



Société Anonyme au capital de 892 250,65 €
Siège social : 265, rue de la Découverte, 31670 Labège
481 637 718 RCS TOULOUSE

DOCUMENT DE REFERENCE

INCLUANT LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** ») a enregistré le présent document de référence le 29 avril 2016 sous le numéro R.16-040. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L.621-8-1-I du code monétaire et financier, a été effectué après que l'Autorité des marchés financiers a vérifié que le document est complet et compréhensible et que les informations qu'il contient sont cohérentes. Il n'implique pas l'authentification par l'AMF des éléments comptables et financiers présentés.

Ce document est disponible sans frais au siège social de la Société, ainsi qu'en version électronique sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org) et sur celui de la Société (www.cerenis.com).

Incorporation par référence :

En application de l'article 28 du règlement européen 809/2004, les éléments suivants sont inclus par référence dans le présent document:

- Les comptes consolidés établis en normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 31 décembre 2014 et le rapport des commissaires aux comptes y afférent présentés respectivement aux pages 179 à 214 et 215 du Document de Base enregistré sous le numéro I.15-009 par l'AMF le 3 mars 2015.

Table des matières

Table des matières

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1. | PERSONNES RESPONSABLES | 12 |
| 1.1. | RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE..... | 12 |
| 1.2. | ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE | 12 |
| 1.3. | RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE | 12 |
| 2. | CONTROLEURS LÉGAUX DES COMPTES | 13 |
| 2.1. | COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES..... | 13 |
| 2.2. | COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS..... | 13 |
| 3. | INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES | 14 |
| 4. | FACTEURS DE RISQUE | 15 |
| 4.1. | RISQUES LIES AUX PRODUITS ET AU MARCHÉ DE LA SOCIÉTÉ..... | 16 |
| 4.1.1. | LES PRODUITS EN COURS DE DÉVELOPPEMENT PAR LA SOCIÉTÉ DOIVENT FAIRE L'OBJET D'ÉTUDES PRECLINIQUES ET CLINIQUES COÛTEUSES, RIGOREUSES ET TRÈS RÉGLEMENTÉES, DONT LE NOMBRE, LES DÉLAIS DE RÉALISATION ET L'ISSUE SONT INCERTAINS | 16 |
| 4.1.2. | TOUTE ÉTUDE CLINIQUE DOIT ÊTRE SOUMISE À L'AUTORISATION PRÉALABLE DES AUTORITÉS DE SANTÉ | 19 |
| 4.1.3. | DES INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS POURRAIENT RETARDER OU EMPECHER LA COMMERCIALISATION DES PRODUITS DE LA SOCIÉTÉ..... | 19 |
| 4.1.4. | DES AUTORISATIONS DE MISES SUR LE MARCHÉ DOIVENT ÊTRE OBTENUES PRÉALABLEMENT À TOUTE COMMERCIALISATION DES PRODUITS DE LA SOCIÉTÉ | 19 |
| 4.1.5. | LES AMM POURRAIENT ÊTRE MODIFIÉES OU RETIRÉES PAR LES AUTORITÉS SANITAIRES | 20 |
| 4.1.6. | LA COMMERCIALISATION DES PRODUITS DE LA SOCIÉTÉ POURRAIT NE PAS ÊTRE UN SUCCÈS..... | 20 |
| 4.1.7. | LA PLUPART DES MOYENS HUMAINS, FINANCIERS ET MATÉRIELS DE LA SOCIÉTÉ EST DÉDIÉE AU DÉVELOPPEMENT D'UN SEUL CANDIDAT-MÉDICAMENT, LE CER-001 | 21 |
| 4.1.8. | LA SOCIÉTÉ POURRAIT ÊTRE AMENÉE À CONDUIRE ELLE-MÊME LES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III POUR CER-001, CE QUI NECESSITERAIT UN FINANCEMENT IMPORTANT..... | 21 |
| 4.1.9. | IL EXISTE DE NOMBREUX CONCURRENTS DANS LE DOMAINE DU TRAITEMENT THÉRAPEUTIQUE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET MÉTABOLIQUES | 21 |
| 4.1.10. | LA PERFORMANCE COMMERCIALE DES PRODUITS DE LA SOCIÉTÉ DÉPENDRA DE SA CAPACITÉ À FIXER DES PRIX ASSURANT UNE RENTABILITÉ FINANCIÈRE SUFFISANTE..... | 22 |
| 4.1.11. | LE CADRE LÉGAL ET RÉGLEMENTAIRE RELATIF AUX PRODUITS DE LA SOCIÉTÉ POURRAIT ÉVOLUER | 22 |

| | |
|--|----|
| 4.1.12. LE DEVELOPPEMENT ET LA COMMERCIALISATION DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES EXPOSE LA SOCIETE A UNE MISE EN JEU DE SA RESPONSABILITE DU FAIT DES PRODUITS | 23 |
| 4.1.13. DES SOLUTIONS THERAPEUTIQUES ALTERNATIVES, ACTUELLEMENT A DES STADES DE DEVELOPPEMENT VARIES, POURRAIENT REDUIRE LA TAILLE DU MARCHÉ POTENTIEL DE LA SOCIETE | 23 |
| 4.2. RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE | 23 |
| 4.2.1. DEPUIS SA CREATION, LA SOCIETE A ENREGISTRE DES PERTES CHAQUE ANNEE ET N'A REALISE AUCUN CHIFFRE D'AFFAIRES AU COURS DES DEUX DERNIERS EXERCICES. ELLE CONNAITRA PROBABLEMENT DE NOUVELLES PERTES AU COURS DES ANNEES FUTURES LIEES AU FINANCEMENT DE SON DEVELOPPEMENT | 23 |
| 4.2.2. LA SOCIETE EST DEPENDANTE D'UN NOMBRE LIMITE DE FOURNISSEURS ET PRESTATAIRES..... | 24 |
| 4.2.3. LA SOCIETE POURRAIT ETRE EXPOSEE A UN RISQUE DE DEFAUT DE SOUS-TRAITANCE (NOTAMMENT CEUX LIES A L'EXTERNALISATION DES ETUDES CLINIQUES ET A LA FABRICATION DES PRODUITS)..... | 24 |
| 4.2.4. LE STATUT FISCAL DE LA SOCIETE POURRAIT ETRE REMIS EN CAUSE..... | 26 |
| 4.2.5. RISQUES LIES A LA DEPENDANCE VIS-A-VIS D'HOMMES CLES..... | 26 |
| 4.2.6. LA STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT DE LA SOCIETE POURRAIT DEPENDRE DE SA CAPACITE A GERER SA CROISSANCE INTERNE | 27 |
| 4.2.7. LES ASSURANCES ET LA COUVERTURE DES RISQUES DE LA SOCIETE POURRAIENT NE PAS ETRE ADEQUATES | 27 |
| 4.2.8. LA RESPONSABILITE DE LA SOCIETE POURRAIT ETRE MISE EN JEU PAR L'INTERMEDIAIRE DE SES COCONTRACTANTS ET DE SES SOUS-TRAITANTS | 28 |
| 4.3. RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES | 28 |
| 4.3.1. LA PROTECTION OFFERTE PAR LES BREVETS ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE EST INCERTAINE ET LIMITEE DANS LE TEMPS..... | 28 |
| 4.3.2. LA VIOLATION DES BREVETS DE LA SOCIETE PEUT CONDUIRE A DES PROCEDURES CONTENTIEUSES COUTEUSES ET DONT L'ISSUE EST INCERTAINE | 30 |
| 4.3.3. LA SOCIETE POURRAIT SE TROUVER DANS UNE SITUATION DE VIOLATION DE DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE DE TIERS | 30 |
| 4.3.4. SI LA SOCIETE N'OBTENAIT PAS GAIN DE CAUSE DANS LES LITIGES RELATIFS A L'EXISTENCE DE BREVETS OU AUTRES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE DE TIERS, LA POURSUITE DE SON ACTIVITE POURRAIT S'EN TROUVER AFFECTEE | 31 |
| 4.3.5. LA SOCIETE PARTAGE CERTAINES INFORMATIONS CONFIDENTIELLES AVEC DES TIERS, DONT LE NIVEAU DE PROTECTION DE LA CONFIDENTIALITE ET LA CAPACITE A LA MAINTENIR EST HORS DU CONTROLE DE LA SOCIETE | 31 |
| 4.3.6. L'UTILISATION DE CERTAINS DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE REPOSE SUR DES LICENCES | 32 |
| 4.3.7. LES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE, Y COMPRIS LA DUREE DES BREVETS, PEUVENT EVOLUER..... | 32 |
| 4.4. RISQUES FINANCIERS | 32 |
| 4.4.1. LA SOCIETE POURRAIT AVOIR BESOIN DE RENFORCER SES FONDS PROPRES OU DE RECOURIR A DES FINANCEMENTS COMPLEMENTAIRES AFIN D'ASSURER SON DEVELOPPEMENT | 32 |

