes de services en France ne compense pas totalement la diminution des ventes de puces à ADN et de test MODY. Le chiffre d'affaires enregistre une baisse de 2,3% en 2008 par rapport à 2007.

Le montant des subventions d'exploitation a progressé de 155,7%, pour s'établir à 497 725 €. Il correspond à la partie reconnue comme revenu (en fonction de l'avancement des projets et pour les périodes concernées) de sommes perçues dans le cadre de programmes de recherche français et européens.

9.2.2 Charges d'exploitation

Une restructuration est entamée en 2007 et poursuivie en 2008. Elle se traduit par une réduction de la taille de l'équipe française et la fermeture de la filiale allemande.

Les charges d'exploitation baissent de 196 571 € (-3%) en 2008 par rapport à 2007, malgré une augmentation des approvisionnements de 249 262 € (+20,8%) directement liée au développement de l'activité de services, et une augmentation des charges sociales de 105 730 € consécutives à la perte des exonérations de charges sociales liées au statut de JEI (Jeune Entreprise Innovante). Ce statut est accordé aux jeunes sociétés innovantes pendant leurs huit premières années d'existence.

9.2.3 Coûts de production, de recherche et de développement

En 2008, les frais et charges d'exploitation liés aux prestations de services (hors coûts de mise en place de l'automatisation de la plate-forme de génotypage et coûts d'adaptation pour séquençage à haut débit) se sont élevés à 1 286k€, ce qui représente une marge brute sur services de 34,8%. Contre un total de 810k€ en 2007 (première année pleine pour les services de génomique), soit une marge brute de 30,4%.

En 2008 les frais de recherche et développement s'élèvent à 1 694k€, par rapport à 1 857k€ en 2007.

9.2.4 Frais de marketing et de vente

L'ensemble des charges liées au frais de marketing et de vente représente un montant de 1 170k€ pour 2008, contre un montant de 820k€ en 2007. Cette forte augmentation est due aux dépenses engagées aux USA pour le lancement du test génétique de l'autisme.

9.2.5 Frais généraux et administratifs

Les frais généraux (qui couvrent l'ensemble des dépenses liées à la direction générale, à la direction administrative financière et juridique) ainsi que les frais indirects (locations des locaux, charges locatives, assurances, etc...) et les frais liés au dépôt et au maintien des brevets et à l'achat des licences représentent un montant global de 1 931k€ pour l'année 2008, par rapport à un montant de 1 842k€ en 2007.

9.2.6 Résultat financier, résultat exceptionnel

Les produits financiers sont majoritairement composés de plus-values sur le placement de la trésorerie et de gain de change. Pour 2008, ils s'établissent à 27k€, par rapport à un montant de 111k€ en 2007.

Les charges financières quant à elles sont dues au frais financiers de la période et pertes de change. Elles s'élèvent à 561k€ pour l'année 2008 (suite à l'abandon de créance du compte courant d'associé accordé par la maison mère à sa filiale allemande pour un montant de 526k€), par rapport à un montant de 14k€ en 2007.

En 2008 la Société a enregistré des produits exceptionnels pour 208k€ (contre 6k€ en 2007), et des charges exceptionnelles pour 319k€ (contre 1k€ en 2007). Ces montants sont consécutifs à une opération de lease-back pour l'acquisition en crédit bail des équipements pour l'automatisation de la plate-forme de génotypage et la perte des titres de la filiale allemande suite à sa liquidation.

9.2.7 Résultat de l'exercice

Le résultat de l'exercice 2008 s'établit à -3 657 543 €. Soit un déficit en augmentation de 9,3% par rapport à 2007.

9.3 Comparaison des exercices clos le 31 décembre 2008 et le 31 décembre 2009

9.3.1 Produits d'exploitation

Le chiffre d'affaires pour 2009 enregistre une progression de 24,5% par rapport à 2008, passant de 2 260k€ à 2 813k€.

Les produits d'exploitation restent stables à 2 907k€ entre 2009 et 2008. En effet la Société a constaté en 2008 des subventions d'exploitation pour 498k€, contre 72k€ en 2009, et un reprise sur provision de 222k€ (aucune en 2009).

9.3.2 Charges d'exploitation

Le montant total des charges d'exploitation s'établit à 6 150k€ en 2009, par rapport à 6 451k€ en 2008, soit une baisse de 4,7%.

9.3.3 Coûts de production, de recherche et de développement

Entre 2008 et 2009, la vente de services progresse de 35%, entraînant une augmentation des coûts de production de 43%.

En 2009 les frais de recherche et développement s'établissent à 874k€, contre 1 694k€ suite au gel des programmes liés aux troubles métaboliques.

9.3.4 Frais de marketing et de vente

L'ensemble des charges liées au frais de marketing et de vente représente un montant de 599k€ pour 2009, contre un montant de 1 170k€ en 2008. Le montant exceptionnel des dépenses de 2008 étant dû au lancement du test génétique de l'autisme aux USA.

9.3.5 Frais généraux et administratifs

Les frais généraux (qui couvrent l'ensemble des dépenses liées à la direction générale, à la direction administrative financière et juridique) ainsi que les frais indirects (locations des locaux, charges locatives, assurances, etc...) et les frais liés au dépôt et au maintien des brevets et à l'achat des licences représentent un montant global de 1 920k€ pour l'année 2009, par rapport à un montant de 1 931k€ en 2008.

9.3.6 Résultat financier

Les produits financiers sont majoritairement composés de plus-values sur le placement de la trésorerie et de gain de change. Pour 2009, ils s'établissent à 40k€, par rapport à un montant de 27k€ en 2008.

Les charges financières quant à elles sont dues au frais financiers de la période et pertes de change. Elles s'établissent à 73k€ en 2009 contre 561k€ pour l'année 2008 (suite à l'abandon de créance du compte courant d'associé accordé par la maison mère à sa filiale allemande pour un montant de 526k€).

En 2009 la Société a enregistré des produits exceptionnels pour 93k€ consécutifs à la cession d'un actif et la reprise d'une provision et des charges exceptionnelles pour 19k€. En 2008 la Société avait enregistré des produits et des charges exceptionnels respectivement de 208k€ et 319k€, suite à une opération de lease-back pour l'acquisition en crédit bail des équipements pour l'automatisation de la plate-forme de génotypage et la perte des titres de la filiale allemande.

9.3.7 Résultat de l'exercice

Le résultat de l'exercice 2009 s'établit à -2 603 368 €. Soit un déficit en diminution de 28,8% par rapport à 2008.

Chapitre 10 TRESORERIE ET CAPITAUX

Voir Chapitre 20, « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société et paragraphe 4.3.2 ci-dessus « Besoins en capitaux et financements complémentaires incertains ».

Chapitre 11 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 L'activité de recherche et développement

Voir chapitre 6.

11.2 Propriété intellectuelle

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur d'activité d'IntegraGen. La Société dépose régulièrement des demandes de brevet afin de protéger ses procédés technologiques et ses produits. IntegraGen prend également régulièrement en licence ou acquiert les droits sur des brevets qui sont d'intérêt pour la Société auprès de tiers, partenaires académiques ou acteurs de l'industrie du diagnostic.

11.2.1 Brevets

La Société a déposé les brevets suivants :

	Titre	Dépôt		Publication	Phases nationales	Examen	Date d'expiration
		N°	Date				
B0138	Obesity susceptibility	PCT 03EP05052	14/05/2003	WO 03/097683	AU 2003240640	en cours	14/05/2023
	gene (PPYR1)				CA 2,484,176	en cours	
	<u>inventeurs :</u>			EP 1 504 125	EP 2003730032	délivré	
	<i>BROOKS Peter</i>				EP1 2008159663.7	en cours	
	<i>ROSCHEMANN Elke</i>				EP2 2008159666.0	en cours	
	<i>PHILIPPI Anne</i>			2005-0123923-A1	US 10/512,455	abandonné	
	<i>HAGER Jörg</i>				US 11/676,374	en cours	
B0227	Autism susceptibility	PCT IB2004 002995	20/08/2004	WO2005019474	AU 2004267247	en cours	20/08/2024
	gene (SLC6A7)			EP 1 656 458	EP 2004786410	délivré	
	<u>inventeurs :</u>				CA 2,535,754	en cours	
	<i>HAGER Jörg</i>				US 10/569,243	en cours	
	<i>PHILIPPI Anne</i>				JP 2006-524467	en cours	
	<i>ROSCHEMANN Elke</i>						
B0298	Autism susceptibility	PCT IB2005 02319	30/06/2005	WO2006/003520	AU 2005258838	délivré	30/06/2025
	gene (PTX1)				EP2005764390	délivré	
	<u>inventeurs :</u>				CA 2,571,365	en cours	
	<i>PHILIPPI Anne</i>				JP2007-519914	en cours	
	<i>ROUSSEAU Francis</i>				IL 179751	en cours	
	<i>BROOKS Peter</i>				US 11/570,543	en cours	
	<i>HAGER Jörg</i>						
B0301	Autism susceptibility	PCT IB2005 02381	30/06/2005	WO2006/003523	AU2005258841	en cours	30/06/2025
	gene (PRKCB)				EP2005766789	délivré	
	<u>inventeurs :</u>				CA 2,571,370	en cours	
	<i>PHILIPPI Anne</i>				JP2007-519916	en cours	
	<i>ROUSSEAU Francis</i>				IL 179831	en cours	
	<i>BROOKS Peter</i>				US 11/570,480	en cours	
	<i>HAGER Jörg</i>						

B0320	Obesity susceptibility	PCT IB2005 003337	21/11/2005	WO2006/056839	US 11/719,831	en cours
	genes (CNTNAP2)				JP 2007-542142	en cours
	<u>inventeurs :</u>				CA 2,586,092	en cours
	<i>PHILIPPI Anne</i>				EP2005826422	délivré
	<i>ROUSSEAU Francis</i>				IL 183041	en cours
B0347	Autism susceptibility	PCT IB2006 000469	16/02/2006	WO2006/087634	US 11,816,468	en cours
	gene (MARK1)				CA 2,598,081	en cours
	<u>inventeurs :</u>				JP 2007-555728	en cours
	<i>PHILIPPI Anne</i>				AU 2006215385	en cours
	<i>ROUSSEAU Francis</i>				IL 184641	en cours
					EP 06 727280.7	en cours
B0359	Autism susceptibility	PCT IB2006 001219	23/03/2006	WO2006/100608	AU 2006225995	en cours
	gene (ATP2B2)				CA 2,601,311	en cours
	<u>inventeurs :</u>				EP 06 744682.3	en cours
	<i>PHILIPPI Anne</i>				IL 185868	en cours
	<i>ROUSSEAU Francis</i>				JP2008-537486	en cours
	<i>ROSCHMANN Elke</i>				US 11/909,584	en cours
B0555	SHANK2 in diabetes	PCT EP2008 052087	20/02/2008	WO2008/101971	CA 2,677,848	en cours
	<u>inventeurs :</u>				EP 08 716991.8	en cours
	<i>PHILIPPI Anne</i>				US 12/526,285	en cours
	<i>HAGER Jörg</i>					
B0562	PEBP4 in diabetes	PCT EP2008 052088	20/02/2008	WO2008/101972	CA 2,677,413	en cours
	<u>inventeurs :</u>				EP 08 709141.9	en cours
	<i>PHILIPPI Anne</i>				US 12/526,287	en cours
B0571	TNFRSF10B in diabetes	PCT EP2008 054374	10/04/2008	WO2008/122670	CA 2,682,538	en cours
	<u>inventeurs :</u>				EP 08 736091.3	en cours
	<i>PHILIPPI Anne</i>				US 12/593,060	en cours
B0572	TNFRSF10C in diabetes	PCT EP2008 054375	10/04/2008	WO2008/122671	CA 2,682,655	en cours
	<u>inventeurs :</u>				EP 08 736092.1	en cours
	<i>PHILIPPI Anne</i>				US 12/593,067	en cours
B0573	TNFRSF10D in diabetes	PCT EP2008 054377	10/04/2008	WO2008/122672	CA 2,683,570	en cours
	<u>inventeurs :</u>				EP 08 736094.7	en cours
	<i>PHILIPPI Anne</i>				US 12/593,073	en cours
B0579	TNFRSF10A in diabetes	PCT EP2008 054378	10/04/2008	WO2008/122673	CA 2,981,519	en cours
	<u>inventeurs :</u>				EP 08 736095.4	en cours

	<i>PHILIPPI Anne</i> <i>HAGER Jörg</i> <i>ROUSSEAU Francis</i>				US 12/593,077	en cours	
B0580	EEFSEC in diabetes	PCT EP2008 055371	30/04/2008	WO2008/135508	CA 2,684,661	en cours	30/04/2028
	<u>inventeurs :</u>				EP 08 749949.7	en cours	
	<i>PHILIPPI Anne</i> <i>HAGER Jörg</i> <i>ROUSSEAU Francis</i>				US 12/597,548	en cours	

B0736	A combination of risk alleles	PCT EP2009 057271	12/06/2009			Phases nationales	12/06/2029
	associated with autism					dues au 12/12/2010	
	<u>inventeurs :</u>						
	<i>HAGER Jörg</i>						
	<i>TORES Frédéric</i>						
	<i>ROUSSEAU Francis</i>						
B0737	Method for autism prediction	PCT EP2009 057274	12/06/2009			Phases nationales	12/06/2029
	<u>inventeurs :</u>					dues au 12/12/2010	
	<i>CARAYOL Jérôme</i>						
	<i>TORES Frédéric</i>						
	<i>HAGER Jörg</i>						
B973	A combination of eight risk alleles associated with autism	US 61/265,393	01/12/2009			dépôt initial	
	<u>inventeurs :</u>					délai pour extension	
	<i>ROUSSEAU Francis</i>					PCT:	
	<i>CARAYOL Jérôme</i>					01/12/2010	
B989	A method for evaluating a risk for a transmissible neuropsychiatric disorder	EP 09 306316.2	22/12/2009			dépôt initial	
	<u>inventeurs :</u>					délai pour extension	
	<i>non encore désignés</i>					PCT:	
						22/12/2010	

11.2.2 Licences

La Société bénéficie des licences suivantes :

Ref	Titulaire ou Déposant	Titre	Dépôt		Publication	
			N°	Date	N°	Date
B0485	Seaver Foundation	Autism SLC25A12	PCT/US04/40444	03/12/2004	WO2005055807	23/06/2005

					EP1697533	
B0349	Univ. Medicine of Dentistry of New Jersey	Autism Engrail2	PCT/US04/021301	01/07/2004	WO2005007812	27/01/2005
	Univ. Of Rochester	Autism HOXA1 Genetic Polymorphisms Which Are Associated with Autism Spectrum Disorders	US09/095,117	10/06/1998	6,228,582	08/05/2001

Ref	Phases nationales	Examen	Territoire de la licence	Type de licence	Expiration de la licence
	Pays	Statut			
B0485	EP04817937	en cours	monde	exclusive	à l'expiration du brevet 03/12/2024
	US10/581,140	en cours			
	CA 2,548,590	en cours			
B0349	EP04777436	en cours	monde	exclusive	à l'expiration du brevet 01/07/2024
	US6,228,582	délivré	US	exclusive	expiration du brevet 10/06/2018

11.2.3 Marques

Le Groupe a déposé les marques dénominatives suivantes :

Références	Marque/Modèle	Pays	Nature du dépôt	Dépôt	Enregistrement	Publication de l'enregistrement	Classe(s)	Prochaine échéance
IGE M02 FRA INTEGRAGEN		France	National	12/10/2000 00 3 057 482	12/10/2000 00 3 057 482	06/04/2001 BOPI 01/14	5,9,42	11/10/2010 Renouvellement
IGE M02 CEE INTEGRAGEN		OHMI (Allemagne, Autriche, Benelux, Bulgarie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Malte, Pologne, Portugal, Rép. Slovaque, Rép. Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovénie, Suède)	Communautaire (OHMI)	19/03/2001 2 136 828	15/02/2000 2 136 828	27/03/2008 BMC 13/2008	5,9,42	19/03/2011 Renouvellement
IGE M02 USA INTEGRAGEN		Etats-Unis d'Amérique	National	09/04/2001 78/237 713	10/12/2002 2 668 271	//	5,9,42	10/12/2012 Renouvellement
IGE M03 FRA GENOMEHIP		France	National	08/12/2003 03 3 261 575	08/12/2003 03 3 261 575	14/05/2004 BOPI 04/20	42	07/12/2013 Renouvellement
IGE M03 CEE GENOMEHIP		OHMI (Allemagne, Autriche, Benelux, Bulgarie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Malte, Pologne, Portugal, Rép. Slovaque, Rép. Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovénie, Suède)	Communautaire (OHMI)	10/05/2004 3 825 338	28/07/2005 3 825 338	03/10/2005 BMC 40/2005	42	10/05/2014 Renouvellement
IGE M03 INT GENOMEHIP		OMPI	International (OMPI)	28/05/2004 827 424	28/05/2004 827 424	Gazette 20/2004	42	28/05/2014 Renouvellement
IGE M03 INT GENOMEHIP		Etats-Unis d'Amérique	International (OMPI)	28/05/2004 827 424	28/05/2004 827 424	Gazette 20/2004	42	04/07/2012 Affidavit d'usage
IGE M04 FRA IntegraChip		France	National	23/12/2004 04 3 331 330	23/12/2004 04 3 331 330	29/07/2005 BOPI 05/30	1,5,9,10,42	22/12/2014 Renouvellement
IGE M04 CEE IntegraChip		OHMI (Allemagne, Autriche, Benelux, Bulgarie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Malte, Pologne, Portugal, Rép. Slovaque, Rép. Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovénie, Suède)	Communautaire (OHMI)	20/06/2005 4 499 547	16/01/2007 4 499 547	29/01/2007 BMC 4/2007	5,9,42	20/06/2015 Renouvellement
IGE M04 INT IntegraChip		OMPI	International (OMPI)	21/06/2005 880 606	21/06/2005 880 606	Gazette n° 38/2005	5,42	21/06/2015 Renouvellement
IGE M04 INT IntegraChip		Etats-Unis d'Amérique	International (OMPI)	21/06/2005 880 606	21/06/2005 880 606	Gazette n° 38/2005	5,42	02/01/2013 Affidavit d'usage
IGE M04 INT IntegraChip		Norvège	International (OMPI)	21/06/2005 880 606	21/06/2005 880 606	Gazette n° 38/2005	5,42	21/06/2015 Renouvellement
IGE M04 INT IntegraChip		Suisse	International (OMPI)	21/06/2005 880 606	21/06/2005 880 606	Gazette n° 38/2005	5,42	21/06/2015 Renouvellement
IGE M05 FRA IntegraTest		France	National	23/12/2004 04 3 331 331	23/12/2004 04 3 331 331	26/07/2005 BOPI 05/30	1,5,9,10,42,44	22/12/2014 Renouvellement
IGE M05 CEE IntegraTest		OHMI (Allemagne, Autriche, Benelux, Bulgarie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Malte, Pologne, Portugal, Rép. Slovaque, Rép. Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovénie, Suède)	Communautaire (OHMI)	20/06/2005 4 499 554	09/08/2007 4 459 564	24/09/2007 BMC 24/2007	5,9,42,44	20/06/2015 Renouvellement
IGE M05 INT IntegraTest		OMPI	International (OMPI)	21/06/2005 880 322	21/06/2005 880 322	Gazette 27/2005	5,42,44	21/06/2015 Renouvellement
IGE M05 INT IntegraTest		Etats-Unis d'Amérique	International (OMPI)	21/06/2005 880 322	21/06/2005 880 322	Gazette 27/2005	5,42,44	26/12/2012 Affidavit d'usage
IGE M05 INT IntegraTest		Norvège	International (OMPI)	21/06/2005 880 322	21/06/2005 880 322	Gazette 27/2005	5,42,44	21/06/2015 Renouvellement
IGE M05 INT IntegraTest		Suisse	International (OMPI)	21/06/2005 880 322	21/06/2005 880 322	Gazette 27/2005	5,42,44	21/06/2015 Renouvellement
IGE M06 CEE GenoCensus		OHMI (Allemagne, Autriche, Benelux, Bulgarie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Malte, Pologne, Portugal, Rép. Slovaque, Rép. Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovénie, Suède)	Communautaire (OHMI)	19/01/2007 5 828 326	14/12/2007 5 828 326	24/12/2007 BMC 88/2007	9,42	19/01/2017 Renouvellement

11.2.4 Noms de domaine

La Société a déposé les noms de domaine suivants :

Noms de domaine	Date d'expiration de la propriété	Noms de domaine	Date d'expiration de la propriété
autisme-gene.com	02/06/2011	integragen.com	19/01/2011
autism-gene.com	12/06/2011	integragen.eu	07/09/2010
autism-genetics.com	04/05/2011	integragen.fr	17/04/2011
autism-test.com	15/12/2010	integragen.org	18/06/2011

caryochip.com	31/12/2010	integertest.com	15/12/2010
diabetes-gene.com	02/06/2010	karyochip.com	31/12/2010
diabetes-genetics.com	04/05/2011	mody-test.com	15/12/2010
genocensus.com	31/12/2010	obesity-gene.com	12/06/2011
genocensus.eu	31/12/2010	obesity-genetics.com	04/05/2011
genomechip.com	18/06/2010	urbigene.com	20/05/2010
integrachips.eu	28/11/2010		

Chapitre 12 INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

12.1 Événements récents

Depuis le 1^{er} janvier 2010, date d'ouverture de l'exercice en cours, les faits suivants peuvent être signalés :

- d'importants contrats de prestations de services ont été renouvelés par voie d'avenant pour une exécution prévue en 2010 ;
- un contrat de licence a été signé avec TRANSGENOMIC Inc. (TBIO) en vue de la commercialisation du test génétique lié à l'autisme sur le territoire nord-américain. Cette commercialisation est prévue pour la fin du premier semestre 2010 (voir également paragraphe 22.2 « Contrats de licence » ci-après) ;
- une décision dans le cadre du contentieux entre la Société et TECHNOGENETICS a été rendue par le Tribunal de commerce de Paris le 12 mai 2010 (voir également paragraphe 20.4.1 « IntegraGen Vs Technogenetics » ci-après) et la somme de 80 000 euros en principal réclamée par TECHNOGENETICS a été provisionnée dans les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2009 ;
- un litige né entre IntegraGen et le Docteur Peter MEYER, concernant la sous-licence MODY en Allemagne, est porté devant les tribunaux de Munich et les premières conclusions d'INTEGRAGEN en défense seront rendues courant avril 2010 (voir également paragraphe 20.4.3 « IntegraGen Vs Monsieur Peter Meyer » ci-après) ;
- un nouveau plan de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise a été mis en place par le conseil d'administration de la Société en date du 23 avril 2010 sur délégation de l'assemblée générale mixte du même jour (voir également paragraphe 21.1.5 « Autres titres donnant accès au capital » ci-après)

12.2 Perspectives d'avenir

Axes et conditions du développement

IntegraGen a vocation à maintenir sa compétitivité et son positionnement au cœur de réseaux d'institutions académiques ou d'industriels, en identifiant un nombre limité de champs dans lesquels la Société et ses partenaires sont capables de développer plus rapidement que tout autre des outils apportant une véritable amélioration de la prise en charge des patients.