| | | |
|--------|--|----|
| 4.4.2. | LA SOCIETE BENEFICIE DU CREDIT IMPOT RECHERCHE ACCORDE PAR L'ETAT FRANÇAIS..... | 33 |
| 4.4.3. | LA SOCIETE POURRAIT NE PAS POUVOIR REPORTER LES DEFICITS FISCAUX FUTURS..... | 34 |
| 4.4.4. | LA SOCIETE A BENEFICIE D'AVANCES REMBOURSABLES DONT LE REMBOURSEMENT ANTICIPE POURRAIT ETRE EXIGE | 34 |
| 4.4.5. | LE CAPITAL SOCIAL DE LA SOCIETE POURRAIT ETRE DILUE..... | 34 |
| 4.4.6. | LA SOCIETE EST EXPOSEE A UN RISQUE DE CHANGE QUI POURRAIT AUGMENTER DANS LE FUTUR | 35 |
| 4.4.7. | RISQUE DE TAUX D'INTERET..... | 35 |
| 4.4.8. | RISQUE DE LIQUIDITE..... | 36 |
| 4.5. | ASSURANCES ET COUVERTURES DES RISQUES | 37 |
| 5. | INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR | 38 |
| 5.1. | HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE..... | 38 |
| 5.1.1. | DENOMINATION SOCIALE DE LA SOCIETE | 38 |
| 5.1.2. | LIEU ET NUMERO D'ENREGISTREMENT DE LA SOCIETE | 38 |
| 5.1.3. | DATE DE CONSTITUTION ET DUREE | 38 |
| 5.1.4. | SIEGE SOCIAL DE LA SOCIETE, FORME JURIDIQUE ET LEGISLATION APPLICABLE | 38 |
| 5.1.5. | HISTORIQUE DE LA SOCIETE | 38 |
| 5.2. | INVESTISSEMENTS | 40 |
| 5.2.1. | PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS REALISES AU COURS DES DEUX DERNIERS EXERCICES..... | 40 |
| 5.2.2. | PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS EN COURS DE REALISATION..... | 40 |
| 5.2.3. | PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS ENVISAGES | 40 |
| 6. | APERÇU DES ACTIVITÉS..... | 41 |
| 6.1. | L'ATHEROSCLEROSE ET LE ROLE PROTECTEUR DES HDL | 47 |
| 6.1.1. | L'ACCUMULATION DE CHOLESTEROL DANS LES ARTERES (ATHEROSCLEROSE) ENTRAINE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES, PREMIERE CAUSE DE MORTALITE DANS LE MONDE | 47 |
| 6.1.2. | LES TRAITEMENTS ACTUELS CONTRE L'ATHEROSCLEROSE ET LEURS LIMITES | 51 |
| 6.1.3. | LE TRAITEMENT PAR LES PARTICULES HDL : UN TRAITEMENT INNOVANT DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES | 57 |
| 6.2. | CER-001, LA SEULE PARTICULE FONCTIONNANT COMME UNE HDL NATURELLE | 58 |
| 6.2.1. | SAMBA, LA DEMONSTRATION CHEZ L'HOMME QUE CER-001 EFFECTUE TOUTES LES ETAPES DE LA VOIE RLT..... | 61 |
| 6.2.2. | DESIGNATIONS DE MEDICAMENT ORPHELIN PAR L'AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT (EMA)..... | 68 |
| 6.2.3. | LE SOUTIEN DE SCIENTIFIQUES DE RENOMMEE INTERNATIONALE..... | 68 |
| 6.2.4. | LES INDICATIONS DE CER-001 CIBLEES PAR CERENIS | 69 |
| 6.3. | PRINCIPALE INDICATION DE CER-001, LA PREVENTION SECONDAIRE DES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES POST SYNDROME CORONARIEN AIGU | 69 |
| 6.3.1. | L'ATHEROSCLEROSE ET LA SURVENANCE D'UN SYNDROME CORONARIEN AIGU, BESOINS MEDICAUX NON SATISFAITS | 69 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 6.3.2. | LE RISQUE DE RECIDIVE POST-SCA, UNE PROBABILITE ELEVEE DANS LES MOIS SUIVANTS UN EVENEMENT CARDIAQUE..... | 71 |
| 6.3.3. | INTERET DU TRAITEMENT DE COURTE DUREE PAR CER-001 CHEZ LES PATIENTS POST-SCA..... | 72 |
| 6.3.4. | LE MARCHE ADRESSABLE DE CER-001 DANS LA PREVENTION SECONDAIRE POST-SCA..... | 73 |
| 6.3.5. | PROGRAMME DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE CHEZ LES PATIENTS POST-SCA..... | 73 |
| 6.4. | LE TRAITEMENT DE LA FPHA PAR CER-001, UNE OPPORTUNITE D'ENTRER SUR LE MARCHE A COURT TERME | 83 |
| 6.4.1. | BASE MOLECULAIRE ET GENETIQUE DE LA FPHA..... | 83 |
| 6.4.2. | ÉPIDEMIOLOGIE ET PREVALENCE DE LA FPHA EN AMERIQUE DU NORD ET EN EUROPE..... | 84 |
| 6.4.3. | PRISE EN CHARGE DE LA FPHA..... | 85 |
| 6.4.4. | JUSTIFICATION THERAPEUTIQUE..... | 86 |
| 6.4.5. | DEUX DESIGNATIONS DE MEDICAMENT ORPHELIN ONT ETE ACCORDEES PAR L'AEM | 86 |
| 6.4.6. | DEVELOPPEMENT CLINIQUE ET STRATEGIE D'HOMOLOGATION POUR LA FPHA..... | 88 |
| 6.4.7. | CALENDRIER DU PROJET | 90 |
| 6.5. | STRATEGIE DE VENTE ET DE COMMERCIALISATION..... | 90 |
| 6.6. | UN RICHE PORTEFEUILLE DE THERAPIES RLT INNOVANTES..... | 92 |
| 6.6.1. | CER-001: PREUVE DE CONCEPT CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE (FH) HOMOZYGOTES | 93 |
| 6.6.2. | CER-209..... | 94 |
| 6.6.3. | CER-002..... | 99 |
| 6.6.4. | CER-522 UN MIMETIQUE DE HDL POUR LE TRAITEMENT DE LA STENOSE VALVULAIRE AORTIQUE..... | 101 |
| 6.7. | FABRICATION | 102 |
| 6.7.1. | FABRICATION DU CER-001: L'ABOUTISSEMENT DANS LA CREATION DE MIMETIQUES DE PARTICULES HDL PRE-B..... | 102 |
| 6.7.2. | CERENIS A DEVELOPPE UN PROCEDE DE FABRICATION A L'ECHELLE COMMERCIALE DE L'APOA-I RECOMBINANTE HUMAINE DE GRANDE PURETE..... | 102 |
| 6.7.3. | LA COMPOSITION EN PHOSPHOLIPIDES DU CER-001 A ETE OPTIMISEE POUR RESSEMBLER LE PLUS ETROITEMENT AUX HDL NATURELLES | 104 |
| 6.7.4. | CERENIS DISPOSE D'UN PROCEDE DE FABRICATION EXCLUSIF A GRANDE ECHELLE POUR PRODUIRE DES PARTICULES HDL HOMOGENES..... | 105 |
| 6.8. | PAYSAGE CONCURRENTIEL..... | 108 |
| 6.8.1. | THERAPIES HDL..... | 108 |
| 6.8.2. | TRAITEMENTS HYPOLIPIDIANTS | 113 |
| 6.9. | UN MANAGEMENT EXPERIMENTE ENTOURE DE SCIENTIFIQUES RECONNUS..... | 116 |
| 6.9.1. | UN MANAGEMENT EXPERIMENTE ET COMPLEMENTAIRE | 116 |
| 6.9.2. | CONSEIL CONSULTATIF SCIENTIFIQUE..... | 118 |
| 6.9.3. | LEADERS SCIENTIFIQUES CONSULTES POUR DES PROGRAMMES SPECIFIQUES DE CERENIS | 119 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 7. | ORGANIGRAMME | 121 |
| 7.1. | ORGANIGRAMME JURIDIQUE | 121 |
| 7.2. | SOCIETES DU GROUPE..... | 121 |
| 7.3. | FLUX FINANCIERS DU GROUPE | 121 |
| 8. | PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS | 122 |
| 8.1. | PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS | 122 |
| 8.1.1. | PROPRIETES IMMOBILIERES LOUEES | 122 |
| 8.2. | QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES | 122 |
| 9. | EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT | 123 |
| 9.1. | PRESENTATION GENERALE | 123 |
| 9.1.1. | PRESENTATION GENERALE | 123 |
| 9.1.2. | CHIFFRE D’AFFAIRES ET PRODUITS OPERATIONNELS..... | 123 |
| 9.1.3. | RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT – SOUS-TRAITANCE..... | 124 |
| 9.1.4. | FRAIS GENERAUX ET ADMINISTRATIFS | 124 |
| 9.1.5. | CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS :..... | 124 |
| 9.1.6. | PRINCIPAUX FACTEURS AYANT UNE INCIDENCE SUR L’ACTIVITE..... | 124 |
| 9.2. | COMPARAISON DES COMPTES DES DEUX DERNIERS EXERCICES | 125 |
| 9.2.1. | FORMATION DU RESULTAT OPERATIONNEL ET DU RESULTAT NET | 125 |
| 9.2.2. | ANALYSE DU BILAN..... | 128 |
| 10. | TRÉSORERIE ET CAPITAUX | 132 |
| 10.1. | INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT..... | 132 |
| 10.1.1. | FINANCEMENT PAR LE CAPITAL..... | 132 |
| 10.1.2. | FINANCEMENT PAR EMPRUNTS ET AUTORISATION DE DECOUVERT..... | 132 |
| 10.1.3. | FINANCEMENT PAR AVANCES REMBOURSABLES ET SUBVENTIONS..... | 132 |
| 10.1.4. | FINANCEMENT PAR LE CREDIT D’IMPOT RECHERCHE | 133 |
| 10.1.5. | ENGAGEMENTS HORS BILAN | 133 |
| 10.2. | FLUX DE TRESORERIE | 134 |
| 10.2.1. | FLUX DE TRESORERIE LIE AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES | 134 |
| 10.2.2. | FLUX DE TRESORERIE LIE AUX ACTIVITES D’INVESTISSEMENTS | 135 |
| 10.2.3. | FLUX DE TRESORERIE LIE AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT | 135 |
| 10.3. | CONDITIONS D’EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT | 135 |
| 10.4. | RESTRICTIONS EVENTUELLES A L’UTILISATION DES CAPITAUX | 135 |
| 10.5. | SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS..... | 135 |
| 11. | RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE | 136 |
| 11.1. | POLITIQUE D’INNOVATION | 136 |
| 11.2. | PROTECTION DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE..... | 136 |
| 11.2.1. | RESUME DES FAMILLES DE BREVETS PAR PRODUIT | 137 |
| 11.2.2. | BREVETS ET DEMANDES DE BREVET | 138 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 11.2.3. | CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHE, DE PRESTATIONS DE SERVICES ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE | 148 |
| 11.2.4. | NATURE ET PORTEE DES BREVETS | 148 |
| 11.2.5. | TERRITOIRE PROTEGE | 148 |
| 11.3. | AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE | 148 |
| 11.4. | LITIGES EN MATIERE DE PROPRIETE INTELLECTUELLE | 148 |
| 12. | INFORMATION SUR LES TENDANCES | 149 |
| 12.1. | PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE | 149 |
| 12.2. | TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE | 149 |
| 13. | PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE | 150 |
| 14. | ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE..... | 151 |
| 14.1. | INFORMATIONS GENERALES RELATIVES AUX FONDATEURS, DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS | 151 |
| 14.1.1. | COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION..... | 151 |
| 14.1.2. | AUTRES MANDATS SOCIAUX EN COURS | 153 |
| 14.1.3. | ADMINISTRATEURS DONT LE MANDAT A PRIS FIN EN 2015..... | 154 |
| 14.1.4. | AUTRES MANDATS SOCIAUX EXERCES AU COURS DES 5 DERNIERS EXERCICES MAIS AYANT PRIS FIN | 155 |
| 14.1.5. | BIOGRAPHIES DES ADMINISTRATEURS | 155 |
| 14.1.6. | OPERATION SUR TITRE DES DIRIGEANTS..... | 159 |
| 14.2. | CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE | 159 |
| 15. | RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES..... | 161 |
| 15.1. | REMUNERATIONS DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS..... | 161 |
| 15.2. | SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS..... | 167 |
| 15.3. | ELEMENTS DE REMUNERATIONS ET AVANTAGES DUS OU SUSCEPTIBLES D'ETRE DUS A RAISON OU POSTERIEUREMENT A LA CESSATION DES FONCTIONS DE DIRIGEANTS DE LA SOCIETE | 167 |
| 15.4. | PRETS ET GARANTIES ACCORDES AUX DIRIGEANTS..... | 168 |
| 16. | FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION | 169 |
| 16.1. | DIRECTION DE LA SOCIETE..... | 169 |
| 16.2. | CONTRATS DE SERVICE ENTRE LES ADMINISTRATEURS ET LA SOCIETE | 169 |
| 16.3. | COMITES SPECIALISES | 169 |
| 16.3.1. | COMITE D'AUDIT | 169 |
| 16.3.2. | COMITE DES REMUNERATIONS | 172 |
| 16.4. | CENSEURS | 174 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 16.5. | RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE ET LE CONTROLE INTERNE | 175 |
| 16.6. | RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRESIDENT | 194 |
| 17. | SALARIÉS..... | 196 |
| 17.1. | NOMBRE DE SALARIES ET REPARTITION PAR FONCTION | 196 |
| 17.2. | PARTICIPATIONS ET STOCKS OPTIONS DETENUS PAR LES MANDATAIRES SOCIAUX | 196 |
| 17.3. | ACCORD DE PARTICIPATION COLLECTIF DES SALARIES | 196 |
| 17.4. | CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION | 196 |
| 17.5. | RESPONSABILITE SOCIALE DE L'ENTREPRISE | 197 |
| 17.6. | RAPPORT DE L'UN DES COMMISSAIRES AUX COMPTES, DESIGNE ORGANISME TIERS INDEPENDANT, SUR LES INFORMATIONS SOCIALES, ENVIRONNEMENTALES ET SOCIETALES FIGURANT DANS LE RAPPORT DE GESTION | 210 |
| 18. | PRINCIPAUX ACTIONNAIRES | 214 |
| 18.1. | REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE | 214 |
| 18.2. | DROITS DE VOTE..... | 214 |
| 18.3. | CONTROLE DE LA SOCIETE..... | 214 |
| 18.4. | ACCORDS POUVANT ENTRAINDER UN CHANGEMENT DE CONTROLE..... | 214 |
| 18.5. | ETAT DES NANTISSEMENTS D' ACTIONS DE LA SOCIETE | 214 |
| 19. | OPÉRATIONS AVEC DES PARTIES LIEES..... | 215 |
| 19.1. | OPERATIONS INTRA-GROUPE..... | 215 |
| 19.2. | CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES PARTIES LIEES AU COURS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2015 | 215 |
| 19.3. | RAPPORTS SPECIAUX DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES..... | 216 |
| 20. | INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ | 219 |
| 20.1. | COMPTES ETABLIS EN NORMES IFRS POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2014 ET 31 DECEMBRE 2015..... | 219 |
| 20.2. | RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDES – EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2015 | 271 |
| 20.3. | COMPTES ANNUELS ETABLIS CONFORMEMENT AU PRINCIPES COMPTABLES FRANÇAIS RELATIFS A L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2015 | 274 |
| 20.4. | RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS – EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2015 | 295 |
| 20.5. | DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES | 298 |
| 20.6. | POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES..... | 298 |
| 20.6.1. | DIVIDENDES ET RESERVES DISTRIBUEES PAR LA SOCIETE AU COURS DES TROIS DERNIERS EXERCICES | 298 |
| 20.6.2. | POLITIQUE DE DISTRIBUTION | 298 |
| 20.7. | PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE | 298 |
| 20.8. | CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE | 298 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 21. | INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES | 299 |
| 21.1. | CAPITAL SOCIAL..... | 299 |
| 21.1.1. | MONTANT DU CAPITAL SOCIAL | 299 |
| 21.1.2. | TITRES NON REPRESENTATIFS DU CAPITAL | 299 |
| 21.1.3. | NOMBRE, VALEUR COMPTABLE ET VALEUR NOMINALE DES ACTIONS DETENUES PAR LA SOCIETE OU POUR SON COMPTE | 299 |
| 21.1.4. | VALEURS MOBILIERES CONVERTIBLES, ECHANGEABLE OU ASSORTIES DE BONS DE SOUSCRIPTION | 303 |
| 21.1.5. | DROITS D'ACQUISITION ET/OU OBLIGATIONS ATTACHES AU CAPITAL EMIS MAIS NON LIBERE ET ENGAGEMENT D'AUGMENTATION DU CAPITAL..... | 319 |
| 21.1.6. | INFORMATIONS RELATIVES AU CAPITAL DES SOCIETES DU GROUPE FAISANT L'OBJET D'UNE OPTION OU D'UN ACCORD CONDITIONNEL OU INCONDITIONNEL PREVOYANT DE LE PLACER SOUS OPTION..... | 322 |
| 21.1.7. | EVOLUTION DU CAPITAL SOCIAL | 322 |
| 21.2. | ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS..... | 323 |
| 21.2.1. | OBJET SOCIAL (ARTICLE 4 DES STATUTS)..... | 323 |
| 21.2.2. | DISPOSITIONS STATUTAIRES OU AUTRES RELATIVES AUX MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION | 324 |
| 21.2.3. | DROITS, PRIVILEGES ET RESTRICTIONS ATTACHES AUX ACTIONS DE LA SOCIETE | 328 |
| 21.2.4. | MODALITES DE MODIFICATION DES DROITS DES ACTIONNAIRES | 329 |
| 21.2.5. | ASSEMBLEES GENERALES D'ACTIONNAIRES | 329 |
| 21.2.6. | DISPOSITIFS PERMETTANT DE RETARDER, DIFFERER OU EMPECHER UN CHANGEMENT DE CONTROLE | 332 |
| 21.2.7. | FRANCHISSEMENTS DE SEUILS STATUTAIRES | 332 |
| 21.2.8. | CONDITIONS PARTICULIERES REGISSANT LES MODIFICATIONS DU CAPITAL..... | 333 |
| 22. | CONTRATS IMPORTANTS | 334 |
| 22.1. | CATALENT PHARMA SOLUTIONS, LLC – ACCORD DE DEVELOPPEMENT ET DE FABRICATION GPEX EN DATE DU 20 OCTOBRE 2008 | 334 |
| 22.2. | CATALENT PHARMA SOLUTIONS, LLC – ACCORD DE VENTE DE LIGNEE CELLULAIRE DERIVEES GPEX EN DATE DU 24 MARS 2010 | 335 |
| 22.3. | IMASIGHT CORP. ACCORD D'ACHAT D'ACTIFS EN DATE DU 18 SEPTEMBRE 2009 | 336 |
| 22.4. | IMASIGHT CORP. – ACCORD DE SOUS-LICENCE EXCLUSIVE EN DATE DU 22 FEVRIER 2010 | 336 |
| 22.5. | NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.– ACCORD DE LICENCE EN DATE DU 21 JUILLET 2005..... | 337 |
| 22.6. | NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD. – ACCORD SUR LES CLAUSES MAJEURES EN DATE DU 10 OCTOBRE 2007 & ACCORD DE RETROCESSION EN DATE DU 7 DECEMBRE 2007..... | 338 |
| 22.7. | CORDENPHARMA | 338 |
| 22.8. | NOVASEP PROCESS SAS - ACCORD DE COLLABORATION EN DATE DU 10 JUIN 2010..... | 338 |
| 22.9. | SOUTH AUSTRALIAN HEALTH AND MEDICAL RESEARCH INSTITUTE LIMITED (SAHMRI) - ACCORD CADRE DE FOURNITURE DE SERVICES EN DATE DU 29 MAI 2013..... | 340 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 22.10. | ICTA PROJECT MANAGEMENT (ICTA SYSTEMS SAS) - ACCORD CADRE DE FOURNITURE DE SERVICES EN DATE DU 8 JUIN 2015..... | 340 |
| 23. | INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS..... | 342 |
| 24. | DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC..... | 343 |
| 25. | INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS | 344 |
| 26. | GLOSSAIRE | 345 |
| 27. | TABLE DE CONCORDANCE RAPPORT DE GESTION ET DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL..... | 350 |

REMARQUES GENERALES

Définitions

Dans le présent document de référence, et sauf indication contraire :

- Les termes la « **Société** » ou « **Cerenis** » désignent la société Cerenis Therapeutics Holding, société anonyme au capital de 892 250.65 €, dont le siège social est situé 265, rue de la Découverte, 31670 Labège, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Toulouse sous le numéro 481 637 718.

Avertissement

Le présent document de référence contient des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché sur lequel celle-ci opère. Ces informations proviennent d'études réalisées soit par des sources internes soit par des sources externes (ex : publications du secteur, études spécialisées, informations publiées par des sociétés d'études de marché, rapports d'analystes). La Société estime que ces informations donnent à ce jour une image fidèle de son marché de référence et de son positionnement concurrentiel sur ce marché. Toutefois, ces informations n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant et la Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats.

Informations prospectives

Le présent document de référence comporte également des informations sur les objectifs et les axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « estimer », « considérer », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entend », « devrait », « souhaite » et « pourrait » ou toute autre variante ou terminologie similaire. L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et axes de développement ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme une garantie que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Il s'agit d'objectifs qui par nature pourraient ne pas être réalisés et les informations produites dans le présent document de référence pourraient se révéler erronées sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, sous réserve de la réglementation applicable, notamment le Règlement général de l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** »).

Facteurs de risque

Les investisseurs sont également invités à prendre en considération les facteurs de risques décrits au chapitre 4 « Facteurs de risque » du présent document de référence avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques serait susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers ou objectifs de la Société. Par ailleurs, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient ainsi perdre tout ou partie de leur investissement.

Autres

Pour la bonne compréhension du lecteur, un glossaire regroupant les principaux termes scientifiques et techniques utilisés figure au chapitre 26 du présent document de référence.

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1. Responsable du document de référence

Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général

1.2. Attestation de la personne responsable

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

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et le rapport de gestion dont la table de concordance figure au paragraphe 27 présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes données dans le présent document ainsi qu'à la lecture d'ensemble du présent document.

Le rapport des contrôleurs légaux sur les comptes en norme IFRS relatifs aux exercices clos le 31 décembre 2013 et le 31 décembre 2014 figurant au paragraphe 20.2 du document de base enregistré par l'AMF le 3 mars 2015 sous le numéro I.15-009 contient l'observation suivante : « Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note II.A ii « Principes généraux » de l'annexe qui expose les raisons pour lesquelles le principe de continuité de l'exploitation a été retenu ».

Monsieur Jean-Louis Dasseux,
Directeur Général

Labège, le 29 avril 2016

1.3. Responsable de l'information financière

Monsieur Cyrille Tupin,
Directeur administratif et financier
Adresse : 265, rue de la Découverte, 31670 Labège
Téléphone : 05 62 24 09 45
Adresse électronique : investor@cerenis.com

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1. Commissaires aux comptes titulaires

Deloitte & Associés, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles, 185 C avenue Charles de Gaulle, 92200 Neuilly sur Seine
représenté par Monsieur Etienne Alibert

Le cabinet Deloitte & Associés a été nommé par l'Assemblée Générale du 28 juin 2011 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée Générale à tenir dans l'année 2017 en vue de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

HLP Audit SAS, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Rennes, 3 chemin du Pressoir Chênaie, 44100 Nantes
représenté par Monsieur Freddy Garcin

Le cabinet HLP Audit a été nommé par l'Assemblée Générale du 23 décembre 2014 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée Générale à tenir dans l'année 2020 en vue de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

2.2. Commissaires aux comptes suppléants

BEAS SARL, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles, 7-9 Villa Houssay, 92200 Neuilly sur Seine Cedex
Suppléant de Deloitte & Associés

Le cabinet BEAS a été nommé par l'Assemblée Générale du 28 juin 2011 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée Générale à tenir dans l'année 2017 en vue de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

OSIS SARL, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Rennes, 3 chemin du Pressoir Chênaie, 44100 Nantes
Suppléant de HLP Audit SAS

Le cabinet OSIS SARL a été nommé par l'Assemblée Générale du 23 décembre 2014 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée Générale à tenir dans l'année 2020 en vue de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

La Société qui ne détient qu'une filiale aux Etats-Unis et aucune autre participation au 31 décembre 2015, a établi ses comptes annuels conformément aux normes comptables françaises, ainsi que des comptes consolidés en normes IFRS obligatoires pour l'exercice 2015.

Les informations financières sélectionnées et présentées ci-dessous sont extraites des comptes, figurant au paragraphe 20.1 « Comptes établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015 » du présent document de référence ; les éléments relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2013 proviennent du document de base.