A cet effet, la Société a pour objectif de développer chacun des éléments nécessaires à son positionnement (plateforme technologique, réseaux de chercheurs clients de la plateforme, réseaux de cliniciens positionnant les outils diagnostics, capacité de commercialisation), au moyen :

- d'investissements dans la plateforme technologique,
- du développement du réseau commercial destiné à élargir au maximum la base de clients, source d'opportunités de développements futurs,
- de la gestion et du management des réseaux de cliniciens à entretenir en leur fournissant des moyens aux fins de publier, participer aux principaux congrès et contribuer aux développements à la pointe de la spécialité,
- de la protection des innovations par la gestion et le développement de son portefeuille de brevets, qu'ils soient déposés par IntegraGen ou sous-licenciés auprès d'équipes partenaires

Choix des domaines de développement

IntegraGen a vocation à se spécialiser dans des diagnostics de niche sous forme de services :

- **Diagnostic**, afin de conserver des délais courts de développement et un risque minimal de développement, en comparaison de ceux applicables au médicament ;
- **Niches**, afin d'identifier des domaines moins compétitifs et où le potentiel d'innovation reste très fort. Typiquement, les domaines comme le cancer du sein, de la prostate ou du poumon font déjà l'objet de programmes de veille extrêmement précis de la part des principaux industriels du Diagnostic. En revanche, le domaine de l'autisme, du CHC et, celui des tumeurs métastatiques du colon peuvent permettre à IntegraGen de s'imposer comme un acteur émergent protégé par des outils brevetés et adopté comme partenaire par les leaders du secteur ;
- **Services**, afin, dans la mesure du possible, d'éviter les investissements lourds dans un équipement industriel qui, du fait de la nature particulièrement évolutive des outils et de la vitesse à laquelle émergent les innovations dans le secteur du diagnostic génétique n'est pas adapté et de conserver une flexibilité et une capacité à coller au marché susceptible de maintenir la longueur d'avance et de protéger la propriété intellectuelle associée

Vision à 5 ans “what will success look like”

Les trois Business Units : Oncologie, CNS-Autisme et Services Génomiques ont toutes trois, vocation à demeurer étroitement liées dans la mesure où elles permettent de maintenir un niveau d'excellence dans les compétences clés d'IntegraGen :

- capacités de R&D à la pointe de la technologie ;
- réseau de généticiens et de cliniciens ; et
- circuit de validation et de commercialisation en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique.

La Plateforme de Services Génomiques poursuivra la mise en place de technologies de pointe afin de maintenir son leadership, alors que son réseau commercial se développera pour étendre son champs d'action et mieux couvrir l'ensemble des centres de recherche publics et privés français et européens.

La franchise Autisme sera portée par les réseaux de leaders d'opinion européens et américains, qui s'appuieront sur les versions consécutives issues de la recherche IntegraGen, pour atteindre plus de 25.000 tests prescrits par an.

La franchise Oncologie, elle aussi portée par les accords avec les cliniciens et le plus important centre européen d'hôpitaux, permettra de faire vivre un processus industrialisé de validation de bio-marqueurs et de garnir le pipeline de produits en développement au-delà de 2015.

Enfin IntegraGen disposera à la fois d'accords de distribution et de commercialisation avec des laboratoires centraux répartis sur l'ensemble du territoire européen et nord américain, de façon à assurer l'accès aux principaux marchés avec, le cas échéant un ou deux laboratoires accrédités détenus en propre, là où les conditions de marché (à la fois en termes réglementaires et de volumes de tests) le justifieront.

Chapitre 13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

Le Groupe ne souhaite pas communiquer de prévisions ou estimations sur ses résultats.

Chapitre 14 ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

La Société est une société anonyme à conseil d'administration. La composition de ces organes est décrite ci-dessous.

14.1 Membres du conseil d'administration

Ce tableau présente les informations concernant la composition du conseil d'administration de la Société.

Nom, prénom ou dénomination sociale du membre	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat	Mandat exercé dans la Société	Autres mandats et fonctions exercés dans toute société ou entité
Bernard COURTIEU	6 septembre 2007	Assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010	Directeur général depuis le 20 aout 2007 Président du conseil d'administration depuis le 6 septembre 2007	Président du conseil d'administration d'IntegraGen Inc.
CDC INNOVATION représentée par Chantal Parpex	30 janvier 2001	Assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010		<p>Administrateur de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bioring SA (Suisse) - 6 Wind SA (Fr.) - Aldebaran robotics SA (Fr.) - Anevia SAS (Fr.) - Ask SA (Fr.) - Biomedical Diagnostics SA (Fr.) - Crocus technology SA (Fr.) - E-front SA (Fr.) - Esterel technologies SA (Fr.) - Expway SA (Fr.) - Genoway SA (Fr.) - Graitec SA (Fr.) - Maeglin software SA (Fr.) - Praxim SA (Fr.) - Roctool SA - Uicast SA (Fr.) - Wirecom technologies SA (Fr.) - Entrepreneurs & Investisseurs Technologies SA (Fr.) <p>Membre du conseil de surveillance:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cytheris SA (Fr.) - Geosys SA (Fr.) - Iwedia SA (Fr.) - Nemoptic SA (Fr.) - Novagali pharma SA (Fr.) - One Access SA - Teem photonics SA (Fr.) - Tes SAS (Fr.) - Txcell SA (Fr.) <p>Membre du conseil de gérance :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sscv investments SARL (Fr.) <p>Membre du management board :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tes BV (P-B) <p>Chantal Parpex est Présidente de CDC Innovation et de son directoire. Elle est aussi membre du conseil d'administration de Bioring SA</p>
BIOAM GESTION représentée par Philippe Boucheron	30 janvier 2003	Assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010		<p>Administrateur de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adocia SA (Fr.) <p>Membre du conseil de surveillance :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ademtech sa (fr.) - Aureus pharma sa (fr.) - Libragen (fr.) - Txcell (fr.) - Cytheris (fr.) - Fab pharma (fr.) - Cryolog <p>Philippe Boucheron est président du</p>

				directoire de BIOAM Gestion
IDInvest Partners représentée par Rémi Droller	8 avril 2004	Assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012	Néant	<p>Administrateur de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 24h00 (Fr.) - Adocia (Fr.) - Alchimedics (Fr.) - Alchimer (Fr.) - Auris Medicals (Suisse) - Bioalliance Pharma (Fr.) - Bmd Cellectis - Clear2Pay (Be.) - Criteo (Fr.) - Dailymotion (Fr.) - Domain Therapeutics (Fr.) - Erep Online (Lux.) - Meetic (Fr.) - Meilleuregestion (Fr.) - Mentum (Fr.) - Prosensa (P-B) - Quantam Equity (Lux.) - Questico (All.) - Sefas Innovation (Fr.) - Seviros Investments Ltd (Woman Journal), Russie. - Steek (Fr.) - Talend (Fr.) - Telemarket (Fr.) - Viadeo (Fr.) - Videopolis (Fr.) - Vivacta (Uk) - Webedia (Fr.) - Yoono (Fr.) - Zealand Pharma (Dan.) <p>Membre du conseil de surveillance :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erytech Pharma (Fr.) - Novagali Pharma (Fr.) - One Access (Fr.) <p>Censeur de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe Bernard Julhiet - Odersun (All.) - Spinevision (Fr.) <p>Membre du comité de direction :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median Technologies (Fr.) <p>Membre du conseil de direction :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recupyl (Fr.) <p>Poste d'observateur:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kiala (Fr.)
GERALD WAGNER	8 juin 2005	Assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010	Néant	<p>Gérant de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gerald Wagner Consulting LLC (USA) <p>Administrateur de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Electro-Optical Sciences Inc. (USA)
BENOIT ADELUS	3 septembre 2009	Assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010	Néant	<p>Président du conseil d'administration de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sebia France - Sebia Inc. <p>Directeur Général de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sebia Finance (France) <p>Administrateur de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oncimmune (UK)

14.2

14.3 Censeurs

Néant.

A la date du présent Document de Présentation, et à la connaissance de la Société, aucun mandataire social n'a fait l'objet de condamnation pour fraude, d'incrimination ou de sanction publique officielle, ni n'a été associé à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation (à l'exception de la liquidation en cours d'une filiale de la Société, IntegraGen GmbH (voir paragraphe 20.4.2 "Procédure de liquidation d'IntegraGen GmbH en cours à Bonn depuis le 25 novembre 2008" ci-dessous)), au cours des cinq dernières années.

En outre, aucun mandataire social n'a été empêché par un tribunal d'agir en cette qualité auprès 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 pas de lien familial entre les mandataires sociaux de la Société.

14.4 Expérience des administrateurs

L'expérience de chacun des membres composant le conseil d'administration de la Société est décrite ci-dessous.

Bernard Courtieu, Président directeur général

Monsieur Bernard Courtieu, a rejoint IntegraGen en tant que président directeur général en septembre 2007. Avant cela, il a, en tant que Chef de département puis Vice Président de la division des Sciences de Gemini Consulting's Life France, connu des succès significatifs. Ses fonctions au sein de Eurostart, Bossard, Gemini Consulting and Cap Gemini Ernst & Young lui ont permis de se forger une expertise considérable dans des domaines tels que l'amélioration des performances opérationnelles des laboratoires pharmaceutiques, la recherche et le développement, les opérations industrielles, les chaînes d'approvisionnement, le marketing et les systèmes d'information.

Par la suite, Monsieur Bernard Courtieu a occupé le poste de Manager France chez Ariba, leader mondial de l'assistance aux entreprises dans l'analyse et la gestion de leurs frais de fonctionnement en vue d'optimiser leurs performances.

Monsieur Bernard Courtieu est titulaire d'un MBA de l'IESE de Barcelone et d'un doctorat de médecine vétérinaire de l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort et de l'Université de Paris XII.

Gerald Wagner, administrateur

Monsieur Gerald Wagner est titulaire d'un doctorat de l'Université technique de Darmstadt, Allemagne. Il a commencé sa carrière commerciale chez Agfa-Gevaert à Munich. Il est par la suite devenu Président de la division Matrix d'Agfa Corporation (USA) et a été élu au Conseil d'administration d'Agfa-Gevaert Inc. Il a ensuite rejoint le Diagnostic Systems Business Group de Bayer Corporation où, en tant que premier vice-président, il a dirigé le laboratoire mondial de tests segments. Au sortir de Bayer, il a mis son expérience au service du département diagnostique de la Société pour lequel il a élaboré une stratégie sur 15 ans. Depuis son départ de Bayer en 2002, Gerald Wagner exerce avec succès une activité de consultant en gestion de projets internationaux, gestion d'automatisation et de matériel et élaboration de stratégies de long terme.

Chantal Parpex, représentant permanent de CDC Innovation, administrateur

Madame Chantal Parpex a rejoint CDC Innovation en 2004, comme Président du Directoire. Titulaire d'un doctorat en médecine et diplômée du Cedep-INSEAD, Chantal Parpex a plus de 20 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique (notamment chez Synthélabo, Rhône Poulenc Rorer et le groupe Servier). De 1985 à 1997, elle a successivement occupé le poste de directeur du développement des laboratoires Spécia au sein du groupe Rhône-Poulenc Rorer puis est devenue directeur général de la joint-venture Rhône DPC Europe. Après avoir dirigé le développement clinique et préclinique des Laboratoires Servier, Chantal Parpex a rejoint Gemini Consulting en tant que consultant principal en 1998. En 2000, Chantal Parpex a créé et géré Biogestion (fonds Bioam).

Philippe Boucheron, représentant permanent de BIOAM Gestion, administrateur

Monsieur Philippe Boucheron dirige Bioam, un fonds d'investissement en biotechnologies. Il est titulaire d'un diplôme en ingénierie biochimique et génétique microbienne de l'Institut National des sciences appliquées de Toulouse, d'un mastère en ingénierie biochimique de l'École polytechnique de Montréal et d'un MBA de l'INSEAD.

Remi Droller, représentant permanent de IDInvest Partners, administrateur

Monsieur Remi Droller est titulaire d'un mastère en biologie moléculaire de l'Université Pierre et Marie-Curie de Paris et d'un troisième cycle en gestion des sciences et de l'innovation (INA-PG/ESC Reims). Il a exercé pendant 3 ans au sein de CDC IXIS Innovation en tant qu'analyste dans les secteurs des biotechnologies et de la santé. Il a rejoint IDInvest Partners (anciennement dénommée AGF Private Equity) en Septembre 2003 pour développer et gérer les investissements dans le secteur des sciences de la vie.

Benoit Adelus, administrateur

Monsieur Benoit Adelus est, depuis février 2008, directeur général de Sebia SA, une société qui développe, produit et distribue des équipements de diagnostic médical basé sur l'électrophorèse pour les laboratoires cliniques. En 2009, il a été nommé membre du conseil d'administration d'IntegraGen. Par le passé, le Benoit Adelus a occupé le poste de Vice-président d'Eurofins ainsi qu'un siège au Conseil d'administration d'Eurofins Scientific Service SA. Benoit Adelus a également été directeur général délégué de BioMérieux. A ce titre, il a été pendant six ans en charge de son développement et a contribué à la réussite de son introduction en bourse en 2004. Auparavant, il avait occupé plusieurs postes dans l'industrie pharmaceutique et biologique, en particulier aux Etats-Unis d'Amérique et en Amérique latine. Benoit Adelus est titulaire d'un doctorat en médecine vétérinaire et d'un diplôme de HEC - ISA.

14.5 Conflits d'intérêts potentiels et accords

Aucun membre d'un organe de direction du Groupe n'est en situation de conflits d'intérêts potentiels entre ses devoirs à l'égard de la Société et ses intérêts privés et/ou d'autres devoirs.

14.6 Engagements de conservation de titres des mandataires sociaux

Voir paragraphe 18.5

Chapitre 15 REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1 Rémunérations et avantages en nature attribués aux mandataires sociaux de la Société au titre des trois derniers exercices clos

Le tableau ci-dessous résume les rémunérations perçues par les mandataires sociaux rémunérés par la Société au titre des trois derniers exercices clos :

Nom	Rémunération brute en €	Rémunération variable en €*	Avantage en nature en €	Jetons de présence en €
Exercice 2009				
Bernard Courtieu Président Directeur Général	150 000	75 000	10 171	0
Patrick Court Directeur Général Délégué	87 201	12 000	3 592	Non applicable
Gérald Wagner Administrateur	20 000 (mission exceptionnelle)	0	0	0
Exercice 2008				
Bernard Courtieu Président Directeur Général	150 000	62 000	6 474	0
Patrick Court Directeur Général Délégué	86 627	8 500	3 132	Non applicable
Gérald Wagner Administrateur	0	0	0	0
Exercice 2007				
Bernard Courtieu Président Directeur Général	55 435	33 334	1 871	0
Patrick Court Directeur Général Délégué	83 120	8 000	0	Non applicable
Gérald Wagner Administrateur	0	0	0	0
Jan Mous Président Directeur Général jusqu'au 10/08/2007	125 068	0	17 905	0
Jorg Hager Administrateur jusqu'au 06/09/2007 et Directeur Scientifique	91 973	0	0	0

*Calcul de la rémunération variable :

Le calcul de la rémunération variable est réalisé par le comité des rémunérations qui se tient généralement en fin de chaque année civile. Le comité des rémunérations évalue, en fonction des objectifs assignés, la prime à attribuer aux dirigeants. La nature des objectifs fixés aux dirigeants de la Société relève généralement de deux logiques :

- une logique d'entreprise permettant d'indexer la rémunération variable individuelle des dirigeants sur la performance de l'entreprise (signature d'accords stratégiques, objectifs de ventes, nombre de publications dans des journaux scientifiques dans l'année considérée, etc.). Cet objectif « Entreprise » représente une part de 60% à 90% du montant de la prime ; et
- une logique personnelle permettant d'évaluer la performance individuelle (nombre de contacts à établir, nombre de partenariats à signer, etc.). Cet objectif individuel représente entre 40% et 10 % du montant de la prime.

A titre d'intéressement, des titres donnant accès au capital ont également été émis et attribués au profit de certains mandataires sociaux. Les termes et conditions de ces titres sont détaillés à la section 21.1.5 « Autres titres donnant accès au capital ».

Aucune autre rémunération ou avantage en nature n'a été attribué aux autres mandataires sociaux de la Société.

15.2 Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages

La Société n'a provisionné ni constaté aucune somme aux fins de versements de pensions, retraites et autres avantages au profit des membres du Conseil d'Administration ou de la Direction Générale.

Chapitre 16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 Echéance du mandat des administrateurs

Voir Section 15.1 du présent document.

16.2 Contrats de service entre le Groupe et tout mandataire social

La Société a conclu un contrat de consultant avec Mme Nathalie Vionnet (épouse de Jorg Hager, administrateur jusqu'au 21 août 2007) le 23 juillet 2004 renouvelé chaque année par tacite reconduction, aux termes duquel la Société a versé 18 000 euros hors taxes à Mme Vionnet pour l'exercice 2009.

Par ailleurs, la Société a conclu un contrat de consultant avec Gerald Wagner (administrateur) le 23 avril 2009. Le contrat a pris fin le 30 juin 2009. Aux termes de ce contrat, Gérald Wagner avait pour mission d'assurer le lancement du test autisme aux Etats-Unis d'Amérique et a perçu une rémunération de 20 000 euros hors taxes.

Enfin, conformément à l'autorisé donnée par le conseil d'administration du 23 avril 2010, la Société a conclu un contrat de consultant avec Benoit Adelus, administrateur. Aux termes de ce contrat, Benoit Adelus avait une mission d'accompagnement de la Société dans la recherche d'investisseurs et a perçu une rémunération de 10.000 euros hors taxes.

Aucun autre membre d'un organe de direction ou de surveillance du Groupe n'a conclu de contrat de service ou de consultant avec la Société ou le Groupe, prévoyant l'octroi d'avantages.

16.3 Comités spécialisés

La Société dispose des comités spécialisés suivants :

- Comité en charge de la stratégie et des opérations de fusions acquisitions,
- Comité en charge des objectifs commerciaux et du budget,
- Comité en charge des rémunérations et des programmes (outils) de motivation des salariés.

Les avis émis ou décisions prises au sein de chacun de ces comités sont purement consultatifs et le Conseil d'administration conserve bien entendu sa pleine autonomie décisionnelle.

16.3.1 Comité chargé de la stratégie et des opérations de fusions-acquisitions

Le comité chargé de la stratégie et des opérations de fusion est composé de : Messieurs Bernard COURTIEU, Benoit ADELUS, Gerald WAGNER et Rémi DROLLER.

Il a pour mission d'analyser la stratégie devant être adoptée par la société et d'étudier des opportunités en matière de « fusions-acquisitions ».

D'autre part, il analyse la stratégie de sortie des actionnaires actuels et contrôle l'adéquation entre cette stratégie de sortie et le développement de la société.

Le comité transmet régulièrement un rapport sur l'exercice de sa mission au Conseil d'administration.

16.3.2 Comité chargé des objectifs commerciaux et du budget

Le comité chargé des objectifs commerciaux et du budget est composé de Messieurs Bernard COURTIEU, Gerald WAGNER, Philippe BOUCHERON et Patrick COURT.

Il a pour mission d'analyser les données permettant de fixer les objectifs commerciaux de la Société et d'élaborer le budget. Il transmet régulièrement un rapport sur l'exercice de sa mission au Conseil d'administration.

Il se réunit une fois par an avant la dernière réunion du conseil d'administration pour chaque exercice.

16.3.3 Comité des rémunérations

Le comité chargé des rémunérations et des programmes de motivation est composé de Monsieur Bernard COURTIEU, Madame Chantal PARPEX et de Messieurs Philippe BOUCHERON et Gerald WAGNER.

Il a pour mission de faire des propositions concernant la rémunération des salariés et des mandataires sociaux, ainsi que sur le principe et la valeur de toute autre forme d'avantage qui pourraient leur être consentis.

Il fait également des propositions concernant les moyens à mettre en œuvre pour motiver les salariés et mandataires sociaux.

Il transmet régulièrement un rapport sur l'exercice de sa mission au Conseil d'administration.

Il se réunit une fois par an avant la dernière réunion du conseil d'administration pour chaque exercice.

16.4 Gouvernement d'entreprise

Le contrôle interne au sein de la Société a pour objectifs de prévenir et maîtriser les risques résultant de l'activité de l'entreprise et les risques d'erreurs ou de fraudes, en particulier dans les domaines comptables et financiers.

Les procédures de contrôles mises en places par la Société ont pour but de s'assurer de la fiabilité des comptes et de la gestion financière ainsi que de la maîtrise des risques inhérents à son activité.

Le contrôle interne s'articule de la façon suivante :

1) Sur le système comptable :

L'organisation dans laquelle s'inscrit l'élaboration de l'information financière et comptable destinée aux actionnaires est la suivante :

- o la production des informations comptables et financières de la société est sous la responsabilité du Directeur Administratif et Financier qui est directement rattaché au Président et Directeur Général. Ce service assure également la gestion de la trésorerie de la société ; et
- o le système informatique de gestion est le progiciel SAGE. Un logiciel de contrôle de la gestion des factures clients et fournisseurs ainsi que des stocks a été mis en place.

Concernant les contrôles financiers, il existe des procédures de contrôle assez strictes, qui sont formalisées et classées (versions papier et électronique) et accessibles à l'ensemble des salariés :

- procédure de commandes / achats / règlements (elle comporte différents niveaux de contrôle et de visa et le niveau hiérarchique des autorisations à obtenir augmente avec le montant des achats/investissements),
- procédure pour les notes de frais,
- procédure de gestion des congés, et
- procédure de gestion des clients grâce à une procédure et un progiciel de gestion commerciale.

La comptabilité est ensuite traitée par KPMG qui saisit toute la comptabilité ; aucune saisie comptable n'est opérée en interne.

KPMG s'occupe également de l'intégralité des déclarations administratives, fiscales et sociales liées aux salariés.

Enfin, le Directeur Administratif et Financier s'entretient régulièrement avec le Commissaire aux comptes et des reportings sont régulièrement faits auprès du Conseil d'administration.