Les données comptables et opérationnelles ci-après sélectionnées doivent être lues en relation avec les informations contenues dans les chapitres 9 « Examen de la situation financière et du résultat » et 10 « Trésorerie et capitaux » du présent document de référence

Bilan simplifié

| Actif (en milliers d'euros) | 31/12/2015 | 31/12/2014 |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Total Actifs non courants | 446 | 73 |
| Total Actifs courants | 45 661 | 10 764 |
| TOTAL ACTIF | 46 107 | 10 837 |
| | | |
| Passif (en milliers d'euros) | 31/12/2015 | 31/12/2014 |
| Total Capitaux Propres | 33 198 | 12 |
| Total Passifs non courants | 7 120 | 6 124 |
| Total Passifs courants | 5 790 | 4 701 |
| TOTAL PASSIF | 46 107 | 10 837 |

Compte de résultat simplifié

| Compte de résultat (en milliers d'euros) | 31/12/2015 | 31/12/2014 |
|---|-------------------|-------------------|
| Chiffre d'affaires | 0 | 0 |
| Frais administratifs et commerciaux | (2 913) | (2 971) |
| Frais de recherche | (12 561) | (3 098) |
| RESULTAT OPERATIONNEL | (15 474) | (6 069) |
| Résultat Financier | (1 164) | (531) |
| Impôt sur les bénéfices | 0 | 37 |
| RESULTAT NET | (16 638) | (6 563) |

Tableau de flux de trésorerie

| Tableau de flux de trésorerie (en millier d'euros) | 31/12/2015 | 31/12/2014 |
|---|-------------------|-------------------|
| Flux de trésorerie des activités opérationnelles | (13 711) | (3 303) |
| Flux de trésorerie des activités d'investissement | (171) | 1 |
| Flux de trésorerie des activités de financement | 48 993 | 0 |
| Variation de Trésorerie Nette | 35 111 | (3 302) |
| Trésorerie d'ouverture | 7 843 | 11 141 |
| Trésorerie de clôture | 42 951 | 7 843 |

4. FACTEURS DE RISQUE

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de référence, y compris les facteurs décrits dans le présent chapitre, avant de décider d'acquiescer ou de souscrire des actions de la Société. Dans le cadre de la préparation du présent document de référence, la Société a procédé à une revue des risques qu'elle estime, à la date du présent document de référence, comme étant susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses perspectives, ses résultats ou son développement et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques présentée au présent Chapitre 4 n'est pas exhaustive et que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du présent document de référence, comme susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement, peuvent exister ou pourraient survenir.

Cerenis a développé un portefeuille de produits innovants à différents stades de développement et basés sur la voie de transport retour des lipides (RLT), qui favorise l'élimination du cholestérol. Ces produits en développement adressent le traitement des maladies cardiovasculaires ainsi que le traitement de maladies métaboliques associées, telles que la stéatose hépatique non-alcoolique (NASH).

Depuis sa création, Cerenis a concentré l'essentiel de ses investissements au développement du produit CER-001, ainsi qu'au développement du processus de fabrication de celui-ci. Le 10 juin 2010, la Société a conclu un accord de collaboration avec Novasep Process SAS (Novasep), qui fabrique les lots de CER-001.

CER-001 est un candidat médicament visant à réduire les plaques d'athérome dans les parois vasculaires, destiné au traitement des maladies cardiovasculaires d'une part, et au traitement de la maladie orpheline FPHA (déficience en HDL). La Société détient des droits de propriété ou de licence sur quatre familles de brevets relatives au CER-001.

En outre les autres produits de Cerenis en portefeuille sont :

- CER-522 est un mimétique d'HDL à base de peptide analogue à l'apoA-I, prêt à entrer en Phase 1 de développement clinique pour le traitement de la sténose valvulaire aortique (SVA). Les mimétiques du HDL sont couverts par la Famille 6 de brevets, qui est la pleine propriété de la Société.*
- CER-209 est le premier candidat-médicament dans sa catégorie, celle des agonistes du récepteur P2Y13 dispensés par voie orale. En raison des effets métaboliques favorables observés sur le foie au cours des expériences précliniques, le CER-209 peut aussi offrir un mécanisme nouveau pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique (NASH). Ces agonistes du récepteur P2Y13 sont couverts par la Famille 7 de brevets, qui est la pleine propriété de la Société.*
- CER-002 est un agoniste spécifique pour le PPAR δ . Les maladies cibles potentielles incluent le syndrome métabolique, les maladies mitochondriales ainsi que le lupus systémique érythémateux. CER-002 est couverts par la famille 8 de brevets. La Société dispose d'une licence exclusive pour cette technologie concédée par Nippon Chemiphar Co., Ltd. qui en est le propriétaire.*

La stratégie à court et moyen terme de Cerenis repose sur le développement de CER-001 dans le cadre de l'indication de maladie orpheline, la FPHA, via une prochaine phase III TANGO dont les résultats devraient être disponibles au troisième trimestre 2017, qui devrait permettre une mise sur le marché à l'horizon 2018, et le développement de CER-001 pour la prévention du risque cardiovasculaire post-SCA, via une prochaine phase II CARAT qui devrait s'achever au premier trimestre 2017, et se poursuivre par une phase III, une étude pivotale de réduction des événements cardiovasculaires sur une population élargie (CALMS).

Cerenis doit encore franchir de nombreuses étapes avant de pouvoir commercialiser CER-001. Cette commercialisation ne pourra avoir lieu qu'après avoir passé avec succès les différentes phases cliniques, puis avoir obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

À l'heure actuelle, Cerenis projette de commercialiser CER-001 en direct pour la maladie orpheline en Europe. L'étude de phase III (CALMS) sera quant à elle conduite avec un partenaire, qui pourrait prendre en charge tout ou partie des frais liés à la conduite de cette étude de phase III, étant précisé que les frais liés à l'élaboration d'un procédé de fabrication à grande échelle ont d'ores et déjà été supportés par la Société. En outre, Cerenis n'a pas l'intention de commercialiser seule la prévention post-SCA et cherchera à optimiser ce partenariat dans l'intérêt de ses actionnaires.

Il est précisé qu'à la date du présent document de référence, la Société n'a signé aucun contrat de licence avec un laboratoire pharmaceutique.

Cerenis attire donc l'attention des lecteurs sur les risques liés à l'absence de chiffre d'affaires en attendant la commercialisation de CER-001 pour la FPHA qui pourrait intervenir au cours de l'exercice 2018, et à ceux inhérents aux résultats des essais cliniques.

4.1. Risques liés aux produits et au marché de la Société

4.1.1. Les produits en cours de développement par la Société doivent faire l'objet d'études précliniques et cliniques coûteuses, rigoureuses et très réglementées, dont le nombre, les délais de réalisation et l'issue sont incertains

La Société mène des programmes précliniques et cliniques¹ ayant comme objectif principal le développement et la commercialisation de solutions thérapeutiques pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques. Le développement d'un candidat-médicament est un processus long et onéreux se déroulant en plusieurs phases distinctes, chacune étant coûteuse et pouvant conduire à un échec ou un retard dans l'obtention de l'autorisation et de la commercialisation du produit. En outre, les autorités réglementaires des différents pays dans lesquels la Société a l'intention de commercialiser ses produits pourraient avoir une interprétation des résultats différente de celle de la Société et pourraient, en tout état de cause, demander de façon discrétionnaire des tests supplémentaires (concernant notamment les protocoles d'étude, les caractéristiques et le nombre de patients, les durées de traitement, les méthodes analytiques et le suivi post traitement) ou imposer, lors de ces essais, des exigences additionnelles et imprévues.

¹ Pour rappel :

Phases précliniques : Tests en laboratoire afin d'évaluer les principaux effets de la molécule et sa toxicité.

Phases I : Etude du comportement de la molécule testée dans l'organisme en fonction du temps (cinétique d'absorption et d'élimination) et analyse de la sécurité et de la tolérance chez l'être humain. Cette phase est menée sur un petit nombre de personnes volontaires et non malades (volontaires sains).

Phases II : Estimation de l'efficacité et de la sécurité de la molécule et détermination de la dose thérapeutique de la molécule.

Phases III : Comparaison de l'efficacité du nouveau médicament par rapport au traitement de référence. Cette phase s'adresse à un grand nombre de patients. Les patients sont sélectionnés sur des critères précis qui permettront de répondre à la question de l'efficacité et du bénéfice du médicament testé comme nouveau traitement standard de la maladie concernée.

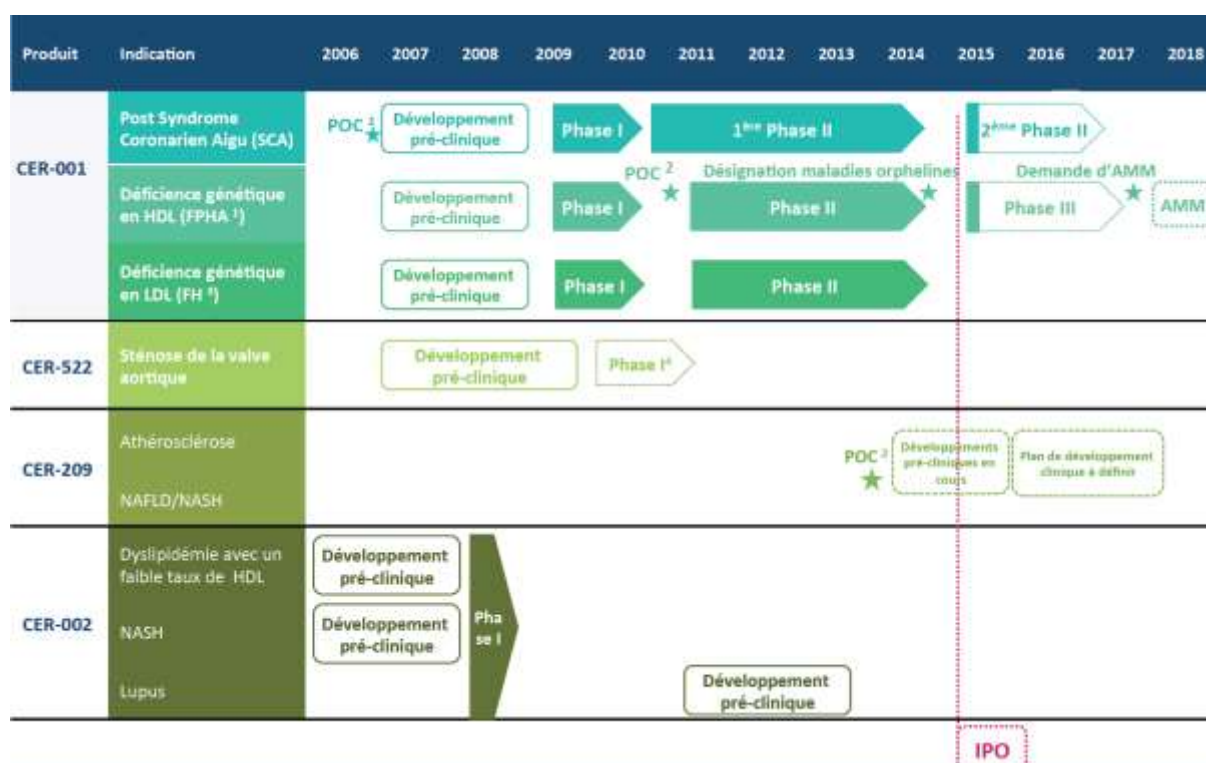
L'issue de ces études est donc hautement incertaine à tous points de vue et la Société ne peut par conséquent garantir que les essais cliniques aboutiront à des résultats commercialisables ou que ces essais cliniques seront réalisés dans des délais permettant une commercialisation rentable.

De manière générale, le temps de développement d'un médicament en santé humaine est long, 12 à 15 ans, entre la découverte de la molécule (candidat médicament) et la mise à disposition du médicament pour des patients.

Dans le cas du développement de médicament visant une population large, les phases de sélection et précliniques peuvent durer de 2 à 4 ans, des phases I (études simple dose et multiples doses) peuvent prendre entre 1 à 2 ans, suivies de phases II qui peuvent prendre entre 2 et 4 ans, puis de une ou plusieurs phases III prenant en tout 3 à 5 ans, et enfin l'Autorisation de mise sur le marché peut prendre de 1 à 3 ans. Néanmoins ces durées approximatives demeurent très variables en fonction de la nature des candidats-médicaments (nouvelle entité chimique, produit biologique) et des pathologies ciblées (maladies rares ou traitement thérapeutique aigu ou chronique).

En particulier, dans le cas de maladies rares, les autorités peuvent raccourcir, à leur convenance, le temps de développement d'un candidat-médicament afin d'adresser un important besoin médical insatisfait.

Depuis le début de ses activités en 2005, la Société a développé 4 programmes de recherche. Les étapes déjà réalisées par la Société à la date du document de référence sont les suivantes :



1. Hypo Alphasipoprotéïnémie Familiale Primaire
2. Preuve de Concept
3. Hypercholestérolémie familiale (FH) due à une déficience génétique du récepteur LDL. Confère section 6.6.1
4. L'« Investigational new drug » (IND) a été accepté par la FDA en avril 2009. Le CER-522 est prêt à rentrer en étude clinique de phase I. Voir section 6.6.4.

Les différentes études menées par la Société sur ces 4 programmes, et en conséquence les stades d'avancement de chacun, ont été guidées depuis la création de la Société par ses choix stratégiques en termes de produits et d'allocation de ressources.

Par ailleurs, la Société pourrait éprouver des difficultés à recruter et retenir des patients afin de participer aux essais cliniques. Une fois recrutés, les patients participant à ces essais pourraient, à tout moment et sans avoir à se justifier, suspendre ou mettre un terme à leur participation. Si un trop grand nombre de patients mettaient un terme à leur participation à un essai clinique, l'analyse des résultats de cette étude pourrait ne plus avoir de portée statistique suffisante.

Les études cliniques conçues et coordonnées par la Société, sont produites par les centres médicaux et hospitaliers, autrement appelés les *contract research organisations* (CRO), dont la qualité des travaux (sélection des populations, mesures des lignes de base, respect des protocoles / doses / nombre d'administrations / délais intermédiaires, restitution des données) est déterminante dans l'appréciation et la précision des résultats.

La Société ne peut pas garantir que les résultats des essais cliniques démontreront la tolérance, la sécurité (y compris l'absence ou le caractère limité d'effets secondaires indésirables ou d'interaction avec d'autres médicaments ou solutions thérapeutiques) et l'efficacité d'un ou plusieurs de ses produits thérapeutiques chez l'animal et chez l'homme. Tout échec ou résultats équivoques lors de l'une des différentes phases cliniques pour une indication donnée pourrait retarder le développement et la commercialisation du produit thérapeutique concerné voire entraîner l'arrêt de son développement. Ainsi l'étude CHI SQUARE, au cours de laquelle différentes doses ont été testées (3, 6 et 12 mg/kg), n'a pas atteint son objectif principal qui était défini par l'observation d'une réduction de la plaque d'athérome à la seule dose de 12 mg/kg par rapport au placebo. Bien que cette étude ait permis d'observer une mobilisation de cholestérol par CER-001 à toutes les doses testées (3, 6 et 12 mg/kg) ainsi qu'un bon profil de sécurité patient, la réduction du volume total d'athérome vs. placebo à la dose de 12 mg/kg, qui était l'objectif principal de l'étude, n'a pas été atteint. Toutefois, la réduction du volume total d'athérome vs. baseline (volume à l'entrée de l'étude) a été statistiquement significative à 3 mg/kg, démontrant que le produit est plus efficace administré en plusieurs fois à un dosage faible, plutôt qu'à un dosage élevé.

Une analyse complémentaire et indépendante des données menée par SAHMRI a permis de confirmer que la dose de 3 mg/kg était optimale et qu'elle serait la dose sélectionnée pour la prochaine étude de phase II. Ainsi, les résultats obtenus, associés aux autres études cliniques menées en parallèle (SAMBA et MODE, se référer au chapitre 6 du présent document de référence), confortent la Société dans le développement de CER-001, cette étude ayant permis de confirmer la sécurité du candidat-médicament CER-001, d'identifier la dose optimale, de préciser les mécanismes d'efficacité et d'optimiser le protocole des prochaines études. La Société mène actuellement une étude de phase II de CER-001 pour l'indication de traitement post-SCA (CARAT) qui lui permettra de confirmer ces résultats centrés sur des doses de 3mg/kg pour un nombre de 10 administrations, plus élevé que le nombre d'administrations retenu lors de l'étude précédente.

Deux développements prioritaires sont à ce jour ciblés par la Société : l'indication post-syndrome coronarien aigu (SCA) qui est en phase II et l'indication maladie orpheline (FPHA) actuellement en phase III. Les calendriers de développement des études relatives à ces indications sont présentés au chapitre 6 du présent document de référence.

L'entrée en phase III ou la commercialisation de certains candidats-médicaments exposera des échantillons de population plus larges au candidat-médicament en question qui pourraient ainsi révéler des problèmes de sécurité, des effets secondaires indésirables, pouvant dans des cas

extrêmes entraîner le décès de patient(s), ou une absence d'efficacité ou des interactions qui n'auraient jusqu'alors pas été prévus ni détectés. Par ailleurs, les études de phase III peuvent également déclencher ou aggraver des pathologies préexistantes ou non, inconnues actuellement, ce qui pourrait retarder, voire interrompre le développement des produits concernés. En outre, la réalisation de certaines études cliniques pourrait nécessiter la conclusion de partenariats par la Société, notamment pour les besoins d'une large étude de phase III, et en conséquence la Société sera soumise aux risques décrits aux paragraphes 4.1.8 et 4.2.3 du présent document de référence.

Si l'un des risques mentionnés ci-dessus se matérialise, ou en cas d'échec ou de retard dans la réalisation des essais cliniques d'un candidat-médicament, la commercialisation du médicament pourrait être retardée ou ne pas aboutir, ce qui aurait un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa crédibilité ou sa réputation, sa capacité à procéder à de nouvelles levées de fonds, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.2. Toute étude clinique doit être soumise à l'autorisation préalable des autorités de santé

Tous les produits de la Société sont actuellement en phase d'études précliniques ou cliniques et aucun n'a fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. Par conséquent, des études cliniques additionnelles seront nécessaires. Toutes ces études sont soumises à l'autorisation préalable des autorités réglementaires dans le pays dans lequel il est prévu de les mener ainsi que divers autres comités, dont des comités d'éthique, comités de management de l'étude ou comités de sécurité. Un refus d'autorisation ou un avis négatif d'un comité pourrait suspendre ou mettre un terme au programme de développement clinique de la Société. Une fois l'autorisation obtenue, les autorités de santé ou la Société pourraient décider de la suspension ou de l'arrêt prématuré du développement du candidat-médicament. La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.3. Des interactions avec d'autres médicaments pourraient retarder ou empêcher la commercialisation des produits de la Société

Les produits de la Société sont destinés à être utilisés en combinaison avec d'autres médicaments. La Société mènera des études afin d'évaluer les risques d'interactions de ses produits avec d'autres médicaments et traitements pris conjointement. Ces études ne peuvent, par nature, couvrir toutes les combinaisons possibles. De plus, il ne peut être garanti que les produits de la Société n'auront pas d'interaction négative avec d'autres médicaments ou traitements parmi des populations non couvertes par les études ou que de telles interactions ne se révéleront pas une fois les produits mis sur le marché. Ces interactions pourraient avoir des effets secondaires indésirables inacceptables ou non détectés ou réduire ou anéantir l'efficacité des produits de la Société, ce qui pourrait diminuer le potentiel commercial des produits de la Société, ralentir leur développement, et par conséquent, avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.4. Des autorisations de mises sur le marché doivent être obtenues préalablement à toute commercialisation des produits de la Société

La Société exerce son activité dans un domaine très réglementé par les autorités sanitaires, en particulier la *Food and Drug Administration* aux Etats-Unis (« **FDA** ») ou l'Agence Européenne du Médicament (« **AEM** ») en Europe. Tous les médicaments développés par la Société nécessitent des autorisations de mise sur le marché (« **AMM** ») pour chaque pays dans lequel le médicament sera commercialisé. La Société ne peut garantir que toute demande d'AMM sera accordée par les

autorités sanitaires pour un pays donné. Le défaut d'obtention d'une AMM dans un pays donné aura pour conséquence d'empêcher la Société de commercialiser ses produits dans ledit pays. A ce jour, la Société n'a déposé aucune demande d'AMM.

L'obtention d'une AMM dépend de plusieurs facteurs, dont certains ne sont pas du ressort de la Société. Ces facteurs incluent, entre autres, la capacité de la Société à poursuivre le développement de ses candidats-médicaments en phases cliniques préliminaires ou d'amener les produits actuellement en phase préclinique à un stade clinique ou d'une phase clinique à la suivante, de la capacité de la Société ou de ses CRO (*Clinical Research Organisation*) à mener à bien les essais cliniques requis, dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers prévus, et du respect des bonnes pratiques cliniques par la Société, ses CRO et ses autres partenaires, de démontrer l'efficacité du candidat-médicament, et de réaliser des études de toxicité et morbidité, et mortalité.

Un retard ou un échec dans l'obtention d'une AMM sur tout ou partie des marchés de la Société pour un produit donné pourrait aboutir à une perte des coûts de développement, de la valeur de marché du produit et de la propriété intellectuelle qui y est attachée et à une incapacité à commercialiser le produit à grande échelle ce qui pourrait, par conséquent, avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.5. Les AMM pourraient être modifiées ou retirées par les autorités sanitaires

Si, après obtention de l'AMM, il était avéré que les produits thérapeutiques de la Société entraînent des effets secondaires ou des interactions indésirables ou non décelés pendant la période d'essais cliniques y compris, par exemple, comme conséquence d'interactions avec d'autres médicaments une fois commercialisés (se référer au paragraphe 4.1.3 ci-dessus) les AMM pourraient être modifiées voire retirées et il pourrait être alors impossible à la Société de poursuivre la commercialisation de son produit pour tout ou partie des indications visées, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.6. La commercialisation des produits de la Société pourrait ne pas être un succès

A ce jour, aucun candidat-médicament développé par la Société n'a fait l'objet d'une demande d'AMM. Si la Société réussit à obtenir une AMM l'autorisant à commercialiser ses produits, et notamment le CER-001, elle pourrait néanmoins ne pas réussir à obtenir l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers-payeurs.

Le développement de la Société et sa capacité à générer des revenus dépendront du degré d'acceptation des produits de la Société par le marché qui repose sur plusieurs facteurs, tels que, notamment :

- son efficacité et la perception de son bénéfice thérapeutique par les prescripteurs et les patients ;
- l'absence de survenance éventuelle d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses indésirables ;
- la facilité d'utilisation du produit, liée notamment à son mode d'administration ;
- le coût du traitement ;

- les politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers-payeurs ;
- la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ;
- le soutien des leaders d'opinion dans le domaine des maladies cardiovasculaires et métaboliques ; et
- le développement d'un ou plusieurs produits concurrents pour la même indication.

Si un ou plusieurs produits de la Société n'entraînaient pas l'adhésion par le marché, pour une ou plusieurs des raisons évoquées ci-dessus ou pour toute autre raison, dans un ou plusieurs pays, cela pourrait affecter négativement leur rentabilité ou leur potentiel commercial, ce qui pourrait par conséquent avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

De plus, la commercialisation des produits de la Société pourrait nécessiter de conclure des partenariats (se référer aux paragraphes 4.1.8 et 4.2.3 ci-dessous).

4.1.7. La plupart des moyens humains, financiers et matériels de la Société est dédiée au développement d'un seul candidat-médicament, le CER-001

La Société dépend fortement du succès d'un seul candidat-médicament et, en conséquence, est particulièrement exposée aux retards dans le développement et la commercialisation du CER-001 ainsi qu'aux développements ultérieurs de ce candidat-médicament.

L'échec ou le retard de la Société dans le développement ou la commercialisation du CER-001 pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.8. La Société pourrait être amenée à conduire elle-même les essais cliniques de phase III pour CER-001, ce qui nécessiterait un financement important

La Société pourrait décider de conduire elle-même les essais cliniques de phase III, ou de conclure des partenariats pour les besoins des essais cliniques de phase III (se référer au paragraphe 4.2.3 ci-dessous). La conduite de ces essais cliniques nécessitera d'importantes ressources financières, dont la Société pourrait ne pas disposer. Par conséquent, la capacité de la Société à engager de telles ressources dépendra de sa capacité à obtenir un financement adéquat.

Tout retard, insuffisance, ou incapacité à obtenir un tel financement ou l'impossibilité de l'obtenir à un coût acceptable pourrait retarder ou empêcher la réalisation des essais cliniques de phase III pour le CER-001 dans le ou les pays concernés et pourrait par conséquent avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.9. Il existe de nombreux concurrents dans le domaine du traitement thérapeutique des maladies cardiovasculaires et métaboliques

La Société opère dans un domaine hautement concurrentiel et il existe de nombreux concurrents dont notamment des laboratoires pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie, institutions, universités et autres organismes de recherche, qui sont activement engagés dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de réponses thérapeutiques aux maladies cardiovasculaires et métaboliques. Certains concurrents de la Société bénéficient de ressources et d'une expérience beaucoup plus importantes que la Société, à tous les points de vue (se référer au

paragraphe 6.8 du chapitre 6 du présent document de référence). Cette concurrence se porte principalement sur les thérapies visant la diminution des cholestérols LDL. Sur les thérapies HDL, la concurrence de la Société est moins intense en particulier dans le segment des mimétiques de HDL, qui sont le domaine de la Société (voir chapitre 6.8. PAYSAGE CONCURRENTIEL).

La Société ne peut garantir que des concurrents ne développeront pas des produits alternatifs concurrençant avec succès les produits de la Société, en termes d'efficacité, de mode d'action, de prix, de commercialisation ou étant considérés par le marché comme étant de qualité similaire ou supérieure aux produits de la Société ou les rendant obsolètes. Par ailleurs, la Société ne peut garantir que des concurrents n'obtiendront pas une AMM de leurs produits avant que la Société ne soit en mesure de commercialiser ses propres produits.

En outre, la Société ne peut garantir que ses concurrents ne déploieront pas des ressources supérieures en vue de réduire ou de limiter les perspectives de la Société ou de ses produits. La survenance de l'un de ces risques pourrait avoir un impact significatif sur la capacité de la Société à générer des profits à partir de ses produits ce qui pourrait, par conséquent, avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.10. La performance commerciale des produits de la Société dépendra de sa capacité à fixer des prix assurant une rentabilité financière suffisante

Les performances commerciales de la Société dépendront, en partie, de sa capacité à fixer le prix de vente de ses produits, qu'il soit payé par des particuliers ou par des tiers-payeurs, tels que les compagnies d'assurance, les organismes publics compétents et les organismes sociaux. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé et des déficits budgétaires des pays constituant une partie des marchés clefs pour la Société, les pressions sur le contrôle et la réduction des prix de vente des médicaments et sur les niveaux de remboursement s'intensifient et devraient continuer à s'intensifier dans le futur.

Le prix de vente et le niveau de remboursement des produits de la Société fera l'objet de négociations, pays par pays, au regard notamment de la sécurité et de l'efficacité perçues et réelles de chaque produit. Si la Société (ou ses partenaires) ne négocient pas de façon satisfaisante les prix de vente et les niveaux de remboursement, cela pourrait affecter défavorablement de façon significative la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.11. Le cadre légal et réglementaire relatif aux produits de la Société pourrait évoluer

La Société exerce son activité dans un marché fortement réglementé et ce cadre réglementaire pourrait évoluer dans des marchés clefs pour la Société, notamment aux Etats-Unis, en Europe, en Inde, en Chine et au Japon. Ces changements pourraient avoir pour conséquence une limitation des indications pour lesquelles la Société pourrait commercialiser ses produits ou empêcher toute commercialisation. Le coût de la mise en conformité avec les réglementations existantes est important et croissant. Si cette tendance continue, cela pourrait réduire la valeur économique des produits de la Société.

Par exemple, certaines autorités de santé et en particulier la FDA ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données requises afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un candidat-médicament. Ces exigences ont réduit le nombre de candidats-médicaments répondant aux critères d'octroi d'une *New Drug Application* ou d'une AMM et ainsi le nombre de

produits autorisés. Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque après l'octroi de leur AMM. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suspension ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

Si la Société ne parvenait pas à se conformer à de telles réglementations ou évolutions du cadre réglementaire, elle pourrait se voir imposer des sanctions importantes et notamment des amendes, rappels de produits, restrictions de vente, suspension temporaire ou permanente de ses activités et des poursuites pénales ou civiles. La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.12. Le développement et la commercialisation de produits pharmaceutiques expose la Société à une mise en jeu de sa responsabilité du fait des produits

La Société est et sera exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité lors du développement clinique, de la fabrication et de la commercialisation de ses produits. Sa responsabilité pourrait ainsi par exemple être engagée par des patients participant aux essais cliniques en raison d'effets secondaires inattendus. En outre, la Société pourrait voir sa responsabilité engagée en raison d'effets secondaires non détectés causés par l'interaction de l'un des produits de la Société avec d'autres médicaments à la suite de la mise sur le marché du candidat-médicament. Des plaintes pénales ou des poursuites judiciaires pourraient également être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les agences réglementaires, des sociétés pharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. A ce jour, la Société n'a jamais fait l'objet de telles actions. Ces actions peuvent inclure des demandes résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce pas ou peu de contrôle (se référer au paragraphe 4.2.8 du présent document de référence) Si la responsabilité de la Société du fait des produits était mise en jeu, sa réputation et la commercialisation de ses produits pourraient en être gravement affectées, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa réputation, ses perspectives, sa capacité à procéder à de nouvelles levées de fonds, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.13. Des solutions thérapeutiques alternatives, actuellement à des stades de développement variés, pourraient réduire la taille du marché potentiel de la Société

Un certain nombre de solutions thérapeutiques alternatives et chirurgicales destinées à combattre les maladies cardiovasculaires et métaboliques font l'objet de recherches et en sont à divers stades de développement. Si ces solutions s'avéraient efficaces et/ou sûres, cela pourrait réduire l'étendue potentielle du marché des produits de la Société ce qui pourrait par conséquent avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.2. Risques liés à l'activité de la Société

4.2.1. Depuis sa création, la Société a enregistré des pertes chaque année et n'a réalisé aucun chiffre d'affaires au cours des deux derniers exercices. Elle connaîtra probablement de nouvelles pertes au cours des années futures liées au financement de son développement

Depuis sa création en 2005, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles. A ce jour, les pertes nettes cumulées de la Société s'élèvent à environ 134 millions d'euros. Ces pertes

résultent des frais de recherche et développement internes et externes, notamment liés à la réalisation de nombreux essais précliniques et cliniques principalement dans le cadre du développement du CER-001. La Société pourrait connaître de nouvelles pertes au cours des prochaines années liées au financement de son développement au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement se poursuivront et s'accéléreront et éventuellement, de l'acquisition de nouvelles technologies, produits ou licences. La Société ne peut pas garantir qu'elle générera un jour suffisamment de revenus pour compenser les pertes passées, présentes et futures et atteindre son seuil de rentabilité, ce qui pourrait affecter la capacité de la Société à poursuivre ses opérations. En outre, même si la Société atteint un seuil de rentabilité satisfaisant, cette rentabilité pourrait ne pas être durable. Toute incapacité à générer durablement des profits pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.2.2. La Société est dépendante d'un nombre limité de fournisseurs et prestataires

La Société est dépendante de tiers pour son approvisionnement en diverses matières premières, qui entrent dans la fabrication de ses produits et lots cliniques nécessaires à la conduite de ses essais cliniques et précliniques. Toute défaillance ou tout retard de leur part pourrait avoir des conséquences sur la durée, le coût, voire la poursuite, des études cliniques et la qualité des données qui doit répondre à des normes strictes (Bonnes Pratiques de Laboratoire, Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Fabrication) imposées par les autorités réglementaires de tutelle et donc retarder la commercialisation des produits.

A cet égard, la souche « mère » des cellules utilisées dans le processus de fabrication de CER-001, dont Cerenis a la pleine propriété, est conservée dans plusieurs flacons, gardés dans deux sites différents, gérés par la société Catalent. La Société pourrait, toutefois, faire appel à d'autres fournisseurs répondant aux normes imposées par les autorités réglementaires.

Toute défaillance de l'un ou l'autre des fournisseurs ou prestataires de la Société pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.2.3. La Société pourrait être exposée à un risque de défaut de sous-traitance (notamment ceux liés à l'externalisation des études cliniques et à la fabrication des produits)

La Société recourt à la sous-traitance dans le cadre du développement du CER-001 (pour la fabrication des lots de médicaments et pour la conduite des études cliniques). Elle est donc amenée à confier à ses sous-traitants la fabrication et le développement de procédés complexes qui doivent être très surveillés, ainsi que les essais cliniques. La Société dépend donc de tiers pour la conduite des études cliniques et la fabrication de ses produits.

Sous-traitance de la fabrication des produits

La Société a conclu un accord de sous-traitance pour la production du CER-001 avec la société NOVASEP, tel que décrit au paragraphe 22.8. du présent document de référence, lui permettant d'assurer la production des lots nécessaires à la conduite des études cliniques. En outre, la Société pourrait être amenée à conclure de nouveaux accords, avec NOVASEP ou d'autres sous-traitants, en cas notamment d'augmentation des besoins de production, et en particulier pour répondre aux normes pharmaceutiques lors de la commercialisation du CER-001.

Toute interruption de l'approvisionnement par ses principaux sous-traitants, pour quelque raison que ce soit, y compris notamment, en raison d'une incapacité à maintenir les autorisations réglementaires nécessaires ou à satisfaire les conditions de fabrication et de test, conduirait probablement à un retard ou un arrêt des essais cliniques et précliniques de la Société, ce qui affecterait en conséquence l'éventuelle fabrication et la commercialisation des produits de la Société.

Dans le cas d'une interruption d'approvisionnement, la Société pourrait ne pas trouver d'autres sous-traitants capables de fournir des produits et services en quantité et qualité suffisantes ou à un coût raisonnable.

Dans la mesure où la Société changerait de fabricant pour ses produits, il lui serait demandé de procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication en vigueur. Cette revalidation pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et pourrait requérir l'attention du personnel le plus qualifié de la Société. Si la revalidation était refusée, la Société pourrait être forcée de chercher un autre fournisseur, ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation de ses produits et accroître les coûts de fabrication de ses produits.

De plus, le recours à la sous-traitance pose des risques supplémentaires auxquels la Société ne serait pas confrontée si elle produisait elle-même ses produits, à savoir :

- la non-conformité de ces tiers avec les normes réglementaires et de contrôle qualité ;
- la violation des accords par ces tiers ; et
- la rupture ou le non-renouvellement de ces accords pour des raisons échappant à son contrôle.

Si des produits fabriqués par des fournisseurs tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être imposées à la Société. Ces sanctions pourraient inclure des amendes, des injonctions, des pénalités civiles, le refus des instances réglementaires d'accorder une autorisation de réaliser des études cliniques, d'accorder l'AMM de ses produits, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licence, la saisie ou le rappel de ses produits, des restrictions opérationnelles et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif et considérable sur l'activité de la Société.