2) Sur la gestion des risques

Les procédures de gestion des risques sont les suivantes.

La société a mis en place un **règlement intérieur** qui contient les principales dispositions suivantes :

- *Dispositions relatives à la discipline générale* (horaires, usage du matériel dans l'entreprise, règles complémentaires relatives à l'usage du matériel informatique de l'entreprise, usage des locaux, obligation de discréetion, usage de l'information et de la propriété industrielle de l'entreprise, interdiction et sanction des discriminations et du harcèlement sexuel ou moral),
- *Dispositions relatives à l'Hygiène et à la Sécurité* (prévention),
- *Dispositions relatives aux procédures disciplinaires* (formes des sanctions disciplinaires, procédure et droits de la défense du salarié).

La société a également mis en place un **document unique des « Risques professionnels »**, qui répertorie les types de dommages pouvant survenir sur l'ensemble du site de la société (bâtiments, bureaux, laboratoires, chambres froides...), en fonction de leur gravité et de la probabilité à laquelle ils peuvent se produire, et qui indique pour chaque cas de figure les mesures de protection, de prévention et/ou de secours à mettre en place le cas échéant.

Concernant la protection physique des locaux, la société possède des systèmes de détection anti-intrusion et anti-incendie associés au système général de protection du site.

Concernant la protection des données informatiques, la société a mis en place des procédures de protection, de sauvegarde, et d'archivage, pour la prévention des risques :

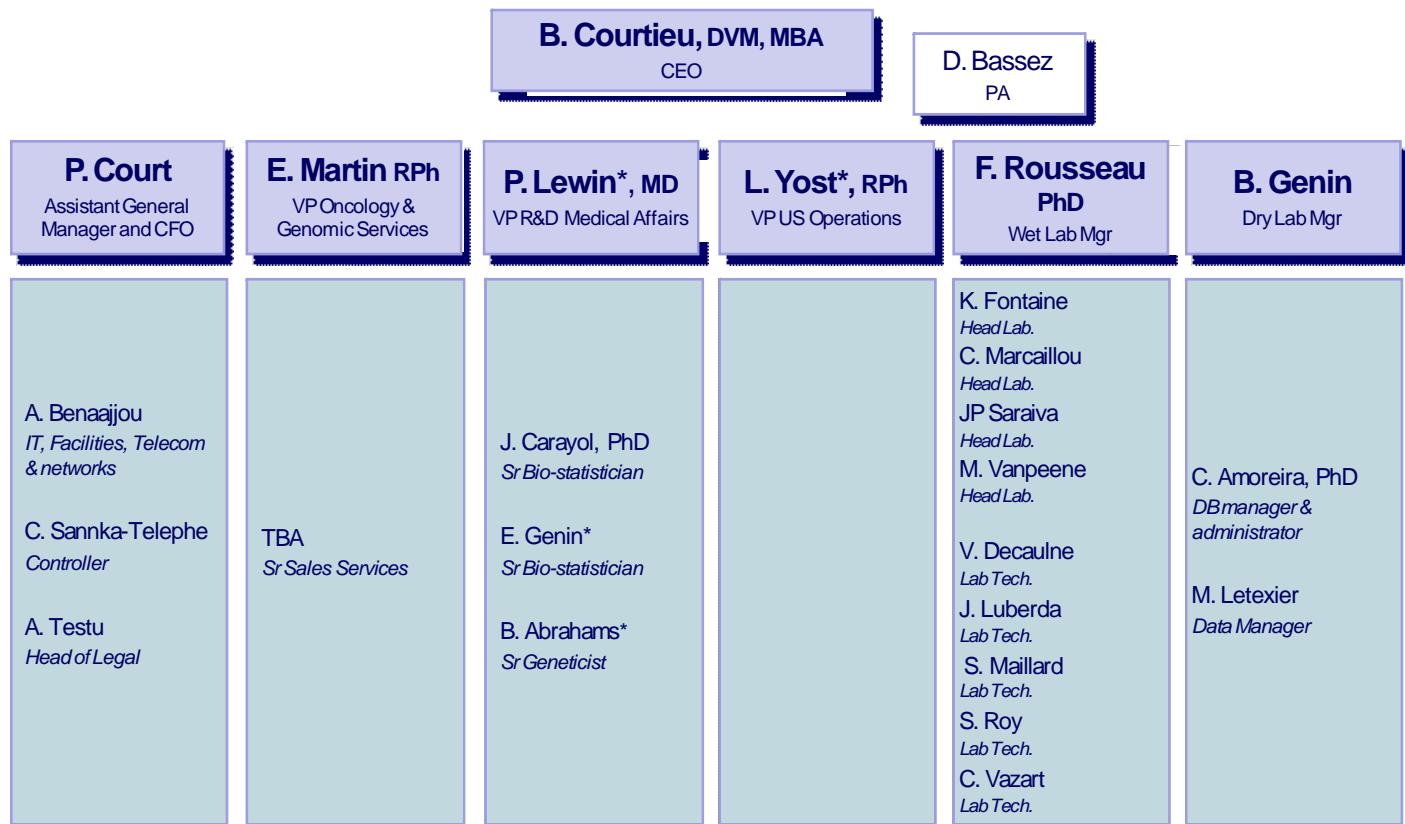
- d'erreur de manipulation,
- de malveillance interne et externe,
- de destruction physique,
- d'intrusion sur le réseau interne,
- d'attaque de virus informatiques...

Elle a également mis en place un système de numérisation et d'archivage physique des cahiers de laboratoire par une entreprise spécialisée.

Chapitre 17 SALARIES

17.1 Effectifs*

17.1.1 Organigramme fonctionnel



* Indicate contractor

* consultants.

17.1.2 Expérience et fonctions des principaux managers

Bernard Courtieu, Président directeur général

Monsieur Bernard Courtieu, a rejoint IntegraGen en tant que président directeur général en septembre 2007. Avant cela, il a, en tant que Chef de département puis Vice Président de la division des Sciences de Gemini Consulting's Life France, connu des succès significatifs. Ses fonctions au sein de Eurostart, Bossard, Gemini Consulting and Cap Gemini Ernst & Young lui ont permis de se forger une expertise considérable dans des domaines tels que l'amélioration des performances opérationnelles des laboratoires pharmaceutiques, la recherche et le développement, les opérations industrielles, les chaînes d'approvisionnement, le marketing et les systèmes d'information.

Par la suite, Monsieur Bernard Courtieu a occupé le poste de Manager France chez Ariba, leader mondial de l'assistance aux entreprises dans l'analyse et la gestion de leurs frais de fonctionnement en vue d'optimiser leurs performances.

Monsieur Bernard Courtieu est titulaire d'un MBA de l'IESE de Barcelone et d'un doctorat de médecine vétérinaire de l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort et de l'Université de Paris XII.

Patrick Court, Directeur général délégué et Directeur financier

Monsieur Patrick Court a rejoint IntegraGen en tant que Directeur financier en 2001. Il possède plus de vingt-cinqans d'expérience dans les activités de gestion financière et de contrôle de gestion tant au regard des normes comptables françaises qu'anglo-saxonnes. Il a exercé différentes responsabilités au sein de sociétés financières françaises et internationales. Il est expert dans le redressement judiciaire, la gestion d'actifs, de portefeuilles ou de fonds financiers. Il est diplômé de l'ISG et de l'ESCP-EAP.

Emmanuel Martin, Directeur des Services en Génomique

Monsieur Emmanuel Martin a rejoint IntegraGen en tant que directeur des Services en Génomique en juillet 2006. Il développe les activités d'IntegraGen en proposant à la communauté des chercheurs des services de haute qualité notamment dans le domaine du génotypage SNP et du Séquençage de Nouvelle Génération.

Ce dernier a rejoint IntegraGen après avoir travaillé pendant huit ans en tant que Spécialiste Senior du génotypage SNP et de l'expression des gènes, et comme Chargé de Développement de la PCR en temps réel chez Applied Biosystems Applera.

Riche d'une expérience de plus de quatre ans dans la recherche en biologie moléculaire, ce pharmacien est par ailleurs titulaire d'un DEA de Bases fondamentales de l'Oncogenèse de l'Université de Paris V.

Patricia Lewin, Consultante auprès de la Société, responsable du développement médical et des aspects réglementaires

Mme Patricia Lewin a rejoint IntegraGen en tant que responsable du développement médical et des aspects réglementaires en janvier 2008. Elle assiste IntegraGen dans le développement de produits liés à l'autisme. Elle est en charge des relations cliniques et traite avec l'ensemble des professionnels du domaine de la régulation de l'autisme en Europe. Patricia Lewin est spécialiste en génétique moléculaire et diagnostic prénatal. Avant de devenir Directrice générale et chef du Département de Biologie de Biomnis et du Laboratoire Pasteur-Cerba pendant 16 ans, elle a été biologiste médicale. Elle a plus de 20 ans d'expérience dans le domaine du diagnostic. Elle a également pris part à diverses opérations de LBO. Forte d'un style qui allie pragmatisme médical et marketing, elle a été récompensée dans le domaine de la gestion. Patricia Lewin est conseillère auprès d'OSEO, l'organisme public français qui soutient l'innovation et la croissance des PME et membre de la Commission de REACTO VIGILANCE de l'AFSSAPS. Elle est titulaire d'un doctorat en médecine et d'un certificat d'études spécialisées en biologie médicale obtenu à Tours. En outre, elle est diplômée en médecine fœtale et tests médico-légaux et est titulaire d'un certificat d'études spécialisées en hémobiologie.

Larry Yost, Consultant, directeur des opérations de la filiale américaine

Vice-président des Opérations d'IntegraGen Inc. et responsable des activités de la Société aux États -Unis, Monsieur Yost a plus de 25 ans d'expérience, tant au sein de start-up en capital-risque que de grandes organisations multinationales relevant du domaine des nouvelles technologies médicales.

Ses relations avec les leaders d'opinion et ses succès dans la mise sur le marché de nombreux produits issus des technologies médicales innovantes ont fait de lui un expert reconnu.

Avant de rejoindre IntegraGen, Monsieur Yost a été Vice-président chez Expanding Orthopedics, une entreprise financée par des fonds de capital-risque, qui développe de nouvelles techniques d'implants en matière de fusion des vertèbres et de traumatismes orthopédiques. Avant cela, il avait également dirigé les équipes Marketing de Salient Surgical Technologies et de Vasca, Inc.

Monsieur Yost a commencé sa carrière en tant que représentant des ventes, puis de Responsable Scientifique chez Upjohn Company (acquise depuis par Pfizer), avant d'occuper un poste au sein du service Marketing de Baxter Healthcare.

Il est titulaire d'un Bachelor's of Science Degree de la Purdue University School of Pharmacy.

Francis Rousseau, Responsable du "Wet lab"

Monsieur Francis Rousseau a rejoint en 2002 l'équipe d'IntegraGen dont il dirige l'ensemble du laboratoire dédié au programme de recherche et aux activités de service (séquençage, génotypage etc..).

Précédemment Monsieur Francis Rousseau avait travaillé dans une petite entreprise de biotechnologie et une grande entreprise pharmaceutique :

- de 2000 à 2002, en tant que directeur du génotypage à GenOdyssee, il a monté une plate-forme de génotypage à haut débit entièrement automatisé et,

- de 1997 à 2002, il a participé à la création du laboratoire de Genomic au sein d'Aventis Pharma (Evry Genomic Center).

En tant que chercheur, il a développé des technologies de génotypage et géré des projets d'étude génétique sur des maladies complexes telle que la schizophrénie, la maladie bipolaire et la maladie de Parkinson.

Monsieur Francis Rousseau a obtenu son doctorat en génétique humaine de l'Université de Pierre et Marie Curie pour ses travaux sur la localisation et l'identification d'un gène responsable de nanismes dysmorphiques (achondroplasie, hypochondroplasie et nanisme thanatophore), menés au sein de l'unité INSERM U393 dirigée par le professeur Arnold Munnich.

Voir également paragraphe 14.3 « Expérience des administrateurs » ci-dessus.

17.1.3 Répartition des effectifs

A la date du présent document, l'effectif du Groupe s'élève à 23 personnes, dont 21 salariés et 2 consultants.

(i) *Evolution de l'effectif*

A partir du 1^{er} janvier 2009 l'ensemble de la masse salariale de la filiale américaine a été externalisée au sein d'une société de portage salarial. Depuis lors cette dépense est comptabilisée au sein des « autres charges externes ». Le tableau suivant rappelle l'évolution de l'effectif sur les 3 dernières années ainsi que celle de la masse salariale et des honoraires :

	Au 31/12/2007	Au 31/12/2008	Au 31/12/2009
Effectif	28	26	23
Salaires et charges	2 354 999 €	2 235 175 €	1 667 020 €
Honoraires	4 500 €	165 000 €	341 422 €
Total	2 359 499 €	2 400 175 €	2 008 442 €

(ii) *Répartition par pôle d'activité*

La répartition des effectifs de la Société par pôle d'activité est décrite dans le tableau ci-dessous :

Pôle d'activité	Salariés et consultants	En %
Direction et services administratifs	5	21,74
Marketing et ventes	2	8,70
Clinical & Regulatory	1	4,35
Wet Lab	10	43,48
Dry Lab	5	21,74
Total	23	100,00

17.1.4 Gestion des ressources humaines

Les salariés de la Société ont élu deux délégués du personnel (un titulaire et un suppléant), conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables. La Société estime avoir de bonnes relations avec son personnel.

17.2 Participation des mandataires sociaux

17.2.1 Participation des mandataires sociaux au capital de l'émetteur

(i) Participation actuelle des mandataires sociaux

Préalablement à la réalisation du Placement Privé, l'état des participations des mandataires sociaux au capital de la Société était le suivant :

Mandataires sociaux	Nombre d'actions (capital non dilué)	% de capital	Nombre d'actions (capital totalement dilué)	% de capital
Bernard Courtieu ¹	2.001	0,05	252.001	5,88
Patrick Court ²	615	0,01	65.615	1,53
CDC Innovation ³	919.421	24,38	919.421	21,47
IDInvest Partners ³	1.303.833	34,57	1.303.833	30,45
BIOAM Gestion ³	753.956	19,99	753.956	17,61
Gérald Wagner ⁴	0	0	12.000	0,28
Benoit Adelus ⁵	0	0	10.000	0,23
TOTAL⁶	2.979.826	79	3.316.826	77,44

1 En ce inclus les 2001 actions qui seront acquises par Bernard Courtieu immédiatement après l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris par l'un des fonds gérés par Avenir Finance Gestion et, dans la colonne « capital totalement dilué », les actions susceptibles d'être souscrites sur exercice des 100.000 BSPCE attribués à Bernard Courtieu par l'assemblée générale du 10 septembre 2008 et des 150.000 BSPCE qui lui ont été attribués par le conseil d'administration du 23 avril 2010 sur délégation de l'assemblée générale extraordinaire du même jour.

2 En ce inclus les 615 actions qui seront acquises par Patrick Court immédiatement après l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris par l'un des fonds gérés par Avenir Finance Gestion et, dans la colonne « capital totalement dilué », les actions susceptibles d'être souscrites sur exercice des 40.000 BSPCE attribués à Patrick Court par l'assemblée générale du 10 septembre 2008 et des 25.000 BSPCE qui lui ont été attribués par le conseil d'administration du 23 avril 2010 sur délégation de l'assemblée générale extraordinaire du même jour.

3 Les actions sont détenues par des fonds gérés par CDC Innovation, IDInvest Partners ou BIOAM Gestion selon le cas.

4 En ce inclus dans la colonne « capital totalement dilué » les actions susceptibles d'être souscrites sur exercice des 7.000 BSA attribués à Gérald Wagner par l'assemblée générale du 10 septembre 2008 et des 5.000 BSA qui lui ont été attribués par le conseil d'administration du 23 avril 2010 sur délégation de l'assemblée générale extraordinaire du même jour.

5 En ce inclus dans la colonne « capital totalement dilué » les actions susceptibles d'être souscrites sur exercice des 10.000 BSA et des 150.000 BSPCE qui lui ont été attribués par le conseil d'administration du 23 avril 2010 sur délégation de l'assemblée générale extraordinaire du même jour.

6 Pour un total d'actions composant le capital social de 3.771.471 et, sur une base pleinement diluée, de 4.282.571.

17.2.2 Options de souscription ou d'achat d'actions ou titres donnant accès au capital consentis aux mandataires sociaux de la Société

Les termes et conditions des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise et bons de souscription d'actions détenus par les mandataires sociaux de la Société sont décrits à la section 21.1.5 intitulée « Autres titres donnant accès au capital ».

17.3 Intéressement et participation du personnel

17.3.1 Contrats d'intéressement et de participation

Néant.

17.3.2 Options de souscription ou d'achat d'actions ou titres donnant accès à terme au capital consentis aux salariés de la Société non mandataires sociaux

A la date du présent document, il a été attribué à 17 salariés non mandataires sociaux de la Société, 51.000 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise par l'assemblée générale des actionnaires du 10 septembre 2008 et 36.000 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises à deux salariés non mandataires sociaux de la Société par le conseil d'administration du 23 avril 2010 sur délégation de l'assemblée générale extraordinaire du même jour.

Les termes et conditions de ces titres donnant accès au capital sont décrits à la section 21.1.5 intitulée « Autres titres donnant accès au capital ».

Chapitre 18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 Répartition actuelle du capital social et des droits de vote

A la date du présent Document de Présentation et à l'issue du Placement Privé, le capital de la Société s'élève à 3.771.471 euros divisé en 3.771.471 actions d'une valeur nominale de 1 euro chacune et sa répartition en actions et en droits de vote est décrite dans le tableau ci-dessous.

Actionnaires	Capital non dilué		Capital pleinement dilué	
	Nombre d'actions	% du capital*	Nombre d'actions	% du capital*
Fondateurs personnes physiques	40 000	1,06	63 500	1,48
Fonds et sociétés gérés par IDInvest Partners	1 303 833	34,57	1 303 833	30,45
Fonds gérés par CDC Innovation	919 421	24,38	919 421	21,47
Fonds gérés par BIOAM Gestion	753 956	19,99	753 956	17,61
DSM Venturing	270 348	7,17	270 348	6,31
Autres investisseurs**	480 067	12,73	480 067	11,21
Total Investisseurs	3 727 625	98,84	3 727 625	87,04
Mandataires sociaux et management	3 846***	0,10	467 446	10,92
Salariés	0	0	24 000	0,56
TOTAL	3 771 471	100	4 282 571	100

* En l'absence d'actions auto-détenues et de droit de vote double, les droits de vote correspondent en nombre et en pourcentage à ceux des actions.

** détenant individuellement moins de 3% du capital

*** en ce inclus les 3.846 actions qui seront cédées à 4 membres de la direction immédiatement après l'admission des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris par l'un des fonds gérés par Avenir Finance Gestion.

18.2 Droits de vote des actionnaires

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité de capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix au moins.

18.3 Contrôle de la Société

A la date du présent Document de Présentation, tous les actionnaires de la Société représentant 100% du capital social sont parties à un pacte d'actionnaires en date du 7 octobre 2005 (voir paragraphe 19.5 ci-dessous). A compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris S.A., ledit pacte d'actionnaire sera résilié et, à la connaissance de la Société, il n'existera plus aucun actionnaire ou groupe d'actionnaires détenant directement ou indirectement ou de concert le contrôle de la Société, au sens des articles L. 233-3 et suivants du Code de commerce français.

La Société n'a pas mis en place de mesures en vue d'assurer que le contrôle de la Société ne soit exercé de manière abusive.

18.4 Pacte d'actionnaires

Le pacte d'actionnaires actuellement en vigueur, conclu entre les actionnaires de la Société le 7 octobre 2005 et modifié par avenants en date du 26 octobre 2006 et 2 juin 2009 sera résilié au jour de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris S.A. conformément aux stipulations d'un avenant de résiliation signé par toutes les parties au pacte le 23 avril 2010.

Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, d'autre accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle de la Société.

18.5 Engagement de conservation des actionnaires de la Société

Les actionnaires mentionnés dans le tableau ci-dessous se sont engagés envers Bryan Garnier & Co., jusqu'à l'expiration d'une période de 18 mois suivant la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, à ne pas offrir, céder ou transférer de toute autre manière, directement ou indirectement, un nombre dégressif dans le temps (100% les neufs premiers mois, 75% les 3 mois suivants puis 50% pendant les 6 mois restants) des actions de la Société qu'ils détiennent à la date des présentes, étant précisé que :

- sont exclues du champ d'application de cet engagement (i) les actions souscrites dans le cadre du Placement Privé ainsi que les actions acquises ou souscrites postérieurement à la première cotation des actions de la Société sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris, (ii) les transferts qui seraient réalisés (a) dans le cadre d'une offre publique portant sur les actions de la Société ou d'une fusion de la Société ou d'une opération au résultat de laquelle l'acquéreur viendrait à détenir le contrôle de la Société ou (b) au profit d'acquéreurs acceptant de reprendre cet engagement pour le restant de sa durée ; et
- les actionnaires concernés pourront à tout moment demander à Bryan Garnier & Co., qui acceptera ou non à son entière discrétion, à être relevés, en tout ou partie, de leur engagement de conservation.

Le tableau suivant indique le nombre d'actions sur lequel porte, pour chacun des actionnaires concernés, cet engagement de conservation.

Actionnaires	Nombre d'actions soumises à l'engagement de conservation*
Fonds gérés par BIOAM Gestion	634.907
Fonds gérés par CDC Innovation	800.373
Fonds et sociétés gérés par IDInvest Partners	946.687
DSM Venturing	270.348
Baytech Venture Capital	94.266
Fonds gérés par SGAM Alternative Investments	101.640
Fonds gérés par Avenir Finance Gestion**	73.255
FIST	6.000
Total	2.927.476

* Etant précisé que les nombres d'actions indiqués dans cette colonne décroîtront avec le temps ainsi qu'il est précisé dans le paragraphe ci-dessus.

** Etant en outre précisé que l'engagement de conservation d'Avenir Finance Gestion a fait l'objet d'un aménagement marginal pour tenir compte du fait que l'un des fonds gérés par Avenir Finance Gestion arrivera en fin de vie avant l'expiration de l'engagement de conservation.

Chapitre 19 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

19.1 Flux intra-groupe

A la date du présent Document de Présentation, il n'existe aucun flux entre IntegraGen SA et IntegraGen Inc., hormis les avances en compte courant d'associé octroyées par la maison mère à sa filiale. Au 31 décembre 2009, le montant total dudit compte courant d'associé s'élève à 1.638.157,01 euros en principal et 107.881,90 euros en intérêts.

Il est cependant prévu de mettre en place un contrat de services entre IntegraGen SA en qualité de "client" et IntegraGen Inc. en qualité de prestataire, pour tous les services fournis sur le territoire nord-américain de valorisation de la recherche d'IntegraGen SA et de communication auprès des interlocuteurs et partenaires potentiels (laboratoires, médecins, patients, chercheurs, experts, institutions réglementaires, relations presse, etc.), ainsi que pour la mise en place d'un conseil scientifique aux Etats-Unis et ce dès le début de la commercialisation du test autisme.

19.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au 31 décembre 2009

Aux actionnaires,

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

Conventions autorisées au cours de l'exercice

En application de l'article L.225-40 du Code de commerce, nous avons été avisé des conventions qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence de conventions, mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisées, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article R 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

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.

- **Convention conclue avec Monsieur Gérald WAGNER**
 - Objet : attribution d'une rémunération exceptionnelle
 - Montant des prestations facturées : 20.000 Euros HT
 - Administrateur concerné : M. Gérald WAGNER
 - Autorisation donnée par le Conseil d'Administration du 26 avril 2009

Fait à Evry, le 30 mars 2010

Max PEUVRIER
Commissaire aux comptes

19.3 Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au 31 décembre 2008

Mesdames, Messieurs,

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

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence de conventions, mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisées, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article R 227-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Absence d'avis de convention

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention conclue au cours de l'exercice et soumise aux dispositions de l'article L.225-38 du Code de commerce.

Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

Par ailleurs, en application du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution de la convention suivante, approuvée au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

- ***Contrat de consultant avec Madame VIONNET Nathalie***

- Montant des prestations facturées : 18.000 Euros HT
- Actionnaire concerné : Mme VIONNET Nathalie
- Autorisation donnée par le Conseil d'Administration du 18 Décembre 2003

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.

Fait à Evry, le 29 avril 2009

Max PEUVRIER

Commissaire aux comptes

19.4 Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées au 31 décembre 2007

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous devons vous présenter un rapport sur les conventions réglementées.

Conventions autorisées au cours de l'exercice

En application de l'article L 225-40 du Code de Commerce nous avons été avisés des conventions qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre Conseil d'Administration.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisées, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article R 227-31 du Code de Commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Nous avons effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

- ***Contrat de consultant avec Madame VIONNET Nathalie***
 - Montant des prestations facturées : 18.000 Euros
 - Actionnaire concerné : Mme VIONNET Nathalie
 - Autorisation donnée par le Conseil d'Administration du 18 Décembre 2003

Fait à Evry, le 18 Juin 2008

Max PEUVRIER

Commissaire aux comptes

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

20.1 Informations financières historiques des trois derniers exercices clos

20.1.1 Comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2009 de la Société

20.1.1.1 Bilan et compte de résultats

Actif (en euros)		Exercice			Exercice précédent Au : 31/12/2008
		Montant brut	Amort. ou Prov.	Montant net	
Capital souscrit non appelé					
<i>Immobilisations incorporelles</i>	Frais d'établissement Frais de développement Concessions, brevets et droits similaires Fonds commercial (1) Autres immobilisations incorporelles Immobilisations incorporelles en cours Avances et acomptes	96 352	96 352	0	5 455
	Total	96 352	96 352	0	5 455
<i>Immobilisations corporelles</i>	Terrains Constructions Inst. techniques, mat. out. industriels Autres immobilisations corporelles Immobilisations en cours Avances et acomptes	211 813 206 520	168 741 193 142	43 072 13 377	39 027 30 156
	Total	418 333	361 883	56 450	69 183
<i>Actif immobilisé</i>	Participations évaluées par équivalence Autres participations Créances rattachées à des participations Titres immob. de l'activité de portefeuille Autres titres immobilisés Prêts Autres immobilisations financières	32 571 1 746 038	32 571 1 746 038		
	Total	1 824 815	1 778 610	46 204	42 914
Total de l'actif immobilisé		2 339 501	2 236 846	102 655	117 553
<i>Stocks</i>	Matières premières, approvisionnements En cours de production de biens En cours de production de services Produits intermédiaires et finis Marchandises	351 069 14 550		351 069 14 550	198 254 18 000
	Total	365 619		365 619	216 254
	Avances et acomptes versés sur commandes				3 052
<i>Créances (3)</i>	Clients et comptes rattachés Autres créances Capital souscrit et appelé, non versé	1 282 033 789 861	226 237	1 055 796 789 861	1 071 381 1 041 819
	Total	2 071 895	226 237	1 845 658	2 113 201
<i>Actif circulant</i>	Valeurs mobilières de placement (dont actions propres :) Instruments de trésorerie Disponibilités	991 309 437 423		991 309 437 423	698 594 49 843
	Total	1 428 732		1 428 732	748 438
	Charges constatées d'avance	435 657		435 657	378 133
	Total de l'actif circulant et des charges constatées d'avance	4 301 905	226 237	4 075 667	3 459 080
	Frais d'émission d'emprunts à étaler Primes de remboursement des emprunts	8 917		8 917	208

<i>Ecarts de conversion actif</i>				
Total de l'actif	6 650 324	2 463 083	4 187 240	3 576 842
(1) Dont droit au bail				
Renvois :	(2) Dont part à moins d'un an (brut) des immobilisations financières		1 746 038	1 116 497
(3) Dont créances à plus d'un an (brut)				80 000
Clause de réserve de propriété	Immobilisations	Stocks		Créances clients

	Passif (en euros)		<i>Exercice</i>	<i>Exercice précédent</i>
<i>Capitaux propres</i>				
	Capital (dont versé : 2 971 322)		2 971 322	2 646 704
	Primes d'émission, de fusion, d'apport		24 851 253	22 643 850
	Ecarts de réévaluation			
	Ecarts d'équivalence			
	Réserves			
	Réserve légale			
	Réserves statutaires			
	Réserves réglementées			
	Autres réserves			
	Report à nouveau		-23 809 051	-20 783 022
	Résultats antérieurs en instance d'affectation		-2 733 667	-3 026 028
	Résultat de la période (bénéfice ou perte)			
	Situation nette avant répartition		1 279 856	1 481 503
	Subvention d'investissement			
	Provisions réglementées			
	Total		1 279 856	1 481 503
<i>Aut. fonds propres</i>				
	Titres participatifs			
	Avances conditionnées		366 194	366 194
	Total		366 194	366 194
<i>Provisions</i>				
	Provisions pour risques		8 917	33 208
	Provisions pour charges			
	Total		8 917	33 208
<i>Emprunts et dettes assimilées</i>				
	Emprunts obligataires convertibles			
	Autres emprunts obligataires			
	Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit (2)		131	230
	Emprunts et dettes financières divers (3)		90 000	
	Total		90 131	230
<i>Dettes</i>				
	Avances et acomptes reçus sur commandes (1)			
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés		641 060	368 977
	Dettes fiscales et sociales		663 936	550 807
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés			
	Autres dettes		209 772	266 798
	Instruments de trésorerie			
	Total		1 514 769	1 205 102
	Produits constatés d'avance		926 337	490 259
	Total des dettes et des produits constatés d'avance		2 531 238	1 695 592
	<i>Ecarts de conversion passif</i>		1 033	342
	Total du passif		4 187 240	3 576 842
	Crédit-bail immobilier			
	Crédit-bail mobilier			
	Effets portés à l'escompte et non échus			
	Dettes et produits constatés d'avance, sauf			
(1),	à plus d'un an		42 000	
	à moins d'un an		2 489 238	1 695 592
Renvois :	(2) dont concours bancaires courants et soldes créditeurs de banques			
	(3) dont emprunts participatifs			

(en euros)		France	Exportation	Total	Exercice précédent
Produits d'exploitation	Ventes de marchandise				
	Production { Biens vendue Services	33 496 2 552 840	226 748	33 496 2 779 589	170 545 2 089 315
	Chiffre d'affaires net	2 586 336	226 748	2 813 085	2 259 860
	Production stockée			-3 450	-93 576
	Production immobilisée				
	Produits nets partiels sur opérations à long terme				
	Subventions d'exploitation			72 266	497 725
	Reprises sur amortissements et provisions, transferts et charges			25 385	255 044
	Autres produits			7	142
	Total			2 907 294	2 919 196
Charges d'exploitation	Marchandises { Achats Variations de stocks				
	Matières premières et autres approvisionnements { Achats Variations de stocks			1 830 455 -152 814	1 445 179 42 873
	Autres achats et charges externes (3)			2 046 460	2 063 688
	Impôts, taxes et versements assimilés			96 945	65 901
	Salaires et traitements			1 153 352	1 267 216
	Charges sociales			507 317 47 727	547 841 47 315
	Dotations d'exploitation - sur immobilisations { amortissement provisions			146 237	
	- sur actif circulant			8 917	208
	- pour risques et charges			59 247	84 776
	Total			5 743 846	5 565 001
Résultat d'exploitation		A		-2 836 551	-2 645 804
Opér. Comm un	Bénéfice attribué ou perte transférée	B			
	Perte supportée ou bénéfice transféré	C			
Produits financiers	Produits financiers de participations (4)			74 522	40 869
	Produits financiers d'autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé (4)				
	Autres intérêts et produits assimilés (4)			17 388	21 528
	Reprises sur provisions et transferts de charges				312 024
	Différences positives de change			21 818	17 088
	Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement				
	Total			113 730	391 511
	Dotations financières aux amortissements et provisions			629 541	923 680
	Intérêts et charges assimilées (5)			6 248	519 671
	Différences négatives de change			47 672	33 906
Charges financières	Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement				
	Total			683 461	1 477 258
	Résultat financier	D		-569 731	-1 085 746
Résultat courant avant impôts ($\pm A \pm B - C \pm D$)		E		-3 406 283	-3 731 551

(en euros)		Total	Exercice précédent
Produits exceptionnels			
Produits exceptionnels	Produits exceptionnels sur opérations de gestion	12	4 874
	Produits exceptionnels sur opérations en capital	60 000	200 699
	Reprises sur provisions et transferts de charge	33 000	200 000
	Total	93 012	405 573
Charges exceptionnelles	Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	18 657	90
	Charges exceptionnelles sur opérations en capital	801	198 011
	Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions		33 000
	Total	19 459	231 101
Résultat exceptionnel		F	73 553
Participation des salariés aux résultats		G	
Impôt sur les bénéfices		H	-599 063
Bénéfice ou perte ($\pm E \pm F - G - H$)			-2 733 667
Renvois			
(1) Dont	{ produits d'exploitation afférents à des exercices antérieurs incidence après impôt des corrections d'erreurs		
(2) Dont	{ produits d'exploitation afférents à des exercices antérieurs incidence après impôt des corrections d'erreurs		
(3) Y compris	- redevances de crédit-bail mobilier - redevances de crédit-bail immobilier	122 867	104 391
(4) Dont produits concernant les entités liées		6 914	5 732
(5) Dont intérêts concernant les entités liées			

20.1.1.2 Annexes aux Comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2009 de la Société

1. Faits majeurs

1.1 Évènements principaux de l'exercice

Mise à part l'augmentation de capital en date du 10 juin 2009, il n'y a pas eu d'évènement significatif sur l'exercice 2009.

1.2 Principes, règles et méthodes comptables

Les comptes annuels ont été établis et présentés selon la réglementation française en vigueur résultant des arrêtés du Comité de la Réglementation Comptable (CRC).

Les frais de recherche et développement ne sont pas activés.

2. Informations relatives au bilan

2.1 Actif

2.1.1 Tableau des immobilisations

Tableau 2054, voir Annexe 1.

2.1.2 Tableau des amortissements

Tableau 2055, voir Annexe 2.

Types d'immobilisations	Mode	Durée
Matériel et outillage	Dégressif	4 ans
Installations générales	Linéaire	8 ans
Matériel de bureau	Dégressif / linéaire	3 ans
Mobilier de bureau	Linéaire	5 ans

2.1.3 Immobilisations incorporelles

2.1.3.1 Frais de recherche et de développement

Ces frais ne sont pas portés à l'actif.

2.1.4 Immobilisations corporelles

2.1.4.1 Crédit-bail

(en euros)	Terrains	Constructions	Installations matériels/outillages	Autres	Total
Valeur d'origine			446 251		446 251
Amortissements :					
• Cumuls exercices antérieurs			167 661		167 661
• Dotation de l'exercice			92 746		92 746
Total			260 407		260 407
Redevances payées :					
• Cumuls exercices antérieurs			233 772		233 772
• Pendant l'exercice 2009			122 868		122 868
Total			356 639		356 639
Redevances restant à payer :					
• A 1 an au plus			72 553		72 553
• A plus d'1 an et 5 ans au plus			54 415		54 415
• A plus de 5 ans					0
Total			126 968		126 968
Valeur résiduelle :					
• A 1 an au plus					0
• A plus d'1 an et 5 ans au plus			2 007		2 007
• A plus de 5 ans					0
Total			2 007		2 007
Montant pris en charge dans l'exercice			122 868		122 868

2.1.5 Immobilisations financières

2.1.5.1 Titres de filiales et participations

- Liste des filiales et participations

Les informations relatives à la filiale Allemande en cours de liquidation ne sont pas renseignées.

Société	Capitaux propres	% capital détenu	Valeur comptable nette des titres détenus	CA HT du dernier exercice clos	Résultat net du dernier exercice clos	Dividendes encaissés au cours de l'exercice
Filiales 100% IntegraGen Inc	- 2 258 k\$	100	0,00	0,00	- 702 k\$	0,00

2.1.5.2 Créances immobilisées

- Créances rattachées à des participations (hors intérêts de l'exercice)

IntegraGen GmbH : A fin 2009, il n'y a plus aucune créance sur la filiale Allemande. La totalité a fait l'objet d'un abandon de créance avec clause de retour à meilleure fortune. La filiale Allemande est actuellement en cours de liquidation.

IntegraGen Inc : A fin 2009, la créance présente un montant de 1 671 516.06 €. La totalité a été provisionnée. Les capitaux propres sont négatifs à hauteur de ce montant. De plus, l'activité de la filiale n'a pas encore débuté et à ce titre le risque pourrait porter sur le total de la créance.

- Postes du bilan relatifs aux filiales et participations

(en euros)	Montant concernant les entreprises	
	Liées	avec lesquelles la Société a un lien de participation
Participation IntegraGen GmbH	25 000,00	
Participation IntegraGen Inc	7 571,74	
Créance IntegraGen Inc	1 671 516,06	
Intérêts courus IntegraGen Inc	74 522,89	

La totalité de ces sommes est provisionnée.

- Créances, Classement par échéance

Tableau 2057 – voir Annexe 3

2.1.6 Stocks

2.1.6.1 Etat des stocks

Catégorie de stocks (en euros)	Valeur brute	Dépréciation	Valeur nette
Matières consommables	351 069,39		351 069,39
Produits finis	14 550,00		14 550,00
En-cours			
Total	365 619,39		365 619,39

2.1.6.2 Stocks de produits achetés

Les stocks de matières premières sont évalués selon la méthode FIFO.

2.1.6.3 Stocks de produits fabriqués

Les stocks de produits finis sont évalués au coût de production incluant les consommables, la main d'œuvre et des coûts de recherche.

2.1.7 Crédit

2.1.7.1 Classement par échéance

Tableau 2057 – voir Annexe 3.

Toutes les créances de l'actif circulant sont exigibles à un an au plus sauf les postes suivants :

Rubriques (en euros)	Total
Dépôts	46 205

2.1.8 Comptes de régularisation

2.1.8.1 Charges constatées d'avance

(en euros)	
Locations immobilières	64 508
Crédit bail	6 046
Locations Mobilières	19 881
Maintenances	4 262
Assurances	49 805
Consommables facturés non livrés	4 152
Contrat prestation de service	6 754
Garantie Oseo	1 467
Redevances licences	6 228
Divers	1 093
Entretien biens mobiliers	261
Prestations facturées non réalisées	40 000
Matières non livrées	231 200
TOTAL	435 657

2.1.9 Valeurs mobilières de placements

Aucune plus value latente n'est à prendre en compte au 31/12/2009, les Sicav ayant fait l'objet d'un acheté/vendu à cette date.

2.2 Passif

2.2.1 Tableau de variation des capitaux propres

(en euros)	2008 après résultat	+	-	2009 avant résultat
Capital	2 646 704	324 618		2 971 322
Primes	22 643 850	2 207 403		24 851 253
Report à nouveau	-20 783 022		3 026 028	-23 809 050
Résultat	-3 026 028	3 026 028		0.00
Total	1 481 504	5 558 049	3 026 028	4 013 525

2.2.2 Capital

2.2.2.1 Mouvements de l'exercice

Le capital est composé de 2 971 322 actions de 1 euro de valeur nominale. Au cours de l'exercice, il y a eu les changements suivants :

(en euros)	Nombre d'actions	Valeur
Position début de l'exercice	2 646 704	2 646 704
Augmentation de capital du 10 juin 2009	324 618	324 618
Position fin de l'exercice	2 971 322	2 971 322

2.2.3 Autres capitaux propres : Bons de Souscription d'Actions (BSA) et Bons de Souscription de Parts de Créateurs d'Entreprise (BSPCE)

Les bons de souscription d'action et les bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises toujours valables au 31/12/2009 sont repris dans le tableau ci-dessous :

Plans (en vigueur) (en euros)	Emis	Souscrits
Année 2006		
BSA	1 600	1 600
BSPCE	18 500	18 500
Année 2007		
BSA		
BSPCE	5 000	5 000
Année 2008		
BSA	10 000	10 000
BSPCE	266 000	266 000
Total BSA	11 600	11 600
Total BSPCE	289 500	289 500

2.2.4 Provision pour risques et charges

2.2.4.1 Tableau des provisions pour risques et charges

(en euros)	Montant au début de l'exercice	Constitution par fonds propres	Dotations de l'exercice	Reprises utilisées	Reprises non utilisées	Reprises par fonds propres	Montant à la fin de l'exercice
Provisions pour risques	33 000			16 000	17 000		0

Fin 2008, une provision de 33 000 € avait été constatée pour couvrir le risque lié à un litige Prud'homal. Finalement, 16 000 € ont été versés. La provision a été reprise en 2009.

2.2.5 Dettes financières

2.2.5.1 Classement par échéance

Tableau 2057 – voir Annexe 3.

Rubriques (en euros)	Total	à 1 an au plus	entre 1 et 5 ans	plus de 5 ans
Avance conditionnée Genhomme	366 194	366 194		
Avance Gip Genopole	90 000	48 000	42 000	

2.2.6 Autres dettes

Charges à payer (en euros)	Montant
Congés payés charges incluses	109 920
Charges sociales	94 013
Personnel, salaires à verser charges incluses	157 150
Charges fiscales (Organic, Formation, Apprentissage, TVTS)	36 765
TVA	266 089
Subventions à rembourser	208 348
Notes de frais	938
Clients créateurs	486
Total	873 709

2.2.7 Comptes de régularisation

2.2.7.1 Composition des produits constatés d'avance

Les produits constatés d'avance pour un montant de 926 337 € concernent :

2 subventions pour lesquelles la société a perçu des montants supérieurs par rapport à l'avancée de la société sur ces projets pour 263 792 €,

Des prestations facturées aux clients et non encore réalisées au 31 décembre 2009 pour un montant de 662 545€.

3. Informations relatives au compte de résultat

3.1 Ventilation du chiffre d'affaires par secteur d'activité

(en euros)	Montant
Produits finis	33 496
Prestations de services	2 779 589
Total	2 813 085

3.2 Allègement de la dette future d'impôt

Compte tenu de l'importance des frais de recherche engagés, la société a opté en faveur du Crédit Impôt Recherche.

Le montant du crédit d'impôt pour l'exercice 2009 est de 599 063 €

De plus la société dispose, après prise en compte du résultat 2009, de 29 756 618 € de déficits reportables.

4. Autres informations

4.1 Engagements reçus

4.1.1 Clause de retour à meilleure fortune

La société consent en faveur de sa filiale Allemande plusieurs abandons de créance avec clause de retour à meilleure fortune :

- 1 290 000 € en date d'effet au 31/12/2006,
- 593 970.76 € en date d'effet au 31/01/2007,
- 519 534.64 € en date d'effet au 30/09/2008

Chaque année, les abandons de créances ont été comptabilisés en charges financières. La filiale étant en liquidation, il n'y a aucune chance que la clause de retour à meilleure fortune s'applique.

4.2 Engagements donnés

4.2.1 Clause de retour à meilleure fortune

L'organisme Oséo Ile de France a fait un constat d'échec commercial pour le programme « Développement de la plate-forme GenHIP, notamment pour la recherche des gènes impliqués dans l'obésité ». En conséquence, sur les 300 000 € versés, 158 000 € font l'objet d'un abandon de créance. Cet abandon, décidé par la Commission Régionale d'Attribution des Aides à l'Innovation qui s'est tenue le 30/10/2008, est assorti d'une clause de retour à meilleure fortune valable neuf années à compter de la signature de l'avenant, soit à compter du 12/12/2008.

4.3 Engagements financiers

4.3.1 Nantissements

Il n'y a plus aucun nantissement en cours.

4.3.2 Autres engagements

La SEM Genopole, bailleur de la société, a engagé des travaux pour l'aménagement des locaux. En contrepartie, la société doit payer chaque trimestre un « surloyer ». L'engagement porte jusqu'au 31 décembre 2013. Au 31/12/2009, l'engagement est de 250 163.88 € réparti de la façon suivante :

(en euros)	Tranche 1	Tranche 2
2010		62 540.97
2011		62 540.97
2012		62 540.97
2013		62 540.97
Total		250 163.88

4.4 Engagements pris en matière de retraite

Le montant, des droits qui seraient acquis par les salariés au titre de l'indemnité de départ à la retraite, en tenant compte d'une probabilité de présence dans l'entreprise à l'âge de la retraite n'est pas significatif.