De plus, les contrats conclus avec les sous-traitants contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur, ce qui signifie que la Société pourrait ne pas obtenir de dédommagement complet des pertes éventuelles qu'elle pourrait subir en cas de violation de ces engagements par les sous-traitants concernés.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

Afin de limiter ces risques, la Société accorde la plus grande importance à la relation et au contrôle de ses sous-traitants. A cet égard, la Société a mis en place un comité conjoint de pilotage avec NOVASEP qui se réunit régulièrement en phase de production afin d'en contrôler la bonne exécution. Par ailleurs, la Société s'assure de la qualité des lots avant d'en accepter la livraison.

Les sous-traitants sont, par ailleurs, évalués et soumis à des audits stricts par les agences réglementaires et la Société.

Sous-traitance des études cliniques

La Société sous-traite à des institutions scientifiques spécialisées (*Contract Research Organisation* (CRO)) la conduite des études cliniques et l'analyse des données issues de ces études, sur la base du protocole clinique (et notamment, sélection et recrutement des patients selon les critères d'inclusion définis) de chaque étude et dépend donc de la bonne exécution et du respect de leurs obligations par ces CRO.

Toute défaillance ou retard pris par ces CRO dans l'exécution de leurs obligations (et notamment l'analyse des données) pourrait avoir un impact sur les résultats des études cliniques, et en conséquence sur l'activité, les perspectives, la capacité à réaliser les objectifs, la situation financière, la trésorerie ou le résultat d'exploitation de la Société.

4.2.4. Le statut fiscal de la Société pourrait être remis en cause

La Société bénéficie du statut de SME délivré par l'Agence Européenne du Médicament. Le statut de SME visant à promouvoir l'innovation et le développement de nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire a été adopté par la Commission Européenne le 15 décembre 2005, par le biais de dispositions spécifiques. Les mesures incitatives liées à ce statut comprennent notamment une aide administrative, une assistance pour les procédures mais aussi diverses réductions, exonérations ou reports de frais et cotisations.

La perte du statut de SME par la Société pour quelque raison que ce soit, y compris en cas de non-respect d'une des conditions liées à son octroi, pourrait avoir un effet défavorable sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou ses résultats.

Le statut de SME est obtenu sur la base du respect des principaux critères suivants :

- un effectif de personnel inférieur à 50 personnes ;
- un chiffre d'affaires ou un total de bilan inférieur ou égal à 10M€ ;
- une absence d'actionnaire détenant plus de 25% du capital.

4.2.5. Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés

Compte tenu de son stade de développement et du caractère innovant de ses produits, la Société pourrait perdre des collaborateurs clés et ne pas être en mesure d'attirer de nouvelles personnes qualifiées.

Le succès de la Société dépend largement de l'implication et de l'expertise de ses dirigeants et de son personnel scientifique qualifié, en particulier, Jean-Louis Dasseux, Directeur Général, pour lequel une assurance homme-clés a été souscrite par la Société (se référer au chapitre 4.5 "Assurances et couvertures des risques").

Bien que la Société ait mis en place depuis sa création des programmes de gestion et de transfert des connaissances, constituant ainsi une base de savoir-faire indépendante des individus, le départ

simultané de plusieurs employés importants dans l'encadrement ou la conduite de ses activités de recherche et de développement pourrait altérer la capacité de la Société à atteindre ses objectifs.

La Société a mis en place dans ses contrats de travail avec le personnel cadre des dispositifs spécifiques à son activité et conformes à la législation en droit du travail tels que des clauses de transfert de la propriété intellectuelle et de confidentialité.

La Société a également mis en place des systèmes de motivation et de fidélisation du personnel et des personnes clés sous la forme de rémunération variable et/ou d'attribution de titres donnant accès au capital de la Société (Stock Options, bons de souscription d'actions, bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et Actions Gratuites) en fonction de critères de performance.

L'incapacité de la Société à attirer et retenir l'ensemble de ces personnes clés pourrait l'empêcher d'atteindre ses objectifs et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.2.6. La stratégie de développement de la Société pourrait dépendre de sa capacité à gérer sa croissance interne

Dans le cadre de sa stratégie de développement, la Société entend recruter du personnel de direction, du personnel scientifique et d'autres personnels afin de développer ses capacités opérationnelles pour les besoins de ses développements cliniques futurs.

Ces recrutements conduiront à augmenter la masse salariale de la Société. Afin de gérer cette croissance et d'assurer la réussite de l'intégration de ses nouveaux personnels au sein de la Société, celle-ci devra développer des systèmes de gestion pour un nombre de salariés croissant (y compris ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants), former et retenir ces employés et anticiper de manière adéquate les dépenses correspondantes ainsi que les besoins de financement associés. L'incapacité de la Société à gérer la croissance, ou des difficultés inattendues rencontrées pendant son expansion, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou ses résultats.

4.2.7. Les assurances et la couverture des risques de la Société pourraient ne pas être adéquates

La Société est exposée à un risque de responsabilité élevé dans le cadre du développement, de la fabrication et de la commercialisation éventuelle de ses produits. Parmi les autres risques potentiels, la survenance d'effets secondaires ou d'interactions inattendus pouvant entraîner des poursuites judiciaires et des litiges relatifs à sa propriété intellectuelle pourraient entraîner la mise en jeu de sa responsabilité pour des dommages non couverts ou dépassant les montants de garantie prévus par ses polices d'assurance. La Société ne peut garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, à tout moment, des couvertures d'assurances à un coût acceptable (se référer au paragraphe 4.5 du présent document de référence pour un état à ce jour des couvertures en place). Si la Société n'était pas en mesure de maintenir de telles couvertures, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

En outre, toutes les pertes que la Société pourrait subir du fait de l'indisponibilité de ses dirigeants pourraient ne pas être suffisamment couvertes par ses polices d'assurance « homme clé » actuelles.

4.2.8. La responsabilité de la Société pourrait être mise en jeu par l'intermédiaire de ses cocontractants et de ses sous-traitants

La Société fait appel et fera appel à des cocontractants et à des sous-traitants pour tous les aspects de son activité. Cela l'expose à toute demande potentielle concernant les activités et le respect de leurs obligations par les cocontractants et les sous-traitants sur lesquels la Société a peu ou pas de contrôle. Par exemple, les cocontractants et les sous-traitants utilisent certains matériels réglementés dans le cadre de leur contrat avec la Société. S'ils ne manipulent pas ces matériels de manière appropriée ou sûre, la responsabilité de la Société pourrait être engagée. De même, la Société pourrait être tenue pour responsable de tout ou partie des dommages, blessures ou décès résultant d'un accident impliquant un cocontractant ou un sous-traitant. La responsabilité encourue pourrait excéder le plafond de couverture fixé par les assurances souscrites par la Société, voire ne pas être couverte par celles-ci. Toute mise en jeu de la responsabilité de la Société, qu'elle soit couverte ou non par les assurances souscrites, pourrait ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.3. Risques réglementaires et juridiques

4.3.1. La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle est incertaine et limitée dans le temps

Le succès commercial et la viabilité de la Société reposeront, à tout le moins en partie, sur sa capacité à développer des produits et des technologies protégés par des brevets valables, détenus par la Société ou faisant l'objet d'une licence à son bénéfice, dans ses principaux marchés, et notamment en Europe, aux Etats-Unis et au Japon et qui n'entrent pas en conflit avec des brevets détenus par des tiers. La stratégie actuelle de la Société et ses perspectives reposent notamment sur son portefeuille de brevets dont ceux relatifs au CER-001.

Par ailleurs, la Société entend poursuivre sa politique de protection de sa propriété intellectuelle en effectuant de nouveaux dépôts de demandes de brevets aux moments qu'elle jugera opportuns. En particulier, la Société entend continuer sa politique de protection en déposant et défendant le cas échéant de nouvelles demandes de brevets, des demandes d'extension de brevets existants et, le cas échéant, des demandes de certificats complémentaires de protection (« CCP ») afin d'obtenir une extension de la durée de protection de ses brevets au-delà de leur date d'expiration initiale. Un CCP se base sur le brevet de base couvrant le médicament ou son utilisation et sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dudit médicament et peut, dans certaines conditions, rallonger la durée de protection jusqu'à un maximum de 5 ans en Europe. Il existe des possibilités d'extension similaires aux Etats-Unis et dans d'autres pays.

Toutefois, la Société est notamment exposée aux risques suivants concernant ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle et il ne peut être exclu que :

- la Société ne parvienne pas à élaborer ou développer des inventions brevetables ce qui réduirait significativement la valeur et la part de marché de ses produits ;
- la Société ne parvienne pas à obtenir l'octroi de nouveaux brevets ou autres droits de propriété intellectuelle, en France ou dans d'autres pays, qui protégeraient de façon adéquate ses candidats médicaments, méthodes, produits, production, utilisation, offre de vente, commercialisation ou importation ;

- la Société ne parvienne pas à maintenir la protection de ses brevets ou autres droits de propriété intellectuelle ;
- la Société ne parvienne pas à obtenir la délivrance d'extensions de brevet et notamment de CCP, ce qui pourrait limiter la durée de protection et la valeur de tout brevet accordé à la Société ;
- les brevets de la Société soient contestés ou soient considérés par une autorité compétente ou un tribunal comme non valables ;
- les brevets de la Société ne permettent pas d'empêcher la délivrance, en France ou dans d'autres pays, de brevets à des tiers, portant sur des candidats médicaments, méthodes, produits, production, utilisation, offre de vente, commercialisation ou importation similaires ou concurrents ;
- la Société ne parvienne à faire respecter, en France ou dans d'autres pays, de façon adéquate ses brevets ou autres droits de propriété intellectuelle ;
- la Société soit exposée à des demandes de tiers remettant en question l'octroi ou le périmètre de droits de licence, contestant le caractère sérieux et approprié de la rémunération de ces droits de licence, ou cherchant à obtenir une injonction restreignant l'utilisation par la Société de ses brevets ou autres droits de propriété intellectuelle, que ces revendications soient fondées ou non ;
- l'étendue de la protection conférée par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société soit insuffisante, en France et dans d'autres pays, pour la protéger contre les appropriations ou contrefaçons par un ou plusieurs tiers ;
- la Société doive faire face à des dépenses significatives en tentant de protéger, défendre ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle et il ne peut être garanti que ces dépenses assurent à la Société d'obtenir gain de cause ou d'enjoindre un ou plusieurs tiers de cesser de concurrencer la Société ou une réparation satisfaisante de son préjudice ;
- l'étendue, la validité et la durée des brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société soient interprétées de manière différente selon les pays ce qui pourrait diminuer la protection conférée par ces droits ;
- les brevets et autres droits de propriété intellectuelle de la Société puissent être impossibles à protéger ou défendre en France ou dans d'autres pays ;
- les salariés de la Société, ses cocontractants, ses sous-traitants ou autres parties revendiquent des droits de propriété sur les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle de la Société ou demandent une rémunération en contrepartie des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle à la création desquels ils prétendraient avoir contribué et ce malgré les efforts de la Société de prendre les mesures nécessaires pour éviter un tel risque.

Etant donné l'importance des droits de propriété intellectuelle pour l'activité et la viabilité de la Société, la réalisation de l'un ou de plusieurs des risques cités ci-dessus pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.3.2. La violation des brevets de la Société peut conduire à des procédures contentieuses coûteuses et dont l'issue est incertaine

Les concurrents de la Société pourraient contrefaire ses brevets en France ou dans d'autres pays. Afin de protéger ses brevets, la Société pourrait être amenée à engager des procédures judiciaires longues et coûteuses. La Société ne peut garantir qu'elle obtiendra gain de cause ou qu'elle sera capable de protéger de façon adéquate ses brevets en France et dans d'autres pays. Si la Société n'y parvenait pas, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.3.3. La Société pourrait se trouver dans une situation de violation de droits de propriété intellectuelle de tiers

La croissance de l'industrie des biotechnologies et la multiplication corrélative du nombre de brevets délivrés augmentent le risque qu'un ou plusieurs tiers considèrent que les produits ou les technologies de la Société enfreignent leurs droits de propriété intellectuelle et le risque qu'un ou plusieurs tiers intente une action à l'encontre de la Société afin de protéger leurs droits de propriété intellectuelles.

Par ailleurs, conformément à la législation en vigueur aux États-Unis avant mars 2013, les brevets étaient accordés au premier inventeur à le concevoir. A partir de mars 2013, les Etats Unis ont adopté un régime « premier à déposer » susceptible d'entraîner des incertitudes devant le *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) ou les tribunaux américains s'agissant de la brevetabilité ou de la validité d'inventions couvertes par des demandes de brevets ou des brevets américains.

La Société ne peut pas garantir, et ce en France ou dans d'autres pays :

- que ses candidats médicaments, méthodes, produits, production, utilisation, offre de vente, commercialisation ou importation ne contrefont ou ne violent aucun brevet ou d'autres droits de propriété intellectuelle appartenant à un ou plusieurs tiers ;
- qu'un ou plusieurs tiers n'aient pas été les premiers à inventer ou à déposer des demandes de brevet portant sur des inventions également couvertes par les demandes de brevets ou brevets de la Société ;
- qu'un tiers détenteur de brevets ou autres droits de propriété intellectuelle couvrant les candidats médicaments, méthodes, produits, production, utilisation, offre de vente, commercialisation ou importation de la Société, accorderont une licence à la Société ;
- qu'un ou plusieurs tiers n'intenteront pas d'action contre la Société quand bien même ces actions seraient malveillantes ou sans fondement ; et
- qu'il n'existe pas de droits de marques ou d'autres droits similaires antérieurs d'un tiers qui pourraient permettre d'engager une action en contrefaçon à son encontre ou de restreindre ou empêcher l'utilisation par la Société de ses marques, ses noms de domaine ou autres droits similaires.

Toute réclamation faite à l'encontre la Société relative à ses brevets ou autres droits de propriété intellectuelle ou à ceux d'un ou plusieurs tiers, quelle qu'en soit l'issue, pourrait engendrer des coûts substantiels, la consommation des ressources de la Société et nécessiter une mobilisation importante de l'équipe dirigeante ainsi que compromettre la réputation de la Société et sa situation financière. Certains concurrents, disposant de ressources plus importantes que celles de la Société, pourraient être capables de mieux supporter les coûts d'une telle procédure et d'intenter de telles actions dans

le but d'obtenir des avantages conséquents sur le marché, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.3.4. Si la Société n'obtenait pas gain de cause dans les litiges relatifs à l'existence de brevets ou autres droits de propriété intellectuelle de tiers, la poursuite de son activité pourrait s'en trouver affectée

Si la Société n'était pas en mesure de se défendre de façon adéquate contre une action visant à faire reconnaître qu'elle contrefait ou viole des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle détenus par un ou plusieurs tiers, la Société pourrait être contrainte de :

- cesser de développer, élaborer, utiliser, offrir à la vente, commercialiser ou importer ses candidats médicaments, produits ou méthodes en France ou dans d'autres pays ;
- développer ou obtenir des technologies alternatives, revoir sa conception ou, dans le cas de litiges concernant des marques déposées, renommer ses produits ; et
- solliciter une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être possible à obtenir ou seulement à des conditions économiquement défavorables ou inacceptables pour la Société.

La survenance de l'un ou plusieurs de ces événements pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.3.5. La Société partage certaines informations confidentielles avec des tiers, dont le niveau de protection de la confidentialité et la capacité à la maintenir est hors du contrôle de la Société

En plus de ses droits de propriété intellectuelle brevetés ou brevetables, la Société détient certaines informations telles que des secrets commerciaux, notamment des technologies, procédés, expertises ou encore données non brevetables et/ou non brevetés. Dans le cadre de contrats de collaboration ou d'accords de confidentialité conclus entre la Société et des chercheurs d'institutions universitaires ainsi qu'avec d'autres entités publiques ou privées, des sous-traitants, ou tout tiers cocontractant, certaines de ces informations confidentielles, notamment des données concernant ses méthodes, ses produits et candidats-médicaments peuvent leur être confiées afin, par exemple, de mener certaines études précliniques ou cliniques.

La Société ne peut garantir que ses cocontractants protégeront ses droits de propriété intellectuelle et les secrets commerciaux ou respecteront leurs engagements pris au terme des accords de confidentialité. De plus, il ne peut être garanti que la Société parvienne à faire appliquer les accords de confidentialité ou tout autres accords similaires ou, dans le cas où elle y parviendrait, à obtenir une injonction ou une réparation satisfaisante de son préjudice en cas de violation desdits accords ; la Société ne peut également pas garantir avoir mis en œuvre des solutions et protections appropriées contre la divulgation de ses secrets commerciaux.