4.5 Droits individuels à la formation

Droits individuels à la formation	Volume d'heures de formation
Cumul des droits acquis par les salariés au cours de l'exercice	362
Cumul n'ayant pas fait l'objet d'une demande des salariés	1 876

4.6 Effectif moyen

	Personnel salarié
Cadres (y compris PDG)	13
Agents de maîtrise et Techniciens	8
Total	21

4.7 Honoraires des commissaires aux comptes

Les Honoraires inscrits au le compte de résultat relatifs au commissaire aux comptes sont les suivants :

<i>(en euros)</i>	
Honoraires facturés au titre de la mission de contrôle légal des comptes	14 810
Honoraires facturés au titre des conseils et prestations de services entrant dans les diligences directement liées à la mission de contrôle légal	3 540
Honoraires totaux	18 350

20.1.2 Comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2008 de la Société

20.1.2.1 Bilan et compte de résultats

Actif (en euros)		Exercice			Exercice précédent
		Montant brut	Amort. ou Prov.	Montant net	Au : 31/12/2007
Capital souscrit non appelé					
Immobilisations incorporelles	<i>Frais d'établissement Frais de développement Concessions, brevets et droits similaires Fonds commercial (1) Autres immobilisations incorporelles Immobilisations incorporelles en cours Avances et acomptes</i>	96 352	90 897	5 455	14 418
	Total	96 352	90 897	5 455	14 418
Immobilisations corporelles	<i>Terrains Constructions Inst. techniques, mat. out. industriels Autres immobilisations corporelles Immobilisations en cours Avances et acomptes</i>	187 453 203 720	148 425 173 563	39 027 30 156	50 560 32 761
	Total	391 173	321 989	69 183	83 322
Immobilisations financiers (2)	<i>Participations évaluées par équivalence Autres participations Créances rattachées à des participations Titres immob. de l'activité de portefeuille Autres titres immobilisés Prêts Autres immobilisations financières</i>	32 571 1 116 497 42 914	32 571 1 116 497 42 914		
	Total	1 191 983	1 149 069	42 914	40 168
Total de l'actif immobilisé		1 679 509	1 561 956	117 553	145 791
Stocks	<i>Matières premières, approvisionnements En cours de production de biens En cours de production de services Produits intermédiaires et finis Marchandises</i>	198 254 18 000 216 254		198 254 18 000 216 254	241 127 10 626 100 950 352 703
	Total	216 254		216 254	352 703
<i>Avances et acomptes versés sur commandes</i>		3 052		3 052	
Créances (3)	<i>Clients et comptes rattachés Autres créances Capital souscrit et appelé, non versé</i>	1 151 381 1 041 819 2 193 201	80 000 80 000	1 071 381 1 041 819 2 113 201	594 008 713 741 1 307 750
Divers	<i>Valeurs mobilières de placement (dont actions propres) Instruments de trésorerie Disponibilités</i>	698 594 49 843 748 438		698 594 49 843 748 438	1 277 069 67 239 1 344 308
<i>Charges constatées d'avance</i>		378 133		378 133	277 784
Total de l'actif circulant et des charges constatées d'avance		3 539 080	80 000	3 459 080	3 282 547
<i>Frais d'émission d'emprunts à étaler Primes de remboursement des emprunts Ecart de conversion actif</i>				208	208
Total de l'actif		5 218 798	1 641 956	3 576 842	3 428 340
<i>(1) Dont droit au bail Renvois : (2) Dont part à moins d'un an (brut) des immobilisations financières (3) Dont créances à plus d'un an (brut)</i>				1 116 497 80 000	510 762 178 473

<i>Clause de réserve de propriété</i>	<i>Immobilisations</i>	<i>Stocks</i>	<i>Créances clients</i>	
<i>Passif (en euros)</i>			<i>Exercice</i>	<i>Exercice précédent</i>
<i>Capital (dont versé : 2 646 704)</i>			2 646 704	619 250
<i>Primes d'émission, de fusion, d'apport</i>			22 643 850	21 162 249
<i>Ecart de réévaluation</i>				
<i>Ecart d'équivalence</i>				
<i>Réserves</i>				
<i>Réserve légale</i>				
<i>Réserves statutaires</i>				
<i>Réserves réglementées</i>				
<i>Autres réserves</i>				
<i>Report à nouveau</i>			-20 783 022	-16 770 608
<i>Résultats antérieurs en instance d'affectation</i>				
<i>Résultat de la période (bénéfice ou perte)</i>			-3 026 028	-4 012 413
<i>Situation nette avant répartition</i>			1 481 503	998 477
<i>Subvention d'investissement</i>				
<i>Provisions réglementées</i>				
<i>Total</i>			1 481 503	998 477
<i>Aut. fonds propres</i>				
<i>Titres participatifs</i>			366 194	707 291
<i>Avances conditionnées</i>				
<i>Total</i>			366 194	707 291
<i>Provision s</i>				
<i>Provisions pour risques</i>			33 208	200 001
<i>Provisions pour charges</i>				
<i>Total</i>			33 208	200 001
<i>Dettes</i>				
<i>Emprunts et dettes assimilées</i>				
<i>Emprunts obligataires convertibles</i>				
<i>Autres emprunts obligataires</i>				
<i>Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit (2)</i>			230	169
<i>Emprunts et dettes financières divers (3)</i>				
<i>Total</i>			230	169
<i>Avances et acomptes reçus sur commandes (1)</i>				
<i>Dettes fournisseurs et comptes rattachés</i>			409 181	368 977
<i>Dettes fiscales et sociales</i>			529 122	550 807
<i>Dettes sur immobilisations et comptes rattachés</i>				
<i>Autres dettes</i>			266 798	649
<i>Instruments de trésorerie</i>				
<i>Total</i>			1 205 102	920 434
<i>Produits constatés d'avance</i>			490 259	600 576
<i>Total des dettes et des produits constatés d'avance</i>			1 695 592	1 521 180
<i>Ecart de conversion passif</i>			342	1 389
<i>Total du passif</i>			3 576 842	3 428 340
<i>Crédit-bail immobilier</i>				
<i>Crédit-bail mobilier</i>				
<i>Effets portés à l'escompte et non échus</i>				
<i>Dettes et produits constatés d'avance, sauf (1), à plus d'un an</i>				
<i>à moins d'un an</i>			1 695 592	1 521 180
<i>Renvois :(2) dont concours bancaires courants et soldes créditeurs de banques</i>				
<i>(3) dont emprunts participatifs</i>				

(en euros)		France	Exportation	Total	Exercice précédent
Produits d'exploitation	Ventes de marchandise				
	Production { Biens vendue Services	170 545 1 986 995	102 320	170 545 2 089 315	725 561 1 162 676
	Chiffre d'affaires net	2 157 540	102 320	2 259 860	1 888 237
	Production stockée			-93 576	89 676
	Production immobilisée				
	Produits nets partiels sur opérations à long terme				
	Subventions d'exploitation			497 725	194 641
	Reprises sur amortissements et provisions, transferts et charges			255 044	386 786
	Autres produits			142	10
			Total	2 919 196	2 559 351
Charges d'exploitation	Marchandise { Achats s Variations de stocks				
	Matières premières et autres approvisionnements { Achats Variations de stocks			1 445 179 42 873	1 132 680 199 831
	Autres achats et charges externes (3)			2 063 688	1 996 059
	Impôts, taxes et versements assimilés			65 901	54 991
	Salaires et traitements			1 267 216	1 588 221
	Charges sociales			547 841	424 117
	Dotations d'exploitation - sur immobilisations { amortissement provisions			47 315	62 975
	- sur actif circulant				92 544
	- pour risques et charges			208	1
	Autres charges			84 776	62 144
			Total	5 565 001	5 613 568
Résultat d'exploitation		A		-2 645 804	-3 054 216
Opér. commun	Bénéfice attribué ou perte transférée	B			
	Perte supportée ou bénéfice transféré	C			
	Produits financiers de participations (4)			40 869	14 035
	Produits financiers d'autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé (4)				
	Autres intérêts et produits assimilés (4)			21 528	87 662
	Reprises sur provisions et transferts de charges			312 024	
	Définitions positives de change			17 088	19 940
	Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement				
		Total		391 511	121 638
	Dotations financières aux amortissements et provisions			923 680	462 413
Charges financières	Intérêts et charges assimilées (5)			519 671	594 015
	Définitions négatives de change			33 906	6 154
	Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement				
		Total		1 477 258	1 062 584
	Résultat financier	D		-1 085 746	-940 946
Résultat courant avant impôts ($\pm A \pm B - C \pm D$)		E		-3 731 551	-3 995 162

(en euros)		Total	Exercice précédent
Produits exceptionnels			
Produits exceptionnels	Produits exceptionnels sur opérations de gestion	4 874	4 434
	Produits exceptionnels sur opérations en capital	200 699	
	Reprises sur provisions et transferts de charge	200 000	
	Total	405 573	4 434
Charges exceptionnelles	Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	90	
	Charges exceptionnelles sur opérations en capital	198 011	
	Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	33 000	200 027
	Total	231 101	200 027
Résultat exceptionnel		F	-195 593
Participation des salariés aux résultats		G	
Impôt sur les bénéfices		H	-531 051 -178 343
Bénéfice ou perte ($\pm E \pm F - G - H$)		-3 026 028	-4 012 413
Renvois			
(1) Dont {	produits d'exploitation afférents à des exercices antérieurs incidence après impôt des corrections d'erreurs		
(2) Dont {	produits d'exploitation afférents à des exercices antérieurs incidence après impôt des corrections d'erreurs		
(3) Y compris	- redevances de crédit-bail mobilier - redevances de crédit-bail immobilier	104 391 5 732	184 538 5 732
(4) Dont produits concernant les entités liées			
(5) Dont intérêts concernant les entités liées			

*20.1.2.2 Annexes aux Comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre
2008 de la Société*

Faits majeurs

Evènements principaux de l'exercice

Les faits significatifs survenus au cours de l'exercice sont les suivants :

La société consent, en faveur de sa filiale Allemande, un abandon de créance avec clause de retour à meilleure fortune de 519 534,64 € en date d'effet du 30/09/2008.

La filiale Allemande est mise en liquidation à compter du 29 octobre 2008.

Litige Arraygenomics :

Le litige avec la société Arraygenomics, datant de 2006, s'est conclu en 2009 par la signature d'une transaction. Cet évènement, survenu entre la date de clôture et la date d'arrêté des comptes, est pris en compte dans les états financiers au 31/12/2008. L'impact sur les comptes est un profit de 180 000 € puisque la totalité de la créance avait fait l'objet d'une provision en 2006. L'accord signé pour un montant de 180 000 € HT génère donc un profit pour IntegraGen.

Principes, règles et méthodes comptables

Les comptes annuels ont été établis et présentés selon la réglementation française en vigueur résultant des arrêtés du Comité de la Réglementation Comptable (CRC).

Les frais de recherche et développement ne sont pas activés.

1. Informations relatives au bilan

1.1 Actif

1.1.1 Tableau des immobilisations

Tableau 2054, voir Annexe 1.

1.1.2 Tableau des amortissements

Tableau 2055, voir Annexe 2.

Types d'immobilisations	Mode	Durée
Matériel et outillage	Dégressif	4 ans
Installations générales	Linéaire	8 ans
Matériel de bureau	Dégressif / linéaire	3 ans
Mobilier de bureau	Linéaire	5 ans

1.1.3 Immobilisations incorporelles

1.1.3.1 Frais de recherche et de développement

Ces frais ne sont pas portés à l'actif.

1.1.4 Immobilisations corporelles

1.1.4.1 Crédit-bail

(en euros)	Terrains	Constructions	Installations matériels/ outillages	Autres	Total
Valeur d'origine			446 251		446 251
Amortissements :					
• Cumuls exercices antérieurs			109 220		109 220
• Dotation de l'exercice			58 441		58 441
Total			167 661		167 661
Redevances payées :					
• Cumuls exercices antérieurs			129 380		129 380
• Pendant l'exercice 2008			104 392		104 392
Total			233 772		233 772
Redevances restant à payer :					
• A 1 an au plus			115 680		115 680
• A plus d'1 an et 5 ans au plus			126 968		126 968
• A plus de 5 ans					0
Total			242 648		242 648
Valeur résiduelle :					
• A 1 an au plus			2 456		2 456
• A plus d'1 an et 5 ans au plus			2 007		2 007
• A plus de 5 ans					0
Total			4 463		4 463
Montant pris en charge dans l'exercice			104 392		104 392

1.1.5 Immobilisations financières

1.1.5.1 Titres de filiales et participations

- Liste des filiales et participations

	Capitaux propres	% capital détenu	Valeur comptable nette des titres détenus	CA HT du dernier exercice clos	Résultat net du dernier exercice clos	Dividendes encaissés au cours de l'exercice
Filiales 100% IntegraGen GmbH	15 k€	100	0.00	36 k€	-98 k€	0.00
Filiales 100% IntegraGen Inc	- 1 555 k\$	100	0.00	0.00	- 1 387 k\$	0.00

1.1.5.2 Créances immobilisées

- Créances rattachées à des participations (hors intérêts de l'exercice)

IntegraGen GmbH : A fin 2008, il n'y a plus aucune créance sur la filiale Allemande. La totalité a fait l'objet d'un abandon de créance avec clause de retour à meilleure fortune.

IntegraGen Inc : A fin 2008, la créance présente un montant de 1 089 289,50 €. La totalité a été provisionnée. Les capitaux propres sont négatifs à hauteur de ce montant. De plus, l'activité de la filiale n'a pas encore débuté et à ce titre le risque pourrait porter sur le total de la créance.

- Postes du bilan relatifs aux filiales et participations

	Montant concernant les entreprises (en euros)	
	Liées	avec lesquelles la Société a un lien de participation
Participation IntegraGen GmbH	25 000,00	
Participation IntegraGen Inc	7 571,74	
Créance IntegraGen Inc	1 089 289,50	
Intérêts courus IntegraGen Inc	27 208,41	

- Créances, Classement par échéance

Tableau 2057 – voir Annexe 3

1.1.6 Stocks

1.1.6.1 Etat des stocks

Catégorie de stocks (en euros)	Valeur brute	Dépréciation	Valeur nette
Matières consommables	198 254,52		198 254,52
Produits finis	18 000,00		18 000,00
En-cours			
Total	216 254,52		216 254,52

1.1.6.2 Stocks de produits achetés

Les stocks de matières premières sont évalués selon la méthode FIFO.

1.1.6.3 Stocks de produits fabriqués

Les stocks de produits finis sont évalués au coût de production incluant les consommables, la main d'œuvre et des coûts de recherche.

1.1.7 Crédits

1.1.7.1 Classement par échéance

Tableau 2057 – voir Annexe 3.

Toutes les créances de l'actif circulant sont exigibles à un an au plus sauf les postes suivants :

Rubriques	Total (en euros)
Dépôts	42 914
Clients douteux	80 000

1.1.8 Comptes de régularisation

1.1.8.1 Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance ne sont composées que de charges ordinaires dont la répercussion sur le résultat est reportée à un exercice ultérieur. On a au 31/12/2008 :

(en euros)	
Locations immobilières	60 835
Crédit bail	14 189
Locations logiciels	871
Maintenances	3 717
Assurances	22 956
Divers	53
Redevances licences	3 285
Location véhicule	817
Entretien biens mobiliers	211
Prestations facturées non réalisées	40 000
Matières non livrées	231 200
	378 134

1.1.9 Valeurs mobilières de placements

Aucune plus value latente n'est à prendre en compte au 31/12/2008, les Sicav ayant fait l'objet d'un acheté/vendu à cette date.

1.2 Passif

1.2.1 Tableau de variation des capitaux propres

(en euros)	2007 après résultat	+	-	2008 avant résultat
Capital	619 250	2 027 454		2 646 704
Primes	21 162 250	1 481 601		22 643 851
Report à nouveau	- 16 770 608		4 012 413	-20 783 021
Résultat	- 4 012 413	4 012 413		0.00
Total	998 479	7 521 468	4 012 413	4 507 534

1.2.2 Capital

1.2.2.1 Mouvements de l'exercice

Le capital est composé de 2 646 704 actions de 1 euro de valeur nominale. Au cours de l'exercice, il y a eu les changements suivants :

	Nombre d'actions	Valeur (en euros)
Position début de l'exercice	619 250	619 250
Augmentation de capital du 29 avril 2008	1 949 475	1 949 475
Augmentation de capital du 30 octobre 2008	77 979	77 979
Position fin de l'exercice	2 646 704	2 646 704

1.2.3 Autres capitaux propres : Bons de Souscription d'Actions (BSA) et Bons de Souscription de Parts de Créateurs d'Entreprise (BSPCE)

Les bons de souscription d'action et les bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises toujours valables au 31/12/2008 sont repris dans le tableau ci-dessous :

Plans (en vigueur) (en euros)	Emis	Souscrits

Année 2006		
BSA	1 600	1 600
BSPCE	18 500	18 500
Année 2007		
BSA		
BSPCE	5 000	5 000
Année 2008		
BSA	100 000	50 000
BSPCE	300 000	266 000
Total BSA	101 600	51 600
Total BSPCE	323 500	289 500

1.2.4 Provision pour risques et charges

1.2.4.1 Tableau des provisions pour risques et charges

(en euros)	Montant au début de l'exercice	Constitution par fonds propres	Dotations de l'exercice	Reprises utilisées	Reprises non utilisées	Reprises par fonds propres	Montant à la fin de l'exercice
Provisions pour risques	200 000		33 000		200 000		33 000

Fin 2007, pour couvrir le risque éventuel lié à l'externalisation de l'activité en Allemagne, une provision de 200 000 € avait été constatée dans les comptes. Fiscalement, cette provision n'avait pas été déduite. En 2008, cette provision est reprise et non taxée. La filiale Allemande est en liquidation judiciaire.

Une nouvelle provision de 33 000 € est constatée pour couvrir le risque lié à un litige Prud'homal.

1.2.5 Dettes financières

1.2.5.1 Classement par échéance

Tableau 2057 – voir Annexe 3.

Rubriques (en euros)	Total	à 1 an au plus	entre 1 et 5 ans	plus de 5 ans
Avance conditionnée Genhomme	366 194		366 194	

1.2.6 Autres dettes

1.2.6.1 Charges à payer

Charges à payer (en euros)	Montant
Congés payés charges incluses	113 634
Charges sociales	93 435
Personnel, salaires à verser charges incluses	117 465
Charges fiscales (Organic, Formation, Apprentissage, TVTS)	40 517
TVA	164 069
Total	529 120

1.2.7 Comptes de régularisation

1.2.7.1 Composition des produits constatés d'avance

Les produits constatés d'avance pour un montant de 490 260 € concernent 4 subventions pour lesquelles la société a perçu des montants supérieurs par rapport à l'avancée de la société sur ces projets.

2. Informations relatives au compte de résultat

2.1 Ventilation du chiffre d'affaires par secteur d'activité

(en euros)	Montant
Produits finis	170 545
Prestations de services	2 089 315
Total	2 259 860

2.2 Allègement de la dette future d'impôt

Compte tenu de l'importance des frais de recherche engagés, la société a opté en faveur du Crédit Impôt Recherche.

Le tableau suivant récapitule la créance de la société liée au crédit impôt recherche sur le Trésor Public. Cette créance est restituée en 2009.

- 31/12/2005 98 473 €
- 31/12/2008 531 051 €

En 2008, la société a demandé et obtenu la restitution des crédits d'impôt recherche calculés pour les exercices 2004 et 2007, soit 278 963 € et 178 343 €.

De plus la société dispose, après prise en compte du résultat 2008, de 26 445 223 € de déficits reportables.

3. Autres informations

3.1 Engagements reçus

3.1.1 Clause de retour à meilleure fortune

La société consent en faveur de sa filiale Allemande plusieurs abandons de créance avec clause de retour à meilleure fortune :

- 1 290 000 € en date d'effet au 31/12/2006,
- 593 970,76 € en date d'effet au 31/01/2007,
- 519 534,64 € en date d'effet au 30/09/2008

Chaque année, les abandons de créances ont été comptabilisés en charges financières.

3.2 Engagements donnés

3.2.1 Clause de retour à meilleure fortune

L'organisme Oséo Ile de France a fait un constat d'échec commercial pour le programme « Développement de la plate-forme GenHIP, notamment pour la recherche des gènes impliqués dans l'obésité ». En conséquence, sur les 300 000 € versés, 158 000 € font l'objet d'un abandon de créance. Cet abandon, décidé par la Commission Régionale d'Attribution des Aides à l'Innovation qui s'est tenue le 30/10/2008, est assorti d'une

clause de retour à meilleure fortune valable neuf années à compter de la signature de l'avenant, soit à compter du 12/12/2008.

3.3 Engagements financiers

3.3.1 Nantissemens

Il n'y a plus aucun nantissement en cours.

3.3.2 Autres engagements

La SEM Genopole, bailleur de la société, a engagé des travaux pour l'aménagement des locaux.

En contrepartie, la société doit payer chaque trimestre un « surloyer ». L'engagement porte jusqu'au 31 décembre 2013. Au 31/12/2008, l'engagement est de 312 704,85 € réparti de la façon suivante :

(en euros)	Tranche 1	Tranche 2
2009		62 540,97
2010		62 540,97
2011		62 540,97
2012		62 540,97
2013		62 540,97
Total		312 704,85

3.4 Engagements pris en matière de retraite

Le montant, des droits qui seraient acquis par les salariés au titre de l'indemnité de départ à la retraite, en tenant compte d'une probabilité de présence dans l'entreprise à l'âge de la retraite, s'élève à 20 800 €.

Ce montant n'est pas comptabilisé en provisions pour risques et charges. Le taux d'actualisation retenu est de 4.20%.

3.5 Droits individuels à la formation

Droits individuels à la formation	Volume d'heures de formation
Cumul des droits acquis par les salariés au cours de l'exercice	370
Cumul n'ayant pas fait l'objet d'une demande des salariés	1 283

3.6 Effectif moyen

	Personnel salarié
Cadres	12
Agents de maîtrise et Techniciens	11
Total	23

20.1.3 Comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2007 de la Société

20.1.3.1 Bilan et compte de résultats

Actif (en euros)		Exercice			Exercice précédent
		Montant brut	Amort. ou Prov.	Montant net	Au : 31/12/2006
Capital souscrit non appelé					
<i>Frais d'établissement</i>					
<i>Frais de développement</i>					
<i>Concessions, brevets et droits similaires</i>					
<i>Fonds commercial (1)</i>		94 544	80 126	14 418	27 261
<i>Autres immobilisations incorporelles</i>					
<i>Immobilisations incorporelles en cours</i>					
<i>Avances et acomptes</i>		7 882		7 882	
Total		102 427	80 126	22 301	27 261
Immobilisations incorporelles					
<i>Terrains</i>					
<i>Constructions</i>					
<i>Inst. techniques, mat. out. industriels</i>		181 644	131 084	50 560	45 710
<i>Autres immobilisations corporelles</i>		189 978	157 216	32 761	49 711
<i>Immobilisations en cours</i>					
<i>Avances et acomptes</i>					
Total		371 623	288 301	83 322	95 422
Actif immobilisé					
<i>Immobilisations financiers (2)</i>					
<i>Participations évaluées par équivalence</i>					
<i>Autres participations</i>		32 571	32 571		7 571
<i>Créances rattachées à des participations</i>		504 842	504 842		541 959
<i>Titres immob. de l'activité de portefeuille</i>					
<i>Autres titres immobilisés</i>					
<i>Prêts</i>					
<i>Autres immobilisations financières</i>		40 168		40 168	40 168
Total		577 582	537 413	40 168	590 212
Total de l'actif immobilisé		1 051 632	905 841	145 791	712 897
Stocks					
<i>Matières premières, approvisionnements</i>		241 127		241 127	137 150
<i>En cours de production de biens</i>					
<i>En cours de production de services</i>		10 626		10 626	
<i>Produits intermédiaires et finis</i>		100 950		100 950	21 900
<i>Marchandises</i>					
Total		352 703		352 703	159 050
<i>Avances et acomptes versés sur commandes</i>					
Créances (3)					
<i>Clients et comptes rattachés</i>		908 945	314 936	594 008	196 944
<i>Autres créances</i>		713 741		713 741	1 210 407
<i>Capital souscrit et appelé, non versé</i>					
Total		1 622 686	314 936	1 307 750	1 407 351
Divers					
<i>Valeurs mobilières de placement</i>		1 277 069		1 277 069	4 300 520
<i>Instruments de trésorerie</i>					
<i>Disponibilités</i>		67 239		67 239	84 954
Total		1 344 308		1 344 308	4 385 475
<i>Charges constatées d'avance</i>		277 784		277 784	265 193
Total de l'actif circulant et des charges constatées d'avance		3 597 483	314 936	3 282 547	6 217 070
<i>Frais d'émission d'emprunts à étaler</i>					
<i>Primes de remboursement des emprunts</i>					
<i>Ecarts de conversion actif</i>		1		1	198
Total de l'actif		4 649 117	1 220 777	3 428 340	6 930 166
<i>(1) Dont droit au bail</i>					
<i>Renvois :</i>					
<i>(2) Dont part à moins d'un an (brut) des immobilisations financières</i>				510 762	591 959
<i>(3) Dont créances à plus d'un an (brut)</i>				178 473	643 416
Clause de réserve de propriété	<i>Immobilisations</i>		<i>Stocks</i>		<i>Créances clients</i>

	<i>Passif</i> (en euros)	<i>Exercice</i>	<i>Exercice précédent</i>
Capitaux propres	<i>Capital (dont versé : Primes d'émission, de fusion, d'apport Ecarts de réévaluation Ecarts d'équivalence Réserves Réserve légale Réserves statutaires Réserves réglementées Autres réserves Report à nouveau Résultats antérieurs en instance d'affectation Résultat de la période (bénéfice ou perte) Situation nette avant répartition Subvention d'investissement Provisions réglementées</i>	619 250) 21 162 249	619 250 21 162 249
	Total	998 477	5 010 891
	<i>Titres participatifs Avances conditionnées</i>	707 291	707 291
	Total	707 291	707 291
	<i>Provisions pour risques Provisions pour charges</i>	200 001	198
	Total	200 001	198
	<i>Emprunts et dettes assimilées Emprunts obligataires convertibles Autres emprunts obligataires Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit (2) Emprunts et dettes financières divers (3)</i>	169	225
	Total	169	225
	<i>Avances et acomptes reçus sur commandes (1)</i>		
	<i>Dettes fournisseurs et comptes rattachés Dettes fiscales et sociales Dettes sur immobilisations et comptes rattachés Autres dettes Instruments de trésorerie</i>	368 977 550 807 649	527 555 357 332 7 571 2 423
	Total	920 434	894 883
Dettes	<i>Produits constatés d'avance</i>	600 576	316 654
	Total des dettes et des produits constatés d'avance	1 521 180	1 211 762
	<i>Ecart de conversion passif</i>	1 389	22
	Total du passif	3 428 340	6 930 166
Renvois : (2) dont concours bancaires courants et soldes créditeurs de banques (3) dont emprunts participatifs	<i>Crédit-bail immobilier Crédit-bail mobilier Effets portés à l'escompte et non échus Dettes et produits constatés d'avance, sauf (1), à plus d'un an à moins d'un an</i>		
		1 521 180	1 211 762

	(en euros)	France	Exportation	Total	Exercice précédent
Produits d'exploitation	Ventes de marchandise				
	Production { Biens vendue Services	623 961 749 676	101 600 413 000	725 561 1 162 676	317 408 212 770
	Chiffre d'affaires net	1 373 637	514 600	1 888 237	530 178
	Production stockée			89 676	9 000
	Production immobilisée				
	Produits nets partiels sur opérations à long terme				
	Subventions d'exploitation			194 641	135
	Reprises sur amortissements et provisions, transferts et charges			386 786	90 221
	Autres produits			10	17 505
		Total		2 559 351	647 041
Charges d'exploitation	Marchandises { Achats Variations de stocks				
	Matières premières et autres approvisionnements {	Achats Variations de stocks	1 132 680 199 831	564 743 -161 484	
	Autres achats et charges externes (3)		1 996 059	2 641 832	
	Impôts, taxes et versements assimilés		54 991	79 869	
	Salaires et traitements		1 588 221	1 464 193	
	Charges sociales		424 117	358 738	
	Dotations d'exploitation - sur immobilisations {	amortissement provisions	62 975	71 425	
	- sur actif circulant		92 544	526 200	
	- pour risques et charges		1	198	
	Autres charges		62 144	39 865	
		Total	5 613 568	5 585 582	
Résultat d'exploitation		A	-3 054 216	-4 938 541	
Opér. commu :	Bénéfice attribué ou perte transférée	B			
	Perte supportée ou bénéfice transféré	C			
Produits financiers	Produits financiers de participations (4)		14 035	51 350	
	Produits financiers d'autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé (4)				
	Autres intérêts et produits assimilés (4)		87 662	141 132	
	Reprises sur provisions et transferts de charges			650 000	
	Différences positives de change		19 940	13 580	
	Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement				
		Total	121 638	856 063	
	Dotations financières aux amortissements et provisions		462 413		
	Intérêts et charges assimilées (5)		594 015	1 290 001	
	Différences négatives de change		6 154	3 520	
Charges financières	Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement				
		Total	1 062 584	1 293 522	
		Résultat financier	D	-940 946	-437 458
Résultat courant avant impôts ($\pm A \pm B - C \pm D$)		E	-3 995 162	-5 375 999	

(en euros)		Total	Exercice précédent
Produits exceptionnels	<i>Produits exceptionnels sur opérations de gestion</i>	4 434	4 715
	<i>Produits exceptionnels sur opérations en capital</i>		244 995
	<i>Reprises sur provisions et transferts de charge</i>		
Total		4 434	249 710
Charges exceptionnelles	<i>Charges exceptionnelles sur opérations de gestion</i>		27 607
	<i>Charges exceptionnelles sur opérations en capital</i>		252 770
	<i>Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions</i>	200 027	
Total		200 027	280 377
Résultat exceptionnel		F	-195 593
Participation des salariés aux résultats		G	
Impôt sur les bénéfices		H	-178 343
Bénéfice ou perte ($\pm E \pm F - G - H$)		-4 012 413	-5 193 215
Renvois			17 467
(1) Dont {	produits d'exploitation afférents à des exercices antérieurs incidence après impôt des corrections d'erreurs		
(2) Dont {	produits d'exploitation afférents à des exercices antérieurs incidence après impôt des corrections d'erreurs		
(3) Y compris	- redevances de crédit-bail mobilier - redevances de crédit-bail immobilier	184 538	262 090
(4) Dont produits concernant les entités liées		5 732	5 762
(5) Dont intérêts concernant les entités liées			

*20.1.3.2 Annexes aux Comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre
2007 de la Société*

1. Faits majeurs

1.1 Evènements principaux de l'exercice

Les faits significatifs survenus au cours de l'exercice sont les suivants :

La société consent, en faveur de sa filiale Allemande, un abandon de créance avec clause de retour à meilleure fortune de 593 970,76 € en date d'effet du 31/01/2007.

Litige Arraygenomics :

Rappel de l'année passée : Postérieurement à la clôture du 31/12/2005, un litige est apparu avec la société Arraygenomics, distributeur exclusif des puces à ADN fabriquées par IntegraGen, concernant d'éventuels problèmes de qualité des produits livrés. Des négociations sont en cours entre les deux parties ; si aucune solution n'est trouvée, un expert pourrait être nommé pour trancher ce litige. Au 31/12/2005, faute d'estimation précise, aucune provision n'a été constatée dans les comptes. Le montant en compte en fin d'exercice est de 231 630 € TTC.

En 2006, la créance a été enregistrée en créance douteuse à hauteur de 265 890,94 € TTC et une provision constatée à hauteur du montant hors taxe des factures. Au 31/12/2006, une expertise est en cours.

En 2007, la créance n'est toujours pas payée. Le 8 février 2008, la société met en demeure le client de payer les 265 890,94 € TTC car le rapport d'expertise conclu sans aucune réserve à la bonne qualité des produits fournis par IntegraGen.

1.2 Principes, règles et méthodes comptables

Les comptes annuels ont été établis et présentés selon la réglementation française en vigueur résultant des arrêtés du Comité de la Réglementation Comptable (CRC).

Les frais de recherche et développement ne sont pas activés.

2. Informations relatives au bilan

2.1 Actif

2.1.1 Tableau des immobilisations

Tableau 2054, voir Annexe 1.

2.1.2 Tableau des amortissements

Tableau 2055, voir Annexe 2.

Types d'immobilisations	Mode	Durée
Matériel et outillage	Dégressif	4 ans
Installations générales	Linéaire	8 ans
Matériel de bureau	Dégressif / linéaire	3 ans
Mobilier de bureau	Linéaire	5 ans

2.1.3 Immobilisations incorporelles

2.1.3.1 Frais de recherche et de développement

Ces frais ne sont pas portés à l'actif.

2.1.4 Immobilisations corporelles

2.1.4.1 Crédit-bail

(en euros)	Terrains	Constructions	Installations matériels outillages	Autres	Total
Valeur d'origine			919 633		919 633
Amortissements :					
• Cumuls exercices antérieurs			529 361		529 361
• Dotation de l'exercice			124 485		124 485
Total			653 846		653 846
Redevances payées :					
• Cumuls exercices antérieurs			667 549		667 549
• Pendant l'exercice 2007			184 538		184 538
Total			852 087		852 087
Redevances restant à payer :					
• A 1 an au plus			86 253		86 253
• A plus d'1 an et 5 ans au plus			43 127		43 127
• A plus de 5 ans					0
Total			129 380		129 380
Valeur résiduelle :					
• A 1 an au plus					0
• A plus d'1 an et 5 ans au plus			2 456		2 456
• A plus de 5 ans					0
Total			2 456		2 456
Montant pris en charge dans l'exercice			184 538		184 538

2.1.5 Immobilisations financières

2.1.5.1 Titres de filiales et participations

- Liste des filiales et participations

Société	Capitaux propres	% capital détenu	Valeur comptable nette des titres détenus	CA HT du dernier exercice clos	Résultat net du dernier exercice clos	Dividendes encaissés au cours de l'exercice
Filiales 100% IntegraGen GmbH	113 k€	100	0,00	425 k€	163 k€	0,00
Filiales 100% IntegraGen Inc	- 168 k\$	100	0,00	0,00	- 176 k\$	0,00

2.1.5.2 Crédances immobilisées

- Crédances rattachées à des participations (hors intérêts de l'exercice)

IntegraGen GmbH : A fin 2007, la créance présente un montant de 300 000 € et est provisionnée à 100%.

IntegraGen Inc : A fin 2007, la créance présente un montant de 192 817,58 €. La totalité a été provisionnée, bien que les capitaux propres ne soient pas négatifs à hauteur de ce montant. Cependant, l'activité de la filiale n'a pas encore débuté et à ce titre le risque pourrait porter sur le total de la créance.

- Postes du bilan relatifs aux filiales et participations

	Montant concernant les entreprises (en euros)	
	Liées	avec lesquelles la Société a un lien de participation
Participation IntegraGen GmbH	25 000,00	
Crédance IntegraGen GmbH	300 000,00	
Intérêts courus IntegraGen GmbH et IntegraGen Inc	12 024,57	
Participation IntegraGen Inc	7 571,74	
Crédance IntegraGen Inc	192 817,58	

- Crédances, Classement par échéance

Tableau 2057 – voir Annexe 3

2.1.6 Stocks

2.1.6.1 Etat des stocks

Catégorie de stocks (en euros)	Valeur brute	Dépréciation	Valeur nette
Matières consommables	241 127,67		241 127,67
Produits finis	100 950,00		100 950,00
En-cours	10 626,15		10 626,15
Total	352 703,82		352 703,82

2.1.6.2 Stocks de produits achetés

Les stocks de matières premières sont évalués selon la méthode FIFO.

2.1.6.3 Stocks de produits fabriqués

Les stocks de produits finis sont évalués au coût de production incluant les consommables, la main d'œuvre et des coûts de recherche.

2.1.7 Crédances

2.1.7.1 Classement par échéance

Tableau 2057 – voir Annexe 3.

Toutes les créances de l'actif circulant sont exigibles à un an au plus sauf les postes suivants :

Rubriques (en euros)	Total
----------------------	-------

Crédit impôt recherche	98 473
Dépôts	34 248
Clients douteux	80 000

2.1.8 Comptes de régularisation

2.1.8.1 Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance ne sont composées que de charges ordinaires dont la répercussion sur le résultat est reportée à un exercice ultérieur. On a au 31/12/2007 :

Locations immobilières (<i>en euros</i>)	42 552
Crédit bail	8 143
Locations logiciels	1 935
Maintenances	5 502
Assurances	23 427
Congrès	5 701
Documentation	629
Divers	3 282
Cotisations professionnelles	600
Redevances licences	3 107
Location véhicule	1 509
Entretien biens mobiliers	197
Matières non livrées	181 200
	277 784

2.1.9 Valeurs mobilières de placements

Les valeurs mobilières de placement sont évaluées à 1 277 417 52 € au 31 décembre 2007, soit une plus value latente de 348 € par rapport au montant en compte. Cette plus value latente a été réintégrée fiscalement.

2.2 Passif

2.2.1 Tableau de variation des capitaux propres

(<i>en euros</i>)	2006 après résultat	+	-	2007 avant résultat
Capital	619 250			619 250
Primes	21 162 250			21 162 250
Report à nouveau	- 11 577 393		5 193 215	- 16 770 608
Résultat	- 5 193 215	5 193 215		0.00
Total	5 010 892	5 193 215	5 193 215	5 010 892

2.2.2 Capital

2.2.2.1 Mouvements de l'exercice

Le capital est composé de 619 250 actions de 1 euro de valeur nominale. Il n'y a pas eu de changement au cours de l'exercice.

	Nombre d'actions	Valeur (<i>en euros</i>)
Position début de l'exercice	619 250	619 250
Position fin de l'exercice	619 250	619 250

2.2.3 Autres capitaux propres : Bons de Souscription d'Actions (BSA) et Bons de Souscription de Parts de Créateurs d'Entreprise (BSPCE)

2.2.3.1 *Bons de souscription d'action*

- Lors de l'AGM du 28 juin 2006, 6 000 BSA sont attribués à titre gratuit.

2.2.3.2 *Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise*

- Lors de l'AGM du 28 juin 2006, 61 275 BSPCE sont attribués à titre gratuit.

1 250 bons ne seront pas souscrits suite aux départs de 2 bénéficiaires.

- Lors de l'AGM du 29 juin 2007, 9 200 BSPCE sont attribués à titre gratuit.
- Lors de l'AGM du 30 novembre 2007, 20 000 BSPCE sont attribués à titre gratuit.

2.2.3.3 *Récapitulatif*

Plan (en vigueur)	Emis	Souscrits
BSA	6 000	6 000
BSPCE	89 225	89 225
	95 225	95 225

2.2.4 Capital

2.2.4.1 *Provisions pour risques*

Pour couvrir le risque éventuel lié à l'externalisation de l'activité en Allemagne, une provision de 200 000 € a été constatée dans les comptes. Fiscalement, cette provision n'a pas été déduite.

2.2.5 Dettes financières

2.2.5.1 *Classement par échéance*

Tableau 2057 – voir Annexe 3.

Rubriques (en euros)	Total	à 1 an au plus	entre 1 et 5 ans	plus de 5 ans
Avance conditionnée Anvar	158 000	50000	108 000	
Avance conditionnée Genhomme	549 291	183 097	366 194	

2.2.6 Autres dettes

2.2.6.1 *Charges à payer*

Charges à payer (en euros)	Montant
Congés payés charges incluses	122 476
Charges sociales	105 370
Personnel, salaires à verser charges incluses	167 392
Charges fiscales (Organic, Formation, Apprentissage, TVTS)	43 411
TVA	112 159

Total	550 808
-------	---------

2.2.7 Comptes de régularisation

2.2.7.1 Composition des produits constatés d'avance

Les produits constatés d'avance pour un montant de 600 577 € concernent :

- 4 subventions pour un montant total de 418 847 €
- Des facturations d'avance pour 181 730 €

3. Informations relatives au compte de résultat

3.1 Ventilation du chiffre d'affaires par secteur d'activité

(en euros)	Montant
Produits finis	725 561
Prestations de services	1 162 677
Total	1 888 238

3.2 Allègement de la dette future d'impôt

Compte tenu de l'importance des frais de recherche engagés, la société a opté en faveur du Crédit Impôt Recherche.

Le tableau suivant récapitule la créance de la société liée au crédit impôt recherche sur le trésor public. Cette créance est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû au titre des trois années suivant la naissance de la créance ou remboursable à l'issue de cette période.

- 31/12/2004 278 963 €
- 31/12/2005 98 473 €
- 31/12/2007 178 343 €

En 2007, la société demande la restitution des crédits d'impôt recherche calculés pour les exercices 2004 et 2007, soit 278 963 € et 178 343 €.

De plus la société dispose, après prise en compte du résultat 2007, de 22 661 373.13 € de déficits reportables.

4. Autres informations

4.1 Engagements reçus

4.1.1 Clause de retour à meilleure fortune

La société consent en faveur de sa filiale Allemande un abandon de créance avec clause de retour à meilleure fortune de 1 290 000 € en date d'effet du 31/12/2006 et un second de 593 970.76 € en date d'effet du 31/01/2007.

4.2 Engagements financiers

4.2.1 Nantissements

Il n'y a plus aucun nantissement en cours.

4.2.2 Autres engagements

La SEM Genopole, bailleur de la société, a engagé des travaux pour l'aménagement des locaux.

En contrepartie, la société doit payer chaque trimestre un « surloyer ». L'engagement porte jusqu'au 31 décembre 2013. Au 31/12/2007, l'engagement est de 495 869,82 € réparti de la façon suivante :

(en euros)	Tranche 1	Tranche 2
2008	120 624,00	62 540,97
2009		62 540,97
2010		62 540,97
2011		62 540,97
2012		62 540,97
2013		62 540,97
Total	120 624,00	375 245,82

4.3

Engagements pris en matière de retraite

Le montant, des droits qui seraient acquis par les salariés au titre de l'indemnité de départ à la retraite, en tenant compte d'une probabilité de présence dans l'entreprise à l'âge de la retraite, s'élève à 23 670 €.

Ce montant n'est pas comptabilisé en provisions pour risques et charges. Le taux d'actualisation retenu est de 4,20%.

4.4 Droits individuels à la formation

Droits individuels à la formation	Volume d'heures de formation
Cumul des droits acquis par les salariés au cours de l'exercice	466
Cumul n'ayant pas fait l'objet d'une demande des salariés	1 683

4.5 Effectif moyen

	Personnel salarié
Cadres	19
Agents de maîtrise et Techniciens	8
Total	27

20.2 Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes des trois derniers exercices clos

20.2.1 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre Assemblée, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2009, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société INTEGRAGEN, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- la justification de nos appréciations,
- les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par votre Conseil d'Administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

1 – OPINION SUR LES COMPTES ANNUELS

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

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

2 – JUSTIFICATION DES APPRECIATIONS

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 :

- le paragraphe 2.1.5 de l'annexe expose clairement la situation des filiales allemande et américaine dont les titres de participation et créances ont été provisionnés en totalité à la clôture de l'exercice.
- ainsi qu'exposé à l'article 2.1.3 de l'annexe, les frais de recherche et développement ne sont pas activés mais portés en charges.

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

3 – VERIFICATIONS ET INFORMATIONS SPECIFIQUES

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observations à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Fait à Evry, le 30 mars 2010
Max PEUVRIER
Commissaire aux comptes

20.2.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre Assemblée Générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2008, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société INTEGRAGEN, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- la justification de nos appréciations,
- les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par votre Conseil d'Administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

1 – OPINION SUR LES COMPTES ANNUELS

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

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

2 – JUSTIFICATION DES APPRECIATIONS

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 paragraphes 1.1, 2.1.5 et 4.1.1 de l'annexe exposent clairement la situation des filiales allemande et américaine dont les titres de participation et créances ont été provisionnés en totalité à la clôture de l'exercice.
- ainsi qu'exposé à l'article 1.2 de l'annexe, les frais de recherche et développement ne sont pas activés mais portés en charges.

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

3 – VÉRIFICATIONS ET INFORMATIONS SPÉCIFIQUES

Nous avons également procédé aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observations à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Fait à Evry, le 29 avril 2009

Max PEUVRIER
Commissaire aux comptes

20.2.3 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre Assemblée Générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2007, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société INTEGRAGEN, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- la justification de nos appréciations,
- les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par votre Conseil d'Administration en date du 29 avril 2008. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

1 – OPINION SUR LES COMPTES ANNUELS

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble. Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les informations fournies en annexe dans la rubrique faits majeurs de l'exercice et principalement sur le les évènements postérieurs à la clôture.

2 – JUSTIFICATION DES APPRECIATIONS

En application des dispositions du nouvel article L.823-9 du Code de Commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance que les appréciations auxquelles nous avons procédé, portant en particulier sur les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues, n'appellent pas de commentaires particuliers.

3 – VERIFICATIONS ET INFORMATIONS SPECIFIQUES

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observations à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives aux prises de participation et de contrôle vous ont été communiquées dans le rapport de gestion

Fait à Evry, le 18 Juin 2008

Max PEUVRIER
Commissaire aux comptes

20.3 Dividendes

La Société n'a procédé à aucune distribution de dividendes au cours des trois derniers exercices et n'envisage pas de procéder à une distribution de dividendes à moyen terme.

20.4 Procédures judiciaires et d'arbitrage

20.4.1 IntegraGen (demanderesse) vs. Technogenetics : Procédure devant le Tribunal de Commerce de Paris depuis le 4 mars 2008.

Technogenetics est une société italienne qui, entre 2006 et 2007, revendait les puces "IntegraChips" de la Société sur le territoire italien.