Si la Société ou ses cocontractants ne parvenaient pas à maintenir la confidentialité de ses informations à l'égard des tiers ou à obtenir une réparation satisfaisante de son préjudice en cas de violation des accords précités, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.3.6. L'utilisation de certains droits de propriété intellectuelle repose sur des licences

Les droits de propriété intellectuelle de la Société reposent, pour certains, sur des licences qui ont été concédées à la Société (se référer au chapitre 22 du présent document de référence). Ces licences sont concédées pour de longues durées mais il existe un risque pour la Société de perdre le bénéfice de ces licences en cas de violation contractuelle. En particulier, la licence concédée à la Société par CATALENT décrite au paragraphe 22.1 du présent document de référence, concerne la production d'une lignée cellulaire co-développée permettant de produire la protéine nécessaire à la fabrication de CER-001. En cas de résiliation de cette licence, la Société serait contrainte de développer une nouvelle lignée cellulaire exprimant l'apolipoprotéine A-1 avec une nouvelle CRO ayant un autre système d'expression, ce qui engendrerait un retard dans le développement de CER-001 et son accès au marché, ainsi que des coûts supplémentaires.

Si la Société ou ses cocontractants ne parvenaient pas à maintenir ces licences en place, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation

4.3.7. Les droits de propriété intellectuelle, y compris la durée des brevets, peuvent évoluer

Les lois et réglementations, et droits en découlant, applicables aux brevets et autres droits de propriété intellectuelle sont soumis à des modifications, variations, réduction ou autres évolutions en France ou dans d'autres pays, sans préavis ni indemnité versée à la Société. Si des droits de propriété intellectuelle variaient, étaient réduits, modifiés, notamment en ce qui concerne la durée des brevets, la Société pourrait subir une diminution de la valeur de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ce qui, en conséquence, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.4. RISQUES FINANCIERS

4.4.1. La Société pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires afin d'assurer son développement

Depuis sa création, la Société n'a pas généré de chiffre d'affaires résultant de ventes, a subi d'importantes pertes et a dû financer sa croissance par voie d'augmentations de capital successives, par l'obtention d'avances remboursables auprès d'OSEO et subventions et par le remboursement de créances de crédit impôt recherche (« CIR ») (se référer au paragraphe 4.4.2 ci-dessous).

La Société, compte tenu de son stade de développement et de son profil de risque, n'a pas accès à ce jour aux financements bancaires de type emprunts bancaires et pourrait ne pas accéder à ce type de ressources à court ou moyen terme.

Les coûts et délais de recherche et de développement des produits de la Société et la poursuite de son programme de développement clinique sont en partie hors du contrôle de la Société, notamment du fait du recours à la sous-traitance, et continueront dans le futur à générer des besoins de financement importants. La Société pourrait se trouver dans l'incapacité d'obtenir de tels financements ou à tout le moins à des conditions économiques satisfaisantes, ou elle pourrait être amenée à chercher à se financer elle-même par le biais de nouvelles augmentations de capital ce qui entraînerait une dilution de la participation de ses actionnaires. De plus, le financement par endettement, dans la mesure où il serait possible, pourrait par ailleurs soumettre la Société à des

engagements contraignants pouvant affecter son activité, sa capacité à trouver des financements futurs ou à verser des dividendes à ses actionnaires.

Si la Société n'arrivait pas à obtenir des moyens de financement adéquats, cela pourrait retarder, réduire ou supprimer le nombre ou l'étendue de ses projets ou produits et notamment de son programme d'essais précliniques et cliniques ou la contraindre à accorder des licences sur ses technologies à des partenaires ou des tiers ou à conclure de nouveaux accords de partenariat à des conditions moins favorables que celles qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation (se référer au paragraphe 4.4.8 ci-dessous).

4.4.2. La Société bénéficie du Crédit Impôt Recherche accordé par l'Etat français

La Société bénéficie du CIR qui prévoit un mécanisme d'incitation fiscale au développement de l'effort de recherche scientifique et technique des entreprises françaises. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment et sous certaines conditions, les salaires et rémunérations des chercheurs et techniciens de recherche, les amortissements des immobilisations affectées à la réalisation d'opérations de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de prise et de maintenance des brevets.

Les montants reçus par la Société au titre du CIR sont les suivants :

- La Société a reçu le remboursement du CIR au titre de l'exercice 2014 pour un montant de 1 176 779 euros en date du 27 mai 2015
- La Société a reçu le remboursement du CIR au titre de l'exercice 2013 pour un montant de 1 933 433 euros en date du 30 juin 2014
- La Société a reçu le remboursement du CIR au titre de l'exercice 2012 pour un montant de 625 824 euros en date du 10 juillet 2013

La Société devrait recevoir en 2016 un remboursement d'un montant de 2 095 984 euros au titre du CIR 2015.

Les sociétés doivent justifier sur demande de l'Administration fiscale du montant de la créance de CIR et de l'éligibilité des activités prises en compte pour bénéficier du dispositif.

Les exercices antérieurs à l'exercice 2012 ont fait l'objet d'un contrôle par les services fiscaux n'ayant conduit à aucun ajustement. Pour les exercices ultérieurs à 2012, il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société pour la détermination des montants des CIR dont la Société peut bénéficier. De même, il ne peut être exclu qu'un changement de la réglementation applicable réduise le bénéfice futur du CIR ou ne permette plus à la Société d'en bénéficier.

La Société bénéficie d'un remboursement anticipé du CIR (immédiat et non 3 ans après la demande). Si la Société ne recevait plus à l'avenir les montants au titre du CIR ou que son statut ou que ses calculs étaient remis en cause, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.4.3. La Société pourrait ne pas pouvoir reporter les déficits fiscaux futurs

Au titre de l'exercice 2015, la Société a généré un déficit fiscal d'un montant de 17 231 655 € et disposait de déficits fiscaux reportables pour un montant de 131 047 049 €, soit un montant total de déficits reportables de 148 278 704 € au 31 décembre 2015.

A ce jour, la Société n'a comptabilisé aucun actif d'impôt différé relatif à ses déficits fiscaux reportables.

En France, pour les exercices postérieurs au 31 décembre 2012, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 1 M€, majoré à hauteur de 50% de la fraction des bénéficiaires excédant ce plafond. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.

Il ne peut être exclu que les évolutions fiscales à venir remettent en cause ces dispositions en limitant ou supprimant les possibilités d'imputation en avant de déficits fiscaux, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.4.4. La Société a bénéficié d'avances remboursables dont le remboursement anticipé pourrait être exigé

Au cours des trois derniers exercices, la Société s'est vu accorder des aides remboursables de Bpifrance (ex OSEO) pour un total de 1 500 K€ dont 500 K€ ont été reçus à la date des présentes. Par ailleurs, la Société a obtenu en 2010 des aides remboursables de Bpifrance (ex OSEO) dans le cadre d'un projet collaboratif ISI (Innovation Stratégique Industrielle) pour un total de 6 384 K€ dont 4 602 K€ ont été reçus à la date des présentes. La Société a à ce jour intégralement remboursé les aides remboursables obtenues en 2009.

Un tableau synthétique de l'ensemble des aides reçues par la Société depuis sa création est présenté au paragraphe 10.1.3.

Dans l'hypothèse où la Société cesserait de respecter l'échéancier de remboursement prévu (se référer à la note III.M du paragraphe 20.1 du présent document de référence) dans les conventions d'avances remboursables conclues, elle pourrait être amenée à devoir rembourser les sommes avancées de façon anticipée. Une telle situation pourrait forcer la Société à chercher des solutions de financements ou retarder ou mettre fin à certains de ses projets de recherche et développement, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.4.5. Le capital social de la Société pourrait être dilué

Depuis sa création, la Société a émis ou attribué des options de souscription d'actions (« Stock Options »), des bons de souscription d'actions (« BSA »), des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE ») et des actions gratuites plus amplement décrits au paragraphe 21.1.4 du présent document de référence. A la date du présent document de référence, l'exercice intégral et/ou l'acquisition définitive de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à ce jour permettrait l'émission et la souscription de 1 647 076 actions ordinaires nouvelles, générant alors une dilution égale à 8,45 % du capital social sur une base pleinement diluée.

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et salariés et afin d'attirer des compétences complémentaires, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution d'actions ou de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société pouvant entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires actuels et futurs de la Société. La dilution pourrait entraîner une baisse du prix des actions de la Société.

4.4.6. La Société est exposée à un risque de change qui pourrait augmenter dans le futur

La Société prépare ses comptes en euros et utilise cette devise pour ses transactions courantes.

Ponctuellement, face à un engagement significatif, en particulier s'agissant des études cliniques, la Société est susceptible d'engager des dépenses en dollars US, dollars australiens, livre sterling ou autre devise.

Afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change, la Société dispose, au 31 décembre 2015, de plusieurs comptes en dollars US s'élevant à 1 989K dollars US au total, dont 47K dollars US correspondant au compte bancaire de sa filiale américaine Cerenis Therapeutics Inc ; elle dispose également de 4 676K dollars AUD.

Le risque de change est considéré comme non significatif car les sommes en devises détenues couvrent l'essentiel des engagements de l'exercice 2016 de la Société.

Toutefois, et bien que la Société entende favoriser l'euro comme devise dans le cadre de la signature de ses contrats, elle n'est pas toujours en mesure de le faire. La conclusion de contrats non libellés en euros augmentera en nombre et en valeur du fait du développement des produits de la Société en vue de leur commercialisation et de son expansion sur des nouveaux marchés. Cela entraînera une plus grande exposition aux risques de change, et en conséquence la Société sera exposée à des fluctuations du taux de change entre l'Euro et les devises concernées ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.4.7. Risque de taux d'intérêt

La Société n'a pas d'exposition au risque de taux d'intérêts en ce qui concerne les postes d'actif de son bilan, dans la mesure où :

- les valeurs mobilières de placements sont constituées de SICAV monétaires à court terme ;
- les disponibilités sont constituées uniquement de comptes bancaires ;
- les actifs financiers non courants incluent des comptes à terme ;
- aucune dette à taux variable n'a été souscrite.

La Société n'a pas souscrit à des instruments financiers à des fins spéculatives à ce jour.

Compte tenu du faible niveau de rémunération actuelle des placements de la Société, celle-ci considère que toute évolution de +/- 1% aurait un impact non significatif sur son résultat net au regard du montant des pertes opérationnelles.

4.4.8. Risque de liquidité

Depuis sa création, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital successives et de remboursement de créances de Crédit d'Impôt Recherche mais n'a jamais eu recours à des emprunts bancaires. En conséquence, la Société n'est pas exposée à un risque de liquidité résultant de la mise en œuvre éventuelle de clauses de remboursement anticipé de tels emprunts.

Par ailleurs, la politique de la Société est de faire des placements prudents en actifs immédiatement disponibles.

D'importants efforts de recherche et de développement et de dépenses liées à des études précliniques et cliniques ont été engagés depuis le démarrage de l'activité de la Société ayant généré des flux de trésorerie liés à l'activité jusqu'à ce jour, s'élevant respectivement à – 3 303 K€ et -13 711 K€ pour les exercices clos au 31 décembre 2014 et 2015.

Disposant d'une trésorerie disponible de 42 951 K€ au 31 décembre 2015, la Société continuera dans le futur d'avoir des besoins de financement importants pour le développement de sa technologie, la gestion et la protection de sa propriété industrielle, la poursuite de son programme de développement clinique ainsi qu'à l'avenir pour la production et la commercialisation de ses produits dont le niveau et l'échelonnement dans le temps dépendent d'éléments qui échappent largement au contrôle de la Société tels que :

- des progrès plus lents que ceux anticipés pour ses programmes de recherche et de développement et d'études cliniques ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- des délais plus longs que ceux anticipés pour l'obtention des autorisations réglementaires de mise sur le marché de ses produits ainsi que de leur accès au remboursement, y compris le temps de préparation des dossiers de demandes auprès des autorités compétentes ; et
- des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

La Société pourrait ne pas réussir à se procurer des capitaux supplémentaires quand elle en aura besoin, ou ces capitaux pourraient ne pas être disponibles à des conditions financières acceptables pour la Société. Si les fonds nécessaires n'étaient pas disponibles, la Société pourrait devoir :

- retarder, réduire ou supprimer le nombre ou l'étendue de son programme d'essais précliniques et cliniques ;
- accorder des licences sur ses technologies à des partenaires ou des tiers ; et/ou conclure de nouveaux accords de collaboration à des conditions moins favorables pour elle que celles qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

Dans le cas où la Société lèverait des capitaux par émission d'actions nouvelles, la participation de ses actionnaires pourrait être diluée. Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait par ailleurs comprendre des engagements contraignants pour la Société et ses actionnaires.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir au cours des 12 prochains mois.

4.5. ASSURANCES ET COUVERTURES DES RISQUES

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec la nature de son activité.

Tableau récapitulatif des assurances souscrites par la Société :

| <i>Pays / Objet</i> | <i>Assureur</i> | <i>Periode couverte</i> | <i>Garantie</i> |
|--|-----------------|--|-----------------|
| Essais cliniques | | | |
| Hongrie | Allianz | 01/07/2015 - 30/09/2016 | 1 000 000 € |
| Pays Bas | Allianz | 01/07/2015 - 30/09/2016 | 3 500 000 € |
| Australie | Allianz | 01/07/2015 - 30/09/2016 | AUD 20 000 000 |
| USA | Allianz | 01/07/2015 - 30/09/2016 | \$5 000 000 |
| Pays Bas | CHUBB | 01/11/2015 - 31/01/2017 | 5 000 000 € |
| Canada | CHUBB | 01/11/2015 - 31/12/2017 | 1 000 000 € |
| Italie | CHUBB | 01/04/2016 - 31/12/2017 | 1 000 000 € |
| | | | |
| Résponsabilité Civile des Dirigeants/BOD | Chartis/AIG | 01/01/2016 - 01/01/2017 | 20 000 000,00 € |
| Assurance Prospectus | AIG | 12/03/2015 - 12/03/2016 | 20 000 000,00 € |
| Responsabilité Civile Exploitation | CHUBB | 01/04/2015 - 31/03/2016 | 5 000 000,00 € |
| Assurance Homme Clé | Générali | 15/05/2015 - 14/05/2016 | 2 209 289,00 € |
| | | | |
| Multirisques, Autres assurances | AXA, APRIL | Renouvelable annuellement par tacite reconduction | |

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

5.1. Histoire et évolution de la Société

5.1.1. Dénomination sociale de la Société

La Société a pour dénomination sociale : Cerenis Therapeutics Holding.

5.1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société est immatriculée auprès du registre du commerce et des sociétés de Toulouse sous le numéro 481 637 718.

Le code NAF de la Société est le 7211Z.

5.1.3. Date de constitution et durée

La Société a été constituée le 24 mars 2005 pour une durée de 99 ans arrivant à expiration le 5 avril 2104, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

5.1.4. Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable

Le siège social de la Société est situé :
265, rue de la Découverte – 31670 Labège
Téléphone : 05 62 24 97 06
Télécopie : 05 62 19 04 17
Adresse électronique : info@cerenis.com
Site internet : www.cerenis.com

La Société est une société anonyme à Conseil d'administration.

La Société, régie par le droit français, est principalement soumise pour son fonctionnement aux articles L. 225-1 et suivants du Code de commerce.

5.1.5. Historique de la Société

2005 : *avril* : création de la Société par ses fondateurs (Jean-Louis Dasseux et William Brinkerhoff) sous forme de société par actions simplifiée.

***juillet* :** première levée de fonds d'un montant de 25 millions € auprès de Sofinnova Partners, Alta Partners, HeathCap, NIF Japan Capital et EDF Ventures et transformation en société anonyme à conseil d'administration. Jean-Louis Dasseux est nommé Directeur Général.

2006 : *juillet* : délivrance du premier brevet de la Famille 8.

octobre : démonstration de la preuve du concept d'un complexe contenant de l'apoA-I et des phospholipides chargés négativement.

***novembre* :** deuxième levée de fonds d'un montant de 42 millions € auprès des investisseurs historiques et de TVM Capital, payables en trois tranches.

2007 : *février* : fin des travaux sur la lignée cellulaire pour l'expression de l'apolipoprotéine apoA-I (apoA-I) avec Catalent.

2008 : *novembre* : premier lot conforme (Bonnes Pratiques de Fabrication) de culture cellulaire dans un bioréacteur de 200 litres.

2009 : *avril* : premier lot conforme (Bonnes Pratiques de Fabrication) purifié d'apoA-I.

Mai : premier lot conforme (Bonnes Pratiques de Fabrication) de CER-001 en flacon, première génération de complexe.

juillet : soumission de la première demande d'autorisation (IND) pour entrer en phase I du CER-001.

novembre : inclusion du premier patient dans l'étude de phase I du CER-001.

2010 : *juillet et octobre* : troisième levée de fonds d'un montant de 50 millions € (40 millions puis 10 millions) auprès de Bpifrance, OrbiMed, IRDI et IXO Private Equity, payables en deux tranches.

mai : résultats positifs de la phase I du candidat-médicament CER-001.

novembre : premier lot conforme (Bonnes Pratiques de Fabrication) de CER-001 en flacon, seconde génération de complexe réalisée par Novasep.

2011 : *mars* : inclusion du premier patient dans l'étude CHI-SQUARE.

août : départ de William Brinkerhoff.

octobre : premier lot conforme (Bonnes Pratiques de Fabrication) de culture cellulaire dans un bioréacteur de 1000 litres réalisé par Novasep.

novembre : inclusion du premier patient dans l'étude MODE.

décembre : premier lot conforme (Bonnes Pratiques de Fabrication) purifié d'apoA-I chez Novasep par lots de 600 litres.

2012 : *janvier* : premier lot conforme (Bonnes Pratiques de Fabrication) de CER-001 en flacon, tenant compte de toutes les améliorations de process développées conjointement avec Novasep.

février : inclusion du premier patient dans l'étude SAMBA (FPHA).