En 2007, Technogenetics a refusé de payer quatre factures de la Société pour un montant global de plus de 80 000 € et a prétendu que les puces fournies étaient défectueuses.

Le 4 mars 2008, IntegraGen a assigné Technogenetics en paiement des quatre factures impayées, des intérêts de retard conventionnels (13 453,83 euros au 16 février 2010), de dommages et intérêt d'un montant de 21 134,89 € et des frais de procédure pour un montant de 15 000 €.

En défense, Technogenetics a soutenu la prétendue défectuosité des produits et réclamé 1.800.000 euros en réparation du préjudice subi, 100 000 euros à titre de dommages et intérêts pour procédure abusive et 15 000 € au titre des frais de procédure.

Par un jugement du tribunal de commerce de Paris en date du 12 mai 2010, Technogenetics a été condamnée à payer à la Société la somme de 35.000 euros et les parties ont été déboutées de leurs autres demandes.

La Société a provisionné, dans ses comptes au 31 décembre 2009, 80.000 euros au titre de ce litige.

20.4.2 Procédure de liquidation d'IntegraGen GmbH en cours à Bonn depuis le 25 novembre 2008

Début 2004, Correlagen a consenti une licence exclusive en Allemagne sur les tests et les gènes MODY (tests diagnostiques du diabète de type MODY) à la Société. Pour exploiter cette licence, IntegraGen SA a créé, à Bonn, IntegraGen GmbH, une filiale détenue à 100%.

Du fait de l'arrêt du remboursement des tests par les caisses d'assurance du Land de Bade-Wurtemberg dont relevait IntegraGen GmbH, IntegraGen SA a cessé l'activité de cette filiale en 2007.

Une demande d'ouverture de procédure de liquidation judiciaire d'IntegraGen GmbH a été déposée le 27 octobre 2008. Le tribunal compétent de Bonn a ouvert la procédure de liquidation le 25 novembre 2008. Une telle procédure peut durer de 2 à 5 ans.

IntegraGen SA a abandonné les avances consenties à cette filiale (pour un montant de : 2 403 505,40 €, dont 2 300 000 € en principal).

Début 2010, le liquidateur d'IntegraGen GmbH a réclamé à la Société le remboursement de 11.544 euros correspondant aux dernières redevances versées par IntegraGen GmbH à IntegraGen SA au titre de l'accord de sous licence passé entre elles. Ces royalties étant dues à Correlagen par IntegraGen SA, celle-ci a rejeté cette demande.

20.4.3 IntegraGen (defenderesse) vs. Monsieur Peter Meyer : Procédure devant la Cour de Munich depuis le 25 février 2010

En 2004, l'Université de Chicago (UoC) a consenti à Correlagen une licence sur les gènes MODY. En juin 2004, cette dernière a, à son tour, a consenti à IntegraGen :

- une sous-licence exclusive en Allemagne sur ces mêmes gènes MODY, et
- une licence exclusive en Allemagne sur sa propre technologie pour procéder à l'analyse de ces gènes MODY.

Fin 2007, à la suite de l'arrêt des remboursements par les caisses d'assurance du Land concerné, IntegraGen a mis fin aux activités de sa filiale allemande et cherché un partenaire (un généticien et un laboratoire) pour externaliser l'analyse des gènes MODY par la conclusion de sous licences sur des licences consenties par Correlagen.

Le 20 février 2008, Correlagen et la Société ont signé une lettre d'intention en vue d'autoriser la Société à consentir de telles sous-licences à un tiers et, en application de cette lettre d'intention, Correlagen et la Société ont signé le 19 mai 2008 deux avenants aux contrats conclus entre elles en 2004.

Dès le 20 février 2008, la Société a consenti deux sous-licences MODY au Dr Peter Meyer, généticien à Munich.

Fin 2008, celui-ci a toutefois cessé de payer les redevances dues à IntegraGen, alléguant en particulier que l'UoC n'avait pas autorisé la sous-licence conclue entre la Société et lui sur les gènes MODY.

En juillet 2009, la Société a mis fin aux contrats de sous-licence consentis à Peter Meyer.

En décembre 2009, un avenant au contrat de licence entre l'UoC et Correlagen a été signé autorisant rétroactivement Correlagen à permettre à la Société de consentir à son tour une sous-licence sur les gènes MODY à Peter Meyer.

Le 25 février 2010 M. Peter Meyer a, malgré cela, assigné la Société devant la cour de Munich et lui réclame le remboursement de 75 075 euros (hors intérêts) correspondant aux redevances versées à la Société au titre des trois premiers trimestres de 2008. La Société entend former une demande reconventionnelle et réclamer le paiement de 174 900 euros de redevances, montant estimé dû pour le 4^{ème} trimestre 2008 et les 2 premiers trimestres 2009 ainsi que de dommages et intérêts pour la perte de chiffre d'affaire pour les 2 derniers trimestres 2009.

A l'exception de ce qui est décrit ci-dessus, il n'y pas eu, au cours des 12 derniers mois, 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) qui pourrait avoir ou avoir eu récemment des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société ou du Groupe.

20.5 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Il n'est pas survenu, depuis la clôture du dernier exercice, de changement significatif dans la situation financière ou commerciale du Groupe.

Chapitre 21 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1 Capital social

21.1.1 Capital social

A la date du présent Document de Présentation et à l'issue du Placement Privé, le capital social, entièrement libéré, s'élève à 3.771.471 euros, divisé en 3.771.471 actions de 1 euro de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie.

21.1.2 Acquisition par la Société de ses propres actions

A la date du Document de Présentation, la Société ne détient aucune de ses actions, et aucune de celles-ci n'est détenue pour son compte. La Société n'envisage pas de procéder, à ce stade, à des opérations prévues à l'article L. 225-208 du Code de commerce. Elle s'est en revanche dotée d'une autorisation de ses actionnaires à son conseil d'administration aux fins de procéder à des rachats d'actions dans les conditions de l'article L. 225-209-1 du code de commerce.

21.1.3 Capital autorisé non émis

L'assemblée générale des actionnaires en date du 23 avril 2010 a délégué au conseil d'administration de la Société, sa compétence à l'effet d'émettre des titres dans les conditions et pour les montants résumés dans le tableau ci-dessous.

	Durée de validité à compter du 23 avril 2010	Plafonds communs en valeur nominale
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par une offre visée au paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier, au profit d'investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs	18 mois avec un montant nominal maximum de 2 971 322 euros	
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, au profit de la catégorie de personnes suivante : sociétés et fonds d'investissement investissant à titre habituel dans des valeurs de croissance dites « small caps » (c'est-à-dire dont la capitalisation lorsqu'elles sont cotées n'excède pas 1.000.000.000 d'euros)(en ce compris, sans limitation, tout FCPI, FCPR ou FIP) dans le secteur de la santé ou des biotechnologies participant à l'augmentation de capital pour un montant unitaire d'investissement supérieur à 100.000 euros (prime d'émission incluse), dans la limite d'un maximum de 50 souscripteurs.	18 mois avec un montant nominal maximum de 2 971 322 euros	3 721 322 euros
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, au profit de la catégorie de personnes suivante : sociétés industrielles actives dans le secteur de la santé ou des biotechnologies prenant une participation dans le capital de la Société à l'occasion de la conclusion d'un accord commercial ou d'un partenariat avec la Société, pour un montant unitaire d'investissement supérieur à 100.000 euros (prime d'émission incluse) et dans la limite d'un maximum de 10 souscripteurs	18 mois avec un montant nominal maximum de 750 000 euros	
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription	26 mois avec un montant nominal maximum de 2 971 322 euros	

Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription par offre au public	26 mois avec un montant nominal maximum de 2 971 322 euros	
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le montant des émissions qui seraient décidées en vertu des précédentes délégations, dans la limite de 15% de l'émission initiale	26 mois	
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par incorporation de prime, réserves, bénéfices ou autres	26 mois	2 971 322
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'attribuer des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise	18 mois	
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'attribuer des bons de souscription d'actions avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, au profit de la catégorie de personnes suivante : (i) administrateurs de la Société en fonction à la date d'attribution des BSA n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales ou (ii) membres n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales de tout comité que le conseil d'administration de la Société viendrait à mettre en place, (iii) salariés d'une filiale de la Société ou (iv) personnes liées à la Société par un contrat de services ou de consultant..	18 mois	350 000 (dont 291 000 BSPCE et BSA attribués le 23 avril 2010)
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'attribuer des options de souscription ou d'achat d'actions	38 mois	
Autorisation donnée au conseil d'administration de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre	38 mois avec un plafond individuel de 30 000 actions	

21.1.4 Titres non représentatifs du capital

Néant

21.1.5 Autres titres donnant accès au capital

(i) Bons de souscription d'actions (« BSA ») émis et encore en vigueur à la date du présent Document de Présentation

A la date du présent Document de Présentation, 88.600 BSA donnant droit à la souscription de 88.600 actions de la Société ont été émis par la Société et sont encore en vigueur.

Nombre de BSA émis et attribués	1 600	7 000
Date de l'assemblée générale	28 juin 2006	10 septembre 2008 et 23 avril 2010
Date du conseil d'administration	-	-
Prix du BSA	Gratuit	Gratuit
Bénéficiaires et nombre de BSA attribués à chacun d'eux	Membres du comité scientifique : M. Bell : 400 M. Gyapay : 400 M. Fishel : 400 M. Ziegler : 400	Monsieur Gérald Wagner, administrateur

Prix d'exercice par action nouvelle souscrite ⁽¹⁾	35 euros	5 euros
Date limite d'exercice des BSA	28 juin 2011	10 septembre 2011
Conditions d'exercice	<p>Les BSA sont exercables à tout moment à compter de deux ans de présence continue au comité scientifique.</p> <p><u>Nonobstant cette condition</u>, ils sont immédiatement exercables en cas (i) d'opération de cession ou échange de titres portant sur plus 50% du capital de la Société à la date concernée (mais deviennent caducs à défaut d'exercice dans les 30 jours de la notification d'une telle opération), (ii) de demande par un ou plusieurs actionnaires ou tiers venant à détenir plus de 67% du capital ou des droits de vote de la Société aux bénéficiaires des BSA d'exercer leurs BSA et de leur céder les actions en résultant au prix de l'opération leur ayant permis de franchir le seuil de 67% (à défaut d'exercice après la notification d'une telle demande, les BSA seraient caducs), (iii) en cas d'introduction en bourse, dans les trois cas si leur bénéficiaire est toujours en fonction à cette date.</p> <p>Ils sont automatiquement caducs en cas de révocation pour faute grave ou lourde (au sens de la jurisprudence du droit du travail) du comité scientifique.</p>	<p>L'exercice des bons est subordonné à la réalisation d'une « Opération » définie comme (i) toute opération de cession, de fusion ou d'échange de titres portant sur plus de 50% du capital ou des droits de vote de la Société à la date de réalisation de cette opération ou (ii) toute introduction des titres de la société sur un marché réglementé ou une bourse de valeurs mobilières en France ou à l'étranger, sous réserve :</p> <p>(a) en cas de cession, de fusion ou d'échange de titres portant sur plus de 50% du capital ou des droits de vote de la Société à la date de réalisation de cette opération, que celle-ci soit réalisée sur la base d'une valeur par action de la Société au moins égale à 9 euros ; et</p> <p>(b) en cas d'introduction en bourse, que la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes d'une action de la Société au cours de 20 séances de bourse consécutives atteigne au moins 9 euros</p> <p>.</p>
Nombre total d'actions nouvelles pouvant être souscrites	1 600	7 000

Nombre de BSA émis et attribués	80 000
Date de l'assemblée générale	23 avril 2010
Date du conseil d'administration	23 avril 2010
Prix du BSA	0,70 €
Bénéficiaires et nombre de BSA attribués à chacun d'eux	M. Hager : 15 000 Mme Lewin : 25 000. M. Yost : 25 000 M. Wagner : 5 000 M. Adelus : 10 000
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite ⁽¹⁾	7 euros
Date limite d'exercice des BSA	30 juin 2013
Conditions d'exercice	Les BSA ne pourront être exercés qu'en cas de réalisation d'une « Opération » définie comme (i) toute cession ou opération d'échange (y compris par voie de fusion) portant sur plus de 50% des actions de la Société à la date de réalisation de cette opération (une « Cession ») ou (ii) la première cotation des actions de la Société sur un marché réglementé ou une bourse de valeurs mobilières en France ou à l'étranger (une « Introduction »), sous réserve : (a) en cas de Cession, que celle-ci soit réalisée sur la base d'une valeur par action (le « Prix de Référence ») de la Société au moins égale à 7 euros et (b) en cas d'Introduction, que la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes d'une action de la Société au cours de 20 séances de bourse consécutives (le « Cours de Référence ») atteigne au moins 7

	euros.
Nombre total d'actions nouvelles pouvant être souscrites	80 000

**(ii) *Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise*
(``BSPCE``) émis et encore en vigueur à la date du présent Document de Présentation**

A la date du présent Document de Présentation, 425.500 BSPCE donnant droit à la souscription de 425.500 actions de la Société ont été émis par la Société et sont encore en vigueur.

Nombre de BSCPE émis et attribués	8.500	10.000	5.000
Date de l'assemblée générale	28 juin 2006	28 juin 2006	29 juin 2007
Date du conseil d'administration	-	-	-
Prix du BSPCE	Gratuits	Gratuits	Gratuits
Bénéficiaires et nombre de BSPCE attribués à chacun d'eux	Fondateurs : M. Brooks : 2.500 Mme Philippi : 3.000 M. Gesnouin : 3.000	Jan Mous	M. Gottlieb
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite ⁽¹⁾	35 euros	35 euros	38,50 euros
Date limite d'exercice des BSPCE	28 juin 2011	28 juin 2011	29 juin 2012
Condition générale d'exercice	Exercables à tout moment et caducs en cas (i) d'opération de cession ou échange de titres portant sur plus 50% du capital de la Société à la date concernée à défaut d'exercice dans les 30 jours de la notification d'une telle opération, (ii) de démission par le bénéficiaire de ses fonctions de salarié à défaut d'exercice dans les 3 mois de la démission et (iii) de licenciement pour faute grave ou lourde.	Exercables à tout moment et caducité en cas (i) d'opération de cession ou échange de titres portant sur plus 50% du capital de la Société à la date concernée à défaut d'exercice dans les 30 jours de la notification d'une telle opération, (ii) de démission par le bénéficiaire de ses fonctions de salarié dans les 3 mois de la démission, (iii) de licenciement pour faute grave ou lourde ou (iv) de demande non exaucée par un ou plusieurs actionnaires ou tiers venant à détenir plus de 67% du capital ou des droits de vote de la Société au bénéficiaire d'exercer ses BSPCE et de leur céder les actions en résultant au prix de l'opération leur ayant permis de franchir le seuil de 67%.	Exercables à tout moment et caducité en cas (i) d'opération de cession ou échange de titres portant sur plus 50% du capital de la Société à la date concernée à défaut d'exercice dans les 30 jours de la notification d'une telle opération, (ii) de démission par le bénéficiaire de ses fonctions de salarié dans les 3 mois de la démission, (iii) de licenciement pour faute grave ou lourde ou (iv) de demande non exaucée par un ou plusieurs actionnaires ou tiers venant à détenir plus de 67% du capital ou des droits de vote de la Société au bénéficiaire d'exercer ses BSPCE et de leur céder les actions en résultant au prix de l'opération leur ayant permis de franchir le seuil de 67%.
Nombre total d'actions nouvelles pouvant être souscrites	8.500	10.000	5.000

Nombre de BSCPE émis et attribués	23.000	165.000	211.000
Date de l'assemblée générale	10 septembre 2008 et 23 avril 2010	10 septembre 2008 et 23 avril 2010	23 avril 2010
Date du conseil d'administration	-	-	23 avril 2010
Prix du BSPCE	Gratuits	Gratuits	Gratuits
Bénéficiaires et nombre de BSPCE attribués à chacun d'eux	15 salariés	M. Court : 40.000 M. Courtieu : 100.000 M. Martin 25.000	Salariés et dirigeants dont Patrick Court à hauteur de 25.000 BSPCE et Bernard Courtieu à hauteur de 150.000 BSPCE
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite ⁽¹⁾	5 euros	5 euros	7 euros
Date limite d'exercice des BSPCE	10 septembre 2011	10 septembre 2011	30 juin 2013
Condition d'exercice	générale	<p>L'exercice des bons est subordonné à la réalisation d'une « Opération » définie comme (i) toute opération de cession, de fusion ou d'échange de titres portant sur plus de 50% du capital ou des droits de vote de la Société à la date de réalisation de cette opération ou (ii) toute introduction des titres de la société sur un marché réglementé ou une bourse de valeurs mobilières en France ou à l'étranger, sous réserve :</p> <p>(i) en cas de cession, de fusion ou d'échange de titres portant sur plus de 50% du capital ou des droits de vote de la Société à la date de réalisation de cette opération, que celle-ci soit réalisée sur la base d'une valeur par action de la Société au moins égale à 9 euros ; et</p> <p>(ii) en cas d'introduction en bourse, que la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes d'une action de la Société au cours de 20 séances de bourse consécutives atteigne au moins 9 euros</p>	<p>L'exercice des bons est subordonné à la réalisation d'une « Opération » définie comme (i) toute opération de cession, de fusion ou d'échange de titres portant sur plus de 50% du capital ou des droits de vote de la Société à la date de réalisation de cette opération ou (ii) toute introduction des titres de la société sur un marché réglementé ou une bourse de valeurs mobilières en France ou à l'étranger, sous réserve :</p> <p>(i) en cas de cession, de fusion ou d'échange de titres portant sur plus de 50% du capital ou des droits de vote de la Société à la date de réalisation de cette opération, que celle-ci soit réalisée sur la base d'une valeur par action de la Société au moins égale à 9 euros ; et</p> <p>(ii) en cas d'introduction en bourse, que la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes d'une action de la Société au cours de 20 séances de bourse consécutives atteigne au moins 9 euros</p> <p>Les BSPCE ne pourront être exercés qu'en cas de réalisation d'une « Opération » définie comme (i) toute cession ou opération d'échange (y compris par voie de fusion) portant sur plus de 50% des actions de la Société à la date de réalisation de cette opération (une « Cession ») ou (ii) la première cotation des actions de la Société sur un marché réglementé ou une bourse de valeurs mobilières en France ou à l'étranger (une « Introduction »), sous réserve : (a) en cas de Cession, que celle-ci soit réalisée sur la base d'une valeur par action (le « Prix de Référence ») de la Société au moins égale à 7 euros; et (b) en cas d'Introduction, que la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes d'une action de la Société au cours de 20 séances de bourse consécutives (le « Cours de Référence ») atteigne au moins 7 euros</p> <p>Sauf décision contraire du conseil d'administration prise à l'occasion des événements ci-dessous, les BSPCE devront être exercés par leur titulaire, à peine de caducité : (a) dans le mois suivant la cessation par le titulaire des BSPCE, à son initiative ou à celle de la ou des sociétés concernées, de toute fonction salariée et de mandataire social au sein de la Société, (b) au plus tard immédiatement avant la réalisation d'une Cession à un Prix de Référence au moins égal à 7 euros, 9,70 euros ou 19,12 euros selon le cas, ou (c) dans les six (6) mois suivant la</p>

			survenance de l'incapacité ou du décès du titulaire des BSPCE. Parmi les 150.000 BSPCE attribués à Monsieur Bernard Courtieu, 50.000 BSPCE ne pourront être exercés qu'à compter de la réalisation d'une Opération à un Prix de Référence ou un Cours de Référence, selon le cas, au moins égal à 9,70 euros et pour 50.000 autres BSPCE au moins égal à 19,12 euros.
Nombre total d'actions nouvelles pouvant être souscrites	23.000	165.000	211.000

Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise et bons de souscription d'actions consentis à des mandataires sociaux

Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (« **BSPCE** ») ou de (« **BSA** ») émis au bénéfice de mandataires sociaux et encore en vigueur à la date du présent Document de Présentation :

- Monsieur Bernard Courtieu, président directeur général, est bénéficiaire d'une attribution de 100 000 BSPCE décidée par l'assemblée du 10 septembre 2008 et de 150 000 BSPCE décidée par le conseil d'administration du 23 avril 2010 sur délégation de l'assemblée du même jour dont les termes sont définis dans le tableau ci-dessus,
- Monsieur Patrick Court, directeur général délégué, est bénéficiaire d'une attribution de 40 000 BSPCE décidée par l'assemblée du 10 septembre 2008 et de 25 000 BSPCE décidée par le conseil d'administration du 23 avril 2010 sur délégation de l'assemblée du même jour dont les termes sont définis dans le tableau ci-dessus,
- Monsieur Gérald Wagner, administrateur, est bénéficiaire d'une attribution de 7 000 BSA décidée par l'assemblée du 10 septembre 2008 et de 5 000 BSA décidée par le conseil d'administration du 23 avril 2010 sur délégation de l'assemblée du même jour dont les termes sont définis dans le tableau ci-dessus, et
- Monsieur Benoit Adelus, administrateur, est bénéficiaire d'une attribution de 10 000 BSA décidée par le conseil d'administration du 23 avril 2010 sur délégation de l'assemblée du même jour dont les termes sont définis dans le tableau ci-dessus.

L'ensemble des BSA et des BSPCE émis au bénéfice de mandataires sociaux et encore en vigueur à la date du présent Document de Présentation donnent droit à la souscription d'un maximum de 337 000 actions représentant 7,87% du capital pleinement dilué (à l'issue de Placement Privé).

21.1.6 Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'options d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consenties par ces derniers portant sur des actions de la Société.

Il n'existe pas d'options d'achat ou de vente consenties par la Société portant sur les actions de sa filiale.

21.1.7 Évolution du capital social

Le tableau ci-dessous indique l'évolution du capital social de la Société au cours des trois derniers exercices :

	31/12/2007		31/12/2008		31/12/2009	
Actionnaires	Actions	% Capital*	Actions	% Capital*	Actions	% Capital*
Fonds et sociétés gérés par IDInvest Partners	141 517	22,85	775 917	29,32	946 687	31,86
Fonds gérés par CDC Innovation	146 223	23,61	723 449	27,33	800 373	26,94
Fonds gérés par BIOAM Gestion	95 183	15,37	557 983	21,08	634 907	21,37
DSM Venturing	51 948	8,39	270 348	10,21	270 348	9,10
Fonds gérés par SGAM Alternative Investments	101 640	16,41	101 640	3,84	101 640	3,42
Baytech Venture capital	22 038	3,56	94 266	3,56	94 266	3,17
Fonds gérés par Avenir Finance Gestion	14 701	2,37	77 101	2,91	77 101	2,59
Fondateurs personnes physiques	40 000	6,46	40 000	1,51	40 000	1,35
FIST	6 000	0,97	6 000	0,23	6 000	0,20
Investisseurs	579 250	93,54	2 606 704	98,49	2 931 322	98,65
Total	619 250	100	2 646 704	100	2 971 322	100

* En l'absence d'actions auto-détenues et de droit de vote double, les droits de vote correspondent en nombre et en pourcentage à ceux des actions.