Délivrance du premier brevet de la Famille 1.

2013 : *janvier* : délivrance du premier brevet de la Famille 7.

février : délivrance du premier brevet de la Famille 6.

2014 : *janvier* : annonce des résultats de l'étude CHI SQUARE.

avril : délivrance du premier brevet de la Famille 2.

juin : Cerenis annonce des résultats positifs dans deux études cliniques de phase II de son HDL mimétique, le CER-001.

août : Cerenis obtient deux désignations européennes de médicament orphelin pour CER-001 pour le traitement de deux maladies génétiques : la déficience en apoA-I et celle en ABCA-1.

2015 : **février** : Cerenis annonce l'arrivée de Madame Renée Benghozi en qualité de Directeur de la recherche clinique et de Messieurs Christian Chavy, Michael Davidson et Marc Rivière en qualité de nouveaux administrateurs.

mars : Le Groupe a réalisé son introduction en bourse sur le compartiment B du marché réglementé d'Euronext à Paris (« Euronext Paris »), en levant 53,4 M€ par voie d'augmentation de capital.

septembre : Cerenis annonce le démarrage des activités de l'étude clinique de phase II (CARAT). Cette étude se déroule sur 292 patients dans 4 pays : Australie, Hongrie, Pays-Bas et Etats unis.

décembre : Cerenis annonce le démarrage de l'étude de Phase III (TANGO) pour l'indication de maladie orpheline FHPA destinée à évaluer l'effet de six mois de traitement chronique par CER-001 chez 30 patients atteints de déficience en HDL.

5.2. Investissements

5.2.1. Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices

Cerenis n'a pas réalisé d'investissements financiers, corporels et incorporels significatifs au cours des deux derniers exercices.

5.2.2. Principaux investissements en cours de réalisation

Néant.

5.2.3. Principaux investissements envisagés

Néant.

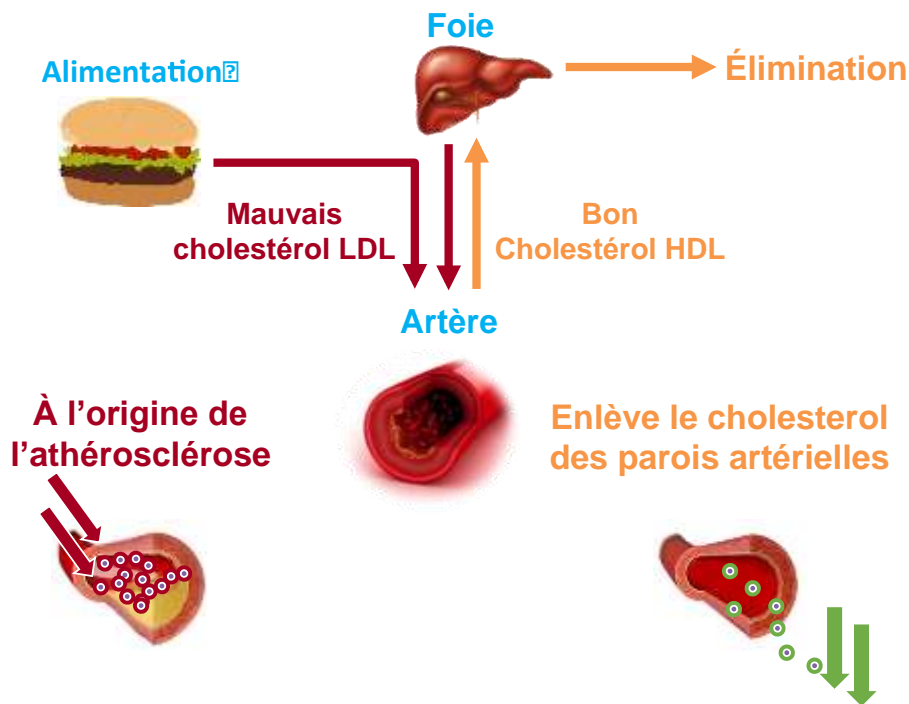
6. APERÇU DES ACTIVITES

Cerenis Therapeutics, fondée en 2005, est une société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de thérapies nouvelles HDL pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques. Cerenis développe des mimétiques des HDL et des molécules élevant le nombre de particule HDL pour favoriser l'élimination des lipides et induire la régression rapide de la plaque d'athérome chez les patients à risque et les patients déficients en HDL.

Aujourd'hui, les maladies cardiovasculaires sont responsables chaque année de la mort de 17,3 millions de personnes dans le monde, soit environ un décès sur trois². Ces maladies cardiovasculaires sont la manifestation de l'athérosclérose, provoquée par l'accumulation de lipides, et en particulier de cholestérol, dans la paroi des artères qui conduit à la formation de plaques d'athérome. Celles-ci peuvent résulter dans l'obstruction des artères qui irriguent le muscle cardiaque, ce qui se manifeste par une angine de poitrine, ou bien se rompre et entraîner un infarctus du myocarde (« crise cardiaque »), deux événements cardiaques potentiellement mortels et désignés sous le vocable de Syndrome Coronarien Aigu (SCA).

La réduction du risque de maladies cardiovasculaires passe donc nécessairement par la réduction du cholestérol dans l'organisme, à la fois du cholestérol en circulation dans le sang, mais également et surtout du cholestérol déjà accumulé dans la paroi vasculaire pour former les plaques d'athérome.

Les lipoprotéines à haute densité (HDL, *high density lipoprotein*, communément appelées le « bon cholestérol ») sont responsables du transport et de l'élimination du cholestérol par l'organisme.



Les recommandations médicales actuelles pour le traitement de l'excès de cholestérol (par exemple la prescription de statines, de résines chélatrices de sels biliaires, d'inhibiteurs d'absorption intestinale du cholestérol, etc.) visent à réduire le taux de cholestérol LDL (low density lipoprotein) en circulation (communément appelé le « mauvais cholestérol ») dans le but, à long terme, de limiter ou de prévenir la poursuite de l'accumulation du cholestérol dans la paroi vasculaire.

² Organisation mondiale de la santé, Aide-mémoire N° 317, mars 2013

En 2013, l'ensemble des thérapies LDL de gestion du cholestérol représente un marché de 30 milliards de dollars US, plusieurs médicaments ayant atteint le statut de « blockbuster » avec des ventes annuelles supérieures au milliard de dollars US.

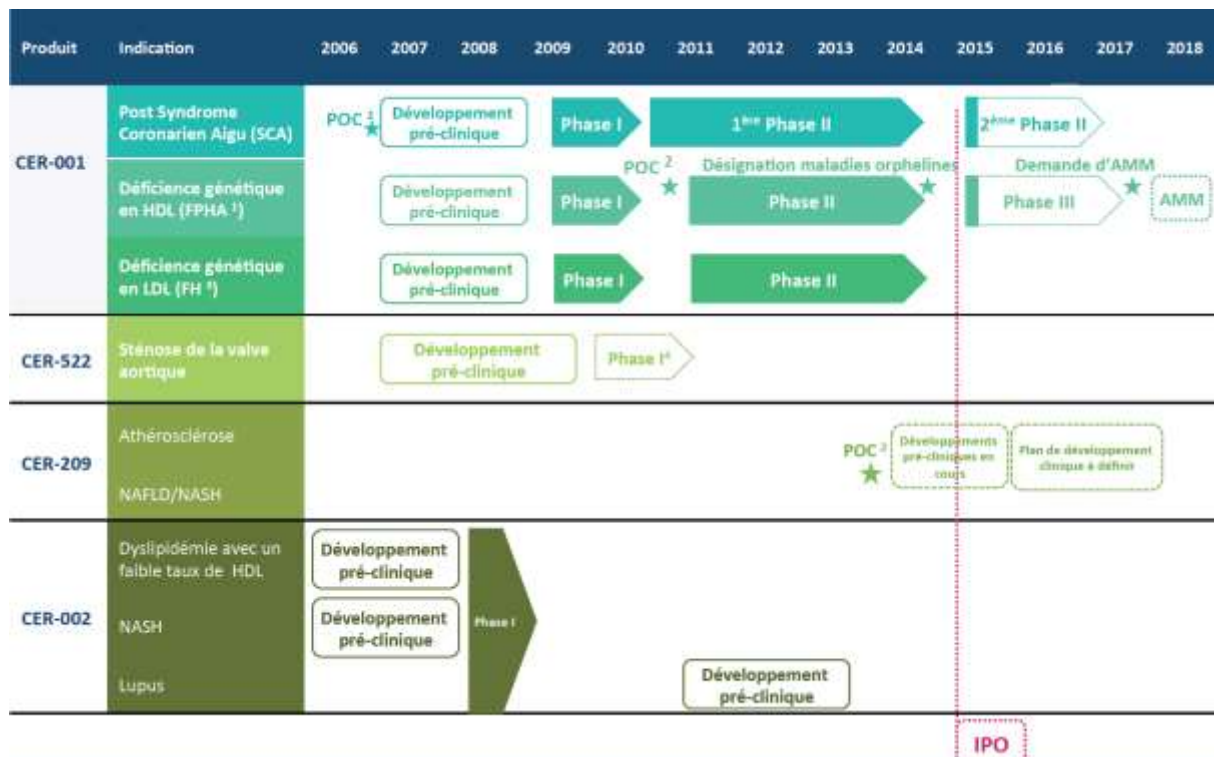
Ces stratégies LDL ont fait la preuve de leur capacité à réduire d'un tiers les événements cardiovasculaires et sont devenues le traitement recommandé par les autorités de santé pour la prise en charge du risque cardiovasculaire. En conséquence, il existe un besoin médical important non encore satisfait afin d'adresser les deux tiers restants du risque cardiovasculaire, et il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux approuvé qui supprime ou traite directement la plaque d'athérome une fois qu'elle est formée.

En particulier, les patients présentant une récurrence après un premier accident cardio-vasculaire constitue la première indication de CER-001. La population cible de prévention secondaire post-SCA est estimée selon Cerenis à environ 2,8 millions de patients par an pour l'Amérique du Nord et l'Europe. Les patients atteints d'hypoalphalipoprotéïnémie familiale primaire (FPHA) une maladie orpheline, constituant la seconde indication cible de CER-001, représentent quant à eux une population estimée par Cerenis à environ 100 000-150 000 sujets aux États-Unis et en Europe.

Dans ce contexte, une nouvelle approche thérapeutique dite thérapie HDL a été développée, consistant à augmenter le nombre de particules HDL dans le sang afin d'augmenter l'élimination du cholestérol par l'organisme et ainsi réduire les plaques d'athérome.

Depuis sa création, Cerenis a consacré l'essentiel de ses investissements :

- au développement de CER-001, une molécule candidate imitant les particules HDL visant à réduire les plaques d'athérome dans les parois vasculaires, destiné au traitement des maladies cardiovasculaires d'une part, et au traitement de la maladie orpheline FPHA (déficience en HDL), et
- à l'élaboration d'un procédé de fabrication économiquement viable et conforme aux normes de Bonnes Pratiques de Fabrication en vigueur dans l'industrie pharmaceutique.



La Société est financée depuis sa création par des fonds de renommée internationale qui ont participé aux différents tours de financement suivant leur entrée respective au capital de la Société. En Mars 2015, la Société a été introduite sur l'Euronext avec succès, levant 53,4m€.

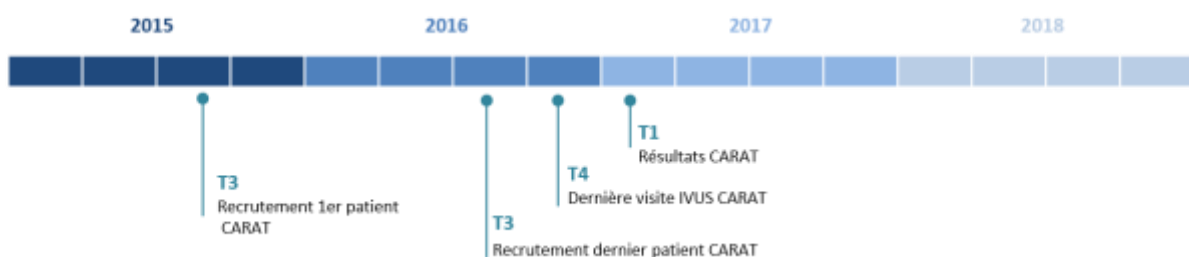
Cerenis occupe actuellement une position unique dans le domaine des thérapies de gestion du risque cardiovasculaire puisqu'elle conduit un des programmes cliniques de développement de thérapies HDL le plus prometteur ciblant des marchés jusque-là non couverts de manière satisfaisante par l'industrie pharmaceutique : le développement de CER-001, une particule HDL conçue par bio-ingénierie, contenant de l'apolipoprotéine A-I (apoA-I) humaine recombinante, et fonctionnant comme une HDL naturelle produite par l'organisme.

- L'administration de CER-001 augmente transitoirement le nombre de particules HDL fonctionnelles et donc le transport retour du cholestérol, conduisant à une élimination plus importante de celui-ci.
- Les données précliniques et cliniques générées par Cerenis montrent, entre autres, que CER-001 peut faire rapidement régresser les plaques d'athérome.
- De plus, Cerenis a surmonté avec succès les défis de fabrication d'une apoA-I hautement purifiée et de particules HDL homogènes et fonctionnelles, en développant un procédé de fabrication commercialement viable de CER-001, un mimétique de HDL qui est actuellement en essais cliniques de phase II et de phase III.
- CER-001 bénéficie de deux désignations de médicament orphelin pour le traitement de la déficience en HDL liée à des défauts génétiques.

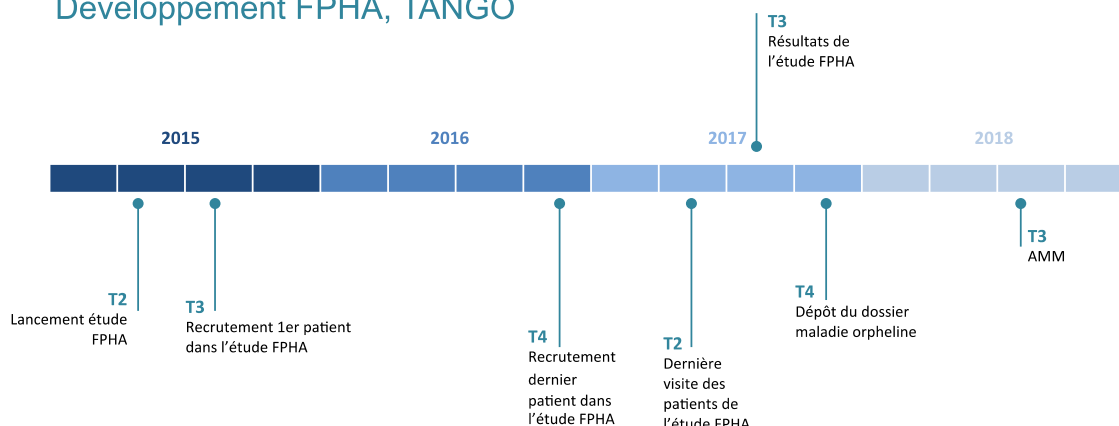
Les résultats précliniques et cliniques obtenus avec CER-001 confortent l'approche thérapeutique basée sur les HDL mimétiques choisie par Cerenis, qui en poursuit le développement clinique avec les deux études suivantes ayant démarré en 2015 :

- CARAT : une étude de phase II pour l'indication post-SCA, destinée à maximiser l'effet de CER-001 en augmentant le nombre de doses à administrer aux patients post-SCA : 10 doses de 3 mg/kg sont administrées à raison d'une dose par semaine pendant 9 semaines. Les résultats devraient être disponibles au premier trimestre 2017, et devraient être suivis d'une étude pivotale de phase III (CALMS) ;
- TANGO : une étude de phase III pour l'indication de maladie orpheline FPHA destinée à évaluer l'effet de six mois de traitement chronique par CER 001 chez 30 patients atteints de déficience en HDL. Cette étude de phase III soutiendra l'autorisation de mise sur le marché du CER-001 en 2018 pour le traitement des patients atteints de FPHA définie génétiquement.

Développement post-SCA, CARAT



Développement FPHA, TANGO



En santé humaine, le temps de développement d'un médicament est long, 12 à 15 ans, entre la découverte de la molécule (molécule candidate) et jusqu'à la mise à disposition du médicament pour les patients. En cas de médicaments visant une population large, la phase de sélection de molécules et la phase préclinique peuvent durer de 2 à 4 ans, la phase I (études dose unique et doses multiples) peut durer de 1 à 2 ans, suivie de la phase II qui peut durer entre 2 et 4 ans, puis de une ou plusieurs études de phase III pouvant aller jusqu'à 5 ans. Enfin, le processus d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) peut prendre de 1 à 3 ans. Néanmoins ces durées approximatives demeurent très variables en fonction de la nature des candidats-médicaments (nouvelle entité chimique, produit biologique) et des pathologies ciblées (maladie rare, maladie aiguë ou chronique). En particulier, dans le cas de maladie rare, les autorités peuvent accorder, à leur convenance, un temps de développement plus court afin de répondre à un besoin médical non satisfait.

Fort de ses nombreux atouts détaillés ci-après et afin de s'affirmer comme un leader dans la lutte contre les maladies cardiovasculaires, Cerenis a décidé de se doter des moyens de poursuivre le développement clinique de CER-001 et répondre ainsi à l'immense attente des patients et des praticiens.

À ce jour, Cerenis projette de commercialiser CER-001 d'emblée pour les maladies rares en Europe. A cet effet, Cerenis entend mettre en place de façon progressive une force de vente et renforcer son organisation médicale et scientifique en préparation du lancement commercial de CER-001 sur le marché des maladies orphelines à la mi-2018. En parallèle, l'étude CARAT, étude de phase II de validation du nombre d'administrations chez les patients post-SCA, préparera la voie pour le lancement de l'étude de phase III (CALMS), une étude pivotale de prévention de récurrence des événements cardiovasculaires chez des patients post-SCA. L'étude CALMS sera conduite avec un partenaire, qui pourrait prendre en charge tout ou partie des frais liés à la conduite de l'étude, étant donné que les coûts liés à l'élaboration d'un procédé de fabrication à grande échelle de CER-001 ont déjà été supportés par la Société. En outre, Cerenis n'a pas l'intention de commercialiser seule la prévention secondaire post-SCA et cherchera à optimiser un partenariat dans l'intérêt de ses actionnaires.

Cerenis possède les atouts et forces nécessaires pour devenir un leader dans le domaine des thérapies HDL destinées à lutter contre la plaque d'athérome et ainsi diminuer le risque cardiovasculaire :

- **La thérapie HDL, une approche thérapeutique innovante qui vise à réduire le risque cardiovasculaire chez les patients à haut risque et répondre ainsi à un besoin médical non satisfait**

Le rôle protecteur des particules HDL dans les maladies cardiovasculaires a été confirmé par de nombreuses études épidémiologiques et interventionnelles, qui ont montré que le risque de développer une maladie cardiovasculaire est plus élevé chez les patients avec des taux bas de cholestérol HDL, indépendamment du taux de cholestérol LDL, et ce même lorsque ces patients sont traités de façon optimale avec les traitements actuels³.

Ceci a conduit à concevoir les thérapies HDL, dans le but d'augmenter le nombre de particules HDL dans le sang afin de favoriser l'élimination du cholestérol par l'organisme et ainsi de réduire les plaques d'athérome. Dans ce contexte, Cerenis a développé CER-001, un mimétique de HDL qui possède les propriétés d'une particule HDL naturelle et qui a démontré une efficacité dans la réduction des plaques d'athérome de manière rapide et systémique.

- **Deux désignations de médicament orphelin ont été accordées par l'EMA démontrant ainsi les bénéfices cliniques potentiels de CER-001 chez les patients déficients en HDL**

Cerenis a obtenu en août 2014 deux désignations de médicament orphelin par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), pour l'utilisation de CER-001 dans le traitement des patients atteints de déficiences des HDL dues à des défauts des gènes codant pour l'apoA-I et pour l'ABCA1 (l'absence homozygote d'ABCA1 est communément appelée la maladie de Tangier), affectant la synthèse et la maturation des particules HDL et empêchant le transport et l'élimination du cholestérol par l'organisme. Ces deux défauts génétiques représentent une sous-population de l'hypoalphalipoprotéïnémie familiale primaire (FPHA), une maladie rare regroupant plusieurs défauts génétiques et caractérisée par un faible nombre de particules HDL et une nette augmentation du risque d'événements cardiovasculaires prématurés (se reporter au paragraphe 6.4. du présent document de référence).

Ces désignations de médicament orphelin sont en faveur de l'existence de bénéfices cliniques potentiels de CER-001 chez des patients ayant d'importants besoins médicaux non satisfaits.

- **CER-001, un blockbuster potentiel sur le marché considérable des syndromes coronariens aigus**

En 2013, l'ensemble des thérapies LDL de gestion du cholestérol représente un marché de 30 milliards de dollars US, marqué par la réussite de plusieurs médicaments ayant atteint le statut de « blockbuster » avec des ventes annuelles supérieures au milliard de dollars US. Ceci permet d'envisager que CER-001, seul ou avec d'autres mimétiques HDL, pourrait connaître un succès considérable compte tenu de la taille du marché potentiel des thérapies HDL, en particulier le marché de prévention secondaire de récurrence des événements chez des patients ayant eu un événement primaire ou ACS (se référer au paragraphe 6.3 du présent document de référence).

Environ 12% des patients ayant souffert d'un syndrome coronarien aigu (SCA) présentent une récurrence cardiovasculaire dans l'année qui suit. Le risque de récurrence est particulièrement élevé dans les deux premiers mois suivant le SCA, mois au cours desquels se produisent les deux tiers des récurrences². Au total, la population de patients ciblée par CER-001 en prévention secondaire post-SCA est estimée à environ 2,8 millions de patients par an pour l'Amérique du Nord et l'Europe.

Par ailleurs, le marché de la maladie orpheline FPHA représente une population estimée par Cerenis à environ 100 000-150 000 sujets aux États-Unis et en Europe.

- **Des résultats cliniques convaincants**

³ Mora et al. : HDL and residual risk on potent statin therapy. DOI:10.1161/Circulationaha.113.002671

Toutes les études précliniques ont montré que CER-001 possède toutes les propriétés biologiques des HDL naturelles, y compris la capacité à réduire la plaque d'athérome.

L'étude clinique de phase I (administration unique chez l'homme) a montré une forte mobilisation du cholestérol se traduisant par une augmentation de 700% du cholestérol HDL à la dose de 45 mg/kg. La mobilisation de cholestérol dans les HDL est observée dès la dose de 2 mg/kg démontrant ainsi la puissance de CER-001. De plus, cette étude clinique de phase I a démontré qu'il n'y avait aucun événement indésirable lié au médicament chez l'homme et ce, quelle que soit la dose administrée. Ceci confirme la qualité de CER-001 par rapport aux autres thérapies HDL développées jusqu'à ce jour et qui ont rencontré des problèmes de sécurité au cours de leur développement.

L'étude de phase II (étude SAMBA), chez des patients déficients en HDL, a démontré la validation du concept de CER-001 chez l'homme: mobilisation et élimination du cholestérol conduisant à une régression des plaques au niveau de la carotide et de l'aorte observée après 1 mois et 6 mois de traitement, et également efficacité systémique de CER-001.

Les résultats de la première étude de phase II (étude CHI SQUARE) sur 507 patients post SCA, complétée d'une analyse indépendante et à l'aveugle réalisée par SAHMRI (*South Australian Health Medical Research Institute*), ont démontré la sécurité de CER-001, mais aussi une réduction statistiquement significative de la plaque d'athérome par rapport au placebo dans la population ayant suivi le protocole, ils ont permis d'identifier la dose optimale, soit 3 mg/kg pour le traitement post-SCA. Ainsi le produit est plus efficace administré en plusieurs fois à un dosage faible, plutôt qu'à un dosage élevé, comme pris en compte dans le protocole de la prochaine étude CARAT.

- **CER-001, la thérapie HDL la plus avancée**

A la connaissance de la Société, il existe deux autres programmes de thérapies HDL en développement par d'autres sociétés (voir paragraphe 6.8.1.1 du présent document de référence) qui, à la date d'enregistrement du présent document de référence, ne sont pas à un stade aussi avancé dans le développement que CER-001 : sur la base des renseignements accessibles au public, le point de vue de Cerenis est que ces produits font encore face à plusieurs défis en termes de fabrication, d'efficacité et de sécurité, défis que Cerenis a d'ores et déjà surmontés.

- **CER-001, une technologie protégée et industrialisable**

CER-001 est protégé internationalement par 4 familles de brevets accordés ou à différents stades d'enregistrement. Cette politique d'innovation et de protection de sa propriété intellectuelle constitue pour la Société une importante barrière à l'entrée contre d'éventuels concurrents. Cerenis est, à sa connaissance, la seule société ayant un brevet couvrant des complexes de lipoprotéines chargés négativement, ce qui empêche ainsi tous les concurrents potentiels de développer un véritable mimétique de HDL avec une quelconque autre apolipoprotéine. Toutefois, Cerenis demeure exposée aux risques plus amplement décrits aux paragraphes 4.2.3 et 4.3.1 du présent document de référence.

Cerenis a surmonté des défis historiques importants dans la fabrication d'une particule HDL et a d'ores et déjà développé un procédé exclusif commercialement viable pour fabriquer CER-001. Ce procédé intègre les trois étapes clés nécessaires à la fabrication d'un mimétique de HDL fonctionnel : la production d'apoA-I de grande pureté, l'optimisation de la composition des phospholipides dans la particule, et l'assemblage pour créer une population homogène de particules discoïdales stables.

- **Une technologie reconnue par les leaders d'opinion de renommée internationale**

CER-001 est fortement supporté par d'éminents scientifiques internationaux du domaine du cholestérol et des maladies cardiovasculaires, comme en attestent les consultants qui accompagnent la Société, la composition du conseil scientifique et des comités de pilotage des études terminées ou planifiées de phase II et de phase III qui regroupent des leaders mondiaux dans le développement de produits cardiovasculaires (se reporter aux paragraphes 6.9.2. et 6.9.3. du présent document de référence).

- **Une stratégie claire de création de valeur à court et moyen terme**

La stratégie de Cerenis constitue une approche innovante qui allie :

- le développement accéléré d'indications pour une maladie orpheline, la FPHA, permettant une mise sur le marché à horizon 2018,
- et en parallèle le développement de l'indication principale représentant un marché considérable, la prévention secondaire du risque cardiovasculaire post-SCA.

- **Des investisseurs de premier plan soutenant le projet**

La Société a mené avec succès plusieurs tours de financement auprès d'investisseurs renommés et spécialistes du monde de la santé comme notamment Sofinnova Partners (France), HealthCap (Suède), Alta Partners (US), TVM Capital (Canada et Allemagne), Bpifrance, IRDI, IXO Private Equity et Orbimed (US) (se référer au chapitre 18 du présent document de référence).

Afin de faciliter la lecture, un glossaire des termes scientifiques figure au chapitre 26 du présent document de référence.

6.1. L'athérosclérose et le rôle protecteur des HDL

6.1.1. L'accumulation de cholestérol dans les artères (athérosclérose) entraîne des maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité dans le monde

6.1.1.1. Les maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont responsables chaque année de la mort de 17,3 millions de personnes dans le monde, soit environ un décès sur trois⁴. Dans le monde, davantage de personnes meurent chaque année de maladies cardiovasculaires que de toute autre cause.

L'athérosclérose est une maladie résultant de la formation de plaques, dites plaques d'athérome, provoquées par des dépôts de lipides, en particulier de cholestérol, dans la paroi des artères, ce qui conduit à la manifestation de maladies cardiovasculaires, y compris l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde (« crise cardiaque ») toutes deux désignées sous le vocable de Syndrome Coronarien Aigu (SCA). L'athérosclérose affecte l'ensemble du système vasculaire et conduit aussi à de nombreuses autres complications comme l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVC), l'insuffisance rénale et l'artériopathie des membres inférieurs. L'athérosclérose est la cause de nombreuses pathologies comme illustré ci-dessous :

⁴ Organisation mondiale de la santé, Aide-mémoire N° 317, mars 2013.

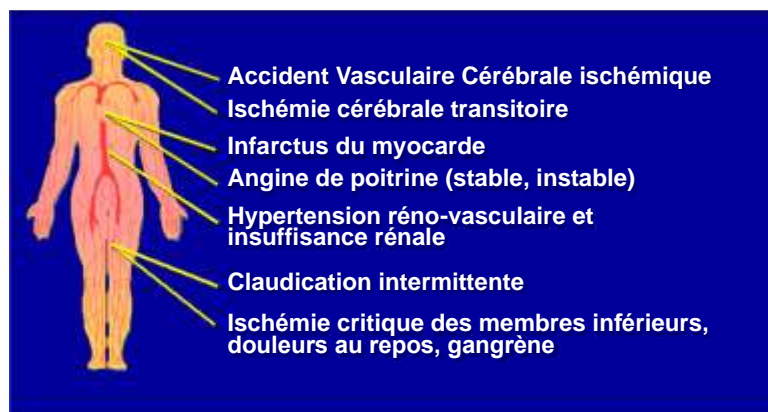


Schéma 1 – Pathologies provoquées par l'athérosclérose

Les maladies cardiovasculaires ont un coût financier et économique considérable en termes de santé publique mais aussi un impact important sur la qualité de vie.⁵ :

- aux États-Unis, le coût annuel direct des maladies coronariennes (CHD) en santé publique – dont une grande partie est associée au SCA– a été estimé à environ 107 milliards de dollars US en 2010, tandis que le coût indirect social et économique, en raison de la perte de productivité, a été estimé à environ 97 milliards de dollars US⁶ ;
- au sein de l'Union Européenne, le coût des maladies cardiovasculaires pour les systèmes de santé a été de près de 110 milliards d'euros en 2009, dont 22 milliards pour le syndrome coronarien aigu (SCA). L'hospitalisation des patients atteints de SCA représente plus de la moitié de ce coût, et le traitement médicamenteux environ un quart⁷.

6.1.1.2. Le cholestérol dans l'organisme

Le corps humain est constitué de blocs de construction appelés cellules. Les cellules sont faites principalement de molécules de protéines, de glucides et de graisses (lipides). Le cholestérol est un lipide essentiel pour le bon fonctionnement des cellules dont il est un constituant essentiel de la membrane. Notre organisme se procure du cholestérol, d'une part dans notre alimentation et d'autre part, en le fabricant dans certaines de nos cellules et certains organes, principalement le foie. Le cholestérol peut rester à l'intérieur de la cellule ou être sécrété dans le sang pour être transporté vers divers organes. Dans un organisme en bonne santé, la quantité de cholestérol dans le corps est précisément régulée, et l'excès de cholestérol est éliminé dans les selles.

Le cholestérol ne peut être transporté tel quel dans le sang en raison de son caractère lipophile, il doit être véhiculé. Les principaux transporteurs du cholestérol dans le sang sont des lipoprotéines, notamment les lipoprotéines de faible densité, ou particules LDL (« Low Density Lipoproteins ») et les lipoprotéines de forte densité, ou particules HDL (« High Density Lipoproteins »).

Les particules LDL apportent le cholestérol aux organes, où il peut être utilisé pour produire des hormones, maintenir l'intégrité des cellules ou être transformé/métabolisé en d'autres molécules comme, par exemple, les acides biliaires. Les particules HDL (communément appelées « bon cholestérol ») enlèvent l'excès de cholestérol des artères et des tissus pour le ramener vers le foie

⁵ Turpie AG. Burden of disease: medical and economic impact of acute coronary syndromes Am J Manag Care 2006; 12: S430-4.

⁶ American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2014 Update At-a-Glance. 2014,129: e280-81.

⁷ Site Web les statistiques de la British Heart Foundation Statistics. 2012; <http://www.bhf.org.uk/publications/view-publication.aspx?ps=1002098>

par une voie appelée « transport retour des lipides » (ou « Reverse Lipid Transport », RLT) afin qu'il y soit stocké, recyclé ou éliminé, comme le montre le schéma 2 ci-après.

Une HDL est une nanoparticule contenant de l'apoA-I (apolipoprotéine A-I) synthétisée dans le foie ou l'intestin associée avec plusieurs types de lipides. Ce complexe forme une particule naissante chargée négativement en forme de disque de quelques nanomètres de diamètre, également appelée particule HDL pré- β . Dans la circulation, la HDL pré- β , particule naissante vide, capte le cholestérol et d'autres lipides pour se transformer en une particule sphérique que l'on appelle une HDL mature.

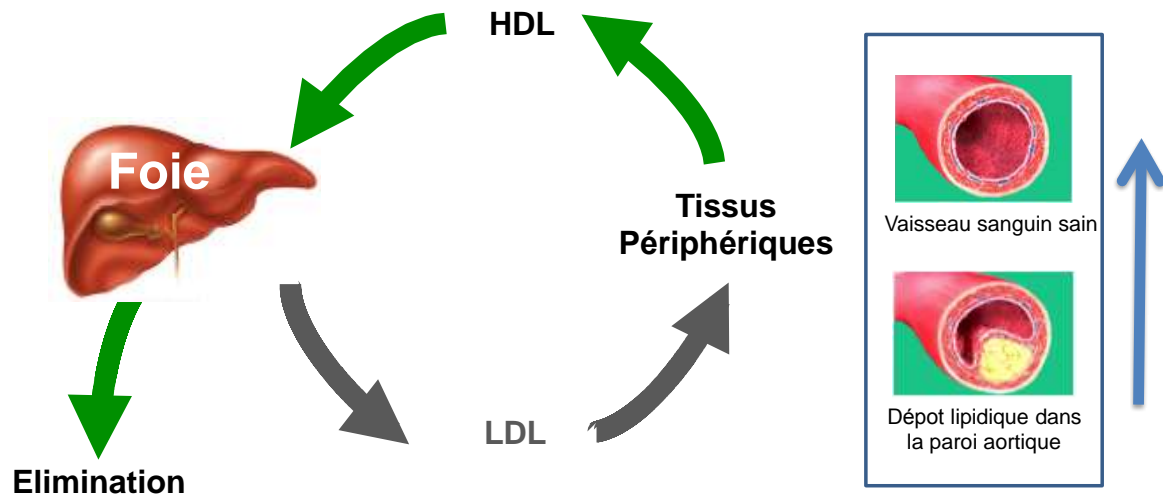