Le tableau ci-dessous présente de façon synthétique les opérations survenues sur le capital social au cours des trois derniers exercices :

Date	Opération	Titres émis / exercés	Montant de l'augmentation de capital (hors prime d'émission) / Nombre d'actions émises	Valeur nominale unitaire	Prime d'émission par action	Nombre d'actions après opération	Prix par action (prime d'émission incluse) (en euros)	Capital post opération (en euros)
29 avril 2008	Augmentation de capital	Actions ordinaires à bons de souscription d'actions	1 949 475	1	0	2 568 725	1	2 568 725
30 octobre 2008	Augmentation de capital au résultat de l'exercice de bons de souscription d'actions	Actions ordinaires	77 979	1	19	2 646 704	20	2 646 704
10 juin 2009	Augmentation de capital	Actions ordinaires	324 618	1	6,80	2 971 322	7,80	2 971 322
11 et 14 juin 2010	Augmentations de capital	Actions ordinaires	800.149	1	7,40	3.771.471	8,40	3.771.471

21.2 Principales dispositions statutaires

Les principales dispositions statutaires ci-dessous seront applicables à la date de première admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris S.A.

21.2.1 Objet social (article 3 des statuts)

La Société a pour objet, directement ou indirectement, tant en France qu'à l'étranger :

- l'étude, la recherche et le développement de tous procédés ou produits diagnostics liés aux informations génétiques sur les maladies complexes, ainsi que l'étude, la recherche et le développement de tous produits réactifs s'y rattachant,
- plus généralement, l'étude, la recherche, le développement et la mise au point de tous procédés de production, de commercialisation dans le domaine des biotechnologies, et des sciences et technologies pouvant concourir à son développement,
- les activités de service, d'enseignement et de formation liées aux développements ci-dessus,

le tout directement, ou indirectement, pour son propre compte ou pour le compte de tiers.

La Société pourra participer directement ou indirectement à toutes opérations financières, immobilières ou mobilières et dans toutes entreprises commerciales ou industrielles pouvant se rattacher à l'objet social ou à tout objet similaire ou connexe, ou susceptible d'en faciliter le développement.

Et plus généralement, la Société pourra procéder à toute opération contribuant à la réalisation de cet objet.

21.2.2 Membres des organes d'administration et de direction

(a) Composition du conseil d'administration (extraits des articles 11.1 et 11.2 des statuts)

La Société est administrée par un conseil composé d'au moins 3 membres et au plus 18 membres, personnes physiques ou morales.

Toute personne morale doit, lors de sa nomination, désigner une personne physique en qualité de représentant permanent au conseil d'administration. La durée du mandat du représentant permanent est la même que celle de l'administrateur personne morale qu'il représente. Lorsque la personne morale révoque son représentant permanent, elle doit aussitôt pourvoir à son remplacement. Les mêmes dispositions s'appliquent en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La durée des fonctions des administrateurs est de trois années, l'année étant la période qui sépare deux assemblées générales ordinaires annuelles consécutives. Le mandat d'un administrateur prend fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Les administrateurs sont toujours rééligibles ; ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'assemblée générale des actionnaires.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Les nominations effectuées par le conseil en vertu de l'alinéa ci-dessus sont soumises à la ratification de la plus proche assemblée générale ordinaire. (...)

Tout administrateur nommé en remplacement d'un autre administrateur dont le mandat n'est pas expiré ne demeure en fonction que pendant la durée du mandat de son prédécesseur restant à courir.

Un salarié de la Société peut être nommé administrateur. Son contrat de travail doit toutefois correspondre à un emploi effectif. Il ne perd pas, dans ce cas, le bénéfice de son contrat de travail.

Le nombre des administrateurs qui sont liés à la Société par un contrat de travail ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction.

Le nombre des administrateurs âgés de plus de 70 ans ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d'office à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires la plus proche.

Le conseil d'administration élit parmi ses membres un président qui doit être une personne physique. Il détermine la durée de ses fonctions, qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur, et peut le révoquer à tout moment. Le conseil fixe sa rémunération.

Le président organise et dirige les travaux du conseil, dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le président du conseil ne peut être âgé de plus de 65 ans. Si le président atteint cette limite d'âge au cours de son mandat de président, il est réputé démissionnaire d'office à l'issue du mandat en cours. Sous réserve de cette disposition, le président du conseil est toujours rééligible.

(b) Censeurs (article 5 des statuts)

Le conseil d'administration peut nommer un ou plusieurs censeurs.

Le nombre de censeurs ne peut excéder six. Ils sont choisis librement à raison de leurs compétences.

Ils sont nommés pour une durée de 3 années prenant fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes du cinquième exercice suivant celui au cours duquel est intervenue leur nomination.

Les censeurs étudient les questions que le conseil d'administration ou son président soumet, pour avis, à leur examen. Les censeurs assistent aux séances du conseil d'administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative seulement, sans toutefois que leur absence puisse affecter la validité des délibérations.

Ils sont convoqués aux séances du conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs.

Le conseil d'administration peut rémunérer les censeurs par prélèvement sur le montant des jetons de présence le cas échéant alloués par l'assemblée générale aux administrateurs.

(c) Réunion du conseil d'administration (article 12 des statuts)

Le conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige.

Les administrateurs sont convoqués aux séances du conseil par le président. La convocation peut être faite par tous moyens, par écrit ou oralement.

Le directeur général peut également demander au président de convoquer le conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

Lorsqu'il a été constitué un comité d'entreprise, les représentants de ce comité, désignés conformément aux dispositions du code du travail, doivent être convoqués à toutes les réunions du conseil d'administration.

Les réunions du conseil ont lieu, soit au siège social, soit en tout autre endroit en France ou hors de France indiqué dans la convocation.

Pour la validité des délibérations du conseil, le nombre des membres présents doit être au moins égal à la moitié des membres en fonction.

Les décisions du conseil d'administration sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés ; en cas de partage des voix, celle du président est prépondérante.

Un règlement intérieur éventuellement adopté par le conseil d'administration pourra prévoir, notamment, que seront réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du conseil par des moyens de télécommunication conformes à la réglementation en vigueur. Cette disposition n'est pas applicable pour l'adoption des décisions visées aux articles L. 232-1 et L. 232-16 du code de commerce.

Chaque administrateur reçoit les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et de son mandat et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Tout administrateur peut donner, même par lettre, télégramme, courrier électronique ou télécopie, pouvoir à un autre administrateur de le représenter à une séance du conseil, mais chaque administrateur ne peut disposer au cours d'une séance que d'une seule procuration.

Les copies ou extraits des délibérations du conseil d'administration sont valablement certifiés par le président du conseil d'administration, le directeur général, l'administrateur délégué temporairement dans les fonctions de président ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

(d) Pouvoirs du conseil d'administration (article 13 des statuts)

Le conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, exception faite des actes dont la Société est en mesure de démontrer que le ou les tiers concernés savaient qu'ils dépassaient cet objet ou ne pouvaient l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

En outre, le conseil d'administration exerce les pouvoirs spéciaux qui lui sont conférés par la loi.

(e) Direction générale (article 14 des statuts)

La direction générale de la Société est assumée, sous sa responsabilité, soit par le président du conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le conseil d'administration et portant le titre de directeur général.

Le directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve des pouvoirs que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au conseil d'administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du directeur général qui ne relèvent pas de l'objet social, exception faite des actes dont la Société est en mesure de démontrer que le ou les tiers concernés savaient qu'ils dépassaient cet objet ou ne pouvaient l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le directeur général ne peut être âgé de plus de 65 ans. Si le directeur général atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus proche du conseil d'administration, au cours de laquelle le nouveau directeur général serait nommé.

Lorsque le directeur général a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Le conseil d'administration peut le révoquer à tout moment. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages et intérêts, sauf lorsque le directeur général assume par ailleurs les fonctions de président du conseil d'administration.

Sur simple délibération prise à la majorité des voix des administrateurs présents ou représentés, le conseil d'administration choisit entre les deux modalités d'exercice de la direction générale visées ci-dessus. Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions légales et réglementaires.

Le choix du conseil d'administration ainsi effectué reste en vigueur jusqu'à décision contraire du conseil ou, au choix du conseil, pour la durée du mandat du directeur général.

Lorsque la direction générale de la Société est assumée par le président du conseil d'administration, les dispositions applicables au directeur général lui sont applicables.

Conformément aux dispositions de l'article L. 706-43 du code de procédure pénale, le directeur général peut valablement déléguer à toute personne de son choix le pouvoir de représenter la Société dans le cadre des poursuites pénales qui pourraient être engagées à l'encontre de celle-ci.

(f) Directeurs généraux délégués (article 14.1 des statuts)

Sur la proposition du directeur général, le conseil d'administration peut donner mandat à une ou plusieurs personnes physiques d'assister le directeur général en qualité de directeur général délégué.

En accord avec le directeur général, le conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Le conseil d'administration fixe leur rémunération. Lorsqu'un directeur général délégué a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Le nombre de directeurs généraux délégués ne peut être supérieur à cinq.

Le ou les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le conseil d'administration, sur proposition du directeur général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages et intérêts.

Un directeur général délégué ne peut être âgé de plus de 65 ans. Si un directeur général délégué en fonction atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus proche du conseil d'administration, au cours de laquelle un nouveau directeur général délégué pourrait éventuellement être nommé.

Lorsque le directeur général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, le ou les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du conseil d'administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau directeur général.

Les directeurs généraux délégués disposent, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le directeur général.

21.2.3 Droits et obligations attachés aux actions de la Société

(a) Forme des titres

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix de l'actionnaire. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

Les actions et tous les autres titres émis par la Société donnent lieu à une inscription en compte dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions légales et réglementaires en vigueur.

(b) Droits de vote (extrait de l'article 9 des statuts)

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité de capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix au moins.

(c) Droits aux dividendes et profits (extraits des articles 9, 21 et 22 des statuts)

Chaque action donne droit, dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfices et dans le boni de liquidation à une quotité proportionnelle à la quotité du capital social qu'elle représente.

Sur le bénéfice de l'exercice social, diminué le cas échéant des pertes antérieures, il est obligatoirement fait un prélèvement d'au moins cinq pour cent (5 %) affecté à la formation d'un fonds de réserve dit « réserve légale ». Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le montant de la réserve légale atteint le dixième du capital social.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et du prélèvement prévu à l'alinéa précédent, et augmenté du report bénéficiaire.

S'il résulte des comptes de l'exercice, tels qu'approuvés par l'assemblée générale, l'existence d'un bénéfice distribuable, l'assemblée générale décide de l'inscrire à un ou plusieurs postes de réserve dont elle règle l'affectation ou l'emploi, de le reporter à nouveau ou de le distribuer sous forme de dividendes.

Après avoir constaté l'existence de réserves dont elle a la disposition, l'assemblée générale peut décider la distribution de sommes prélevées sur ces réserves. Dans ce cas, la décision indique expressément les postes de réserves sur lesquels ces prélèvements sont effectués. Toutefois, les dividendes sont prélevés en priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les modalités de mise en paiement des dividendes sont fixées par l'assemblée générale ou, à défaut, par le conseil d'administration.

Toutefois, la mise en paiement des dividendes doit avoir lieu dans le délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice.

L'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice peut accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution, une option entre le paiement du dividende en numéraire ou en actions.

De la même façon, l'assemblée générale ordinaire, statuant dans les conditions prévues à l'article L. 232-12 du code de commerce, peut accorder à chaque actionnaire un acompte sur dividendes et pour tout ou partie dudit acompte sur dividende, une option entre le paiement de l'acompte sur dividende en numéraire ou en actions. (...)

(d) Droit préférentiel de souscription

Les actions de la Société bénéficient d'un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital dans les conditions prévues par le code de commerce.

(e) Limitation au droit de vote

Aucune clause statutaire ne restreint le droit de vote attaché aux actions.

(f) Titres au porteur identifiable (article 8.2 des statuts)

La Société pourra dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, à tout organisme habilité, le nom, ou, s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination sociale, la nationalité et l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires, ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont ces titres peuvent être frappés.

21.2.4 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 par une assemblée générale extraordinaire des actionnaires.

21.2.5 Assemblées générales d'actionnaires

(a) Tenue des assemblées (article 19 des statuts)

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi.

Lorsque la Société souhaite recourir à la convocation par télécommunication électronique en lieu et place d'un envoi postal, elle doit préalablement recueillir l'accord des actionnaires intéressés qui lui indiquent leur adresse électronique.

Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Conformément à l'article R. 225-85 du Code de commerce, il est justifié du droit de participer à l'assemblée générale par l'enregistrement comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte (en application du septième alinéa de l'article L. 228-1 du Code de commerce), au troisième jour ouvré précédent l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société (ou de son mandataire), soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

L'inscription ou l'enregistrement comptable des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par les intermédiaires financiers est constaté par une attestation de participation délivrée par ces derniers (ou par voie électronique, dans les conditions prévues à l'article R 225-61 du Code de commerce, en annexe au formulaire de vote à distance ou de procuration, ou à la demande de carte d'admission établis au nom de l'actionnaire ou pour le compte de l'actionnaire représenté par l'intermédiaire inscrit).

Une attestation est également délivrée à l'actionnaire souhaitant participer physiquement à l'assemblée et qui n'a pas reçu sa carte d'admission le troisième jour ouvré précédent l'assemblée à zéro heure, heure de Paris. Les votes par correspondance ne sont pris en compte que pour les formulaires dûment remplis et parvenus à la Société ou à son mandataire susvisé, trois jours calendaires au moins avant la réunion de l'assemblée générale.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée, peut choisir entre donner une procuration à un autre actionnaire ou à son conjoint, voter à distance et adresser une procuration à la Société sans indication de mandat, dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

En cas de conflit entre le vote par procuration et le vote par correspondance, le vote par procuration prime le vote par correspondance quelle que soit la date respective de leur émission. En cas de vote par correspondance, il ne sera tenu compte, pour le calcul du quorum, que des formulaires dûment complétés et reçus par la société, trois (3) jours calendaires au moins avant la date de l'assemblée.

Le conseil d'administration peut organiser, dans les conditions prévues par la loi et les règlements en vigueur, la participation et le vote des actionnaires aux assemblées par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification. Si le conseil d'administration décide d'exercer cette faculté pour une assemblée donnée, il est fait état de cette décision du conseil dans l'avis de réunion et/ou de convocation. Les actionnaires participant aux assemblées par visioconférence ou par l'un quelconque des autres moyens de télécommunication visés ci-dessus, selon le choix du conseil d'administration, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité.

Les assemblées sont présidées par le président du conseil d'administration ou, en son absence, par le directeur général, par un directeur général délégué s'il est administrateur, ou par un administrateur spécialement délégué à cet effet par le conseil. 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, qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

L'assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés 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 ou représentés.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents ou représentés.

L'assemblée générale extraordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le quart des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale extraordinaire réunie sur deuxième convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité des deux tiers des voix des actionnaires présents ou représentés.

Les copies ou extraits des procès-verbaux de l'assemblée sont valablement certifiés par le président du conseil d'administration, par un administrateur exerçant les fonctions de directeur général ou de directeur général délégué ou par le secrétaire de l'assemblée.

(b) Pouvoirs des assemblées (article 19 des statuts)

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

21.2.6 Clauses susceptibles d'avoir une incidence sur le contrôle de la Société

Aucune clause statutaire n'est susceptible d'avoir pour effet de retarder, de différer ou empêcher le changement de contrôle de la Société.

21.2.7 Modifications du capital social

Toute modification du capital social est soumise aux prescriptions légales, les statuts ne prévoyant pas de stipulations spécifiques.

21.3 Nantissements

21.3.1 Nantissement des actions de la Société

A la connaissance de la Société, aucun actionnaire n'a nanti d'actions de la Société ou de compte d'instruments financiers émis par la Société.

21.3.2 Nantissement du fonds de commerce ou des actifs

Il n'existe à ce jour aucun nantissement du fonds de commerce de la Société.

Chapitre 22 CONTRATS IMPORTANTS

22.1 Contrats commerciaux

- Différents contrats de collaboration avec la Ligue Nationale contre le Cancer depuis 2004 en fonction des programmes de recherche de la Ligue Nationale contre le Cancer aux termes desquels la Ligue Nationale contre le Cancer confie, pour l'année 2010, à la Société :

- la fourniture de puces ADNg-CIT
- la réalisation d'analyses génomiques des tumeurs humaines dans le cadre du programme CIT CARTES D'IDENTITE DES TUMEURS®
- la réalisation d'analyses génomiques de tumeurs gliales, et
- la réalisation de profilage de méthylation d'échantillons ADN de tumeurs humaines.

Chaque partie peut mettre fin au contrat avec un préavis d'un mois si la poursuite du contrat est rendue impossible par des éléments objectifs et pertinents après concertation entre les parties.

- Contrat de prestation de services dit « pharmacogénétique » avec l'INSERM du 4 février 2009 aux termes duquel l'INSERM confie à la Société la réalisation du travail de génotypage d'échantillons ADN à partir des échantillons patients fournis par les réseaux de pharmacogénétique définis par les parties. L'INSERM peut résilier le contrat avec un préavis d'un mois en cas de manquement de la Société à ses obligations contractuelles.

- Contrat de prestations de recherche avec les Laboratoires Servier dit « GENESE » (Vulnérabilité génétique et traitement antidépresseur) du 6 mars 2009 aux termes duquel les Laboratoires Servier confient à la Société la réalisation de génotypage d'échantillons d'ADN. Le contrat prend fin avec la réalisation complète des obligations de chacune des parties. Les Laboratoires Servier peuvent résilier le contrat après expiration d'un délai de 30 jours..

22.2 Contrats de licence

- Accord de licence avec la fondation SEAVER du 30 mai 2006 aux termes duquel la Fondation SEAVER concède à la Société une licence mondiale et exclusive sur le gène SLC25A12 dans le domaine de l'autisme pour la durée de validité du brevet soit jusqu'au 3 décembre 2024. Le contrat peut être résilié par la fondation Seaver avec un préavis de 60 jours en cas de manquement de la Société à ses obligations contractuelles.

- Accord de licence avec University of Medecine and Dentistry of New Jersey (« UMDNJ ») du 1^{er} avril 2008 aux termes duquel UMDNJ concède à la Société une licence mondiale et exclusive sur le gène EN2 dans le domaine de l'autisme pour la durée de la validité du brevet, soit jusqu'au 1^{er} juillet 2024. Le contrat peut être résilié par UMDNJ avec un préavis de 30 à 90 jours en cas de manquement de la Société à ses obligations contractuelles.

- Accord de licence avec University of Rochester du 5 février 2010 aux termes duquel Université de Rochester concède à la Société une licence exclusive pour le territoire américain sur le gène HOXA1 dans le domaine de l'autisme pour la durée de la validité du brevet, soit jusqu'au le 10 juin 2018, étant précisé que ce gène appartient au domaine public dans le reste du monde. Le contrat peut être résilié par University of Rochester avec un préavis de 30 jours en cas de manquement de la Société à ses obligations contractuelles.

- Accord de licence avec Transgenomic Inc. du 15 février 2010 aux termes duquel la Société concède pour trois ans à Transgenomic Inc., une licence exclusive sur le territoire des Etats-Unis d'Amérique et du Canada sur les brevets suivants :

- brevet sur le gène PITX1 ;
- brevet sur le gène ATP2B2 ;
- brevet pris en licence à l'UMDNJ, (gène EN2) ;
- brevet pris en licence à Seaver, (gène SLC25A12) ;
- brevet combo 4 gènes intitulé “a combination of risk alleles associated with autism” ;et

- brevet méthodologie intitulé “a method for autism prediction” aux fins de commercialisation de tests de diagnostics de prédisposition à l'autisme. Cette licence d'exploitation ne peut faire l'objet d'aucune sous licence. Le contrat prend fin à l'issue d'un délai de trois ans à compter de son entrée vigueur et peut être résilié en cas de manquement de l'une des parties à ses obligations contractuelles à défaut pour la partie défaillante d'y avoir remédié dans les 30 jours de la notification de la partie non défaillante.

22.3 Autres accords

- Accord tripartite avec BioMérieux et l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (APHP) du 05 octobre 2009 en vue de la signature, avant le 5 octobre 2010, d'un contrat-cadre visant à la mise en place de projets de recherche collaboratifs entre les parties.

Ce contrat prévoit, en particulier, la création d'un laboratoire de transfert en Oncologie pour valider des biomarqueurs en cancérologie et développer des outils de diagnostic exploitables par les partenaires.

- Lettre d'intention ferme avec l'Université de Rome du le 24 décembre 2009 en vue de la signature d'un contrat de licence non exclusive de droits de propriété intellectuelle de la Société pour la commercialisation des tests de diagnostic de l'autisme sur le territoire italien pour 3 ans. La lettre d'intention est caduque depuis le 31 décembre 2009 mais les parties continuent de négocier sur cette base.

- Contrat de partenariat avec Fluidigm Corporation du 29 octobre 2009 aux termes duquel la Société utilise, pour ses besoins de recherche et de prestations de services, le lecteur de BioMark™ de Fluidigm pour l'analyse génétique ainsi que le système de préparation d'échantillon Access Array™ pour le séquençage de prochaine génération. Ce matériel est installé dans les locaux d'IntegraGen, site de démonstration ouvert aux chercheurs souhaitant explorer la technologie Fluidigm. Ce contrat est conclu pour dix mois.

Le Groupe n'a pas conclu de contrats significatifs au cours des deux dernières années autres que ceux conclus dans le cadre normal des affaires, à l'exception des contrats résumés ci-dessus.

Chapitre 23 INFORMATIONS PROVENANT DES TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

Néant

Chapitre 24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent Document de Présentation sont disponibles sans frais auprès de la Société ainsi que sur les sites Internet de la Société (www.IntegraGen.com) et d'Alternext (www.alternext.com).

L'ensemble des documents juridiques et financiers relatifs à la Société et devant être mis à la disposition des actionnaires conformément à la réglementation applicable, peuvent être consultés au siège social de la Société.

Chapitre 25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

La Société ne détient pas d'autre participation que celle détenue dans sa filiale, IntegraGen Inc., laquelle est présentée au Chapitre 7 « Organigramme » du présent Document de Présentation.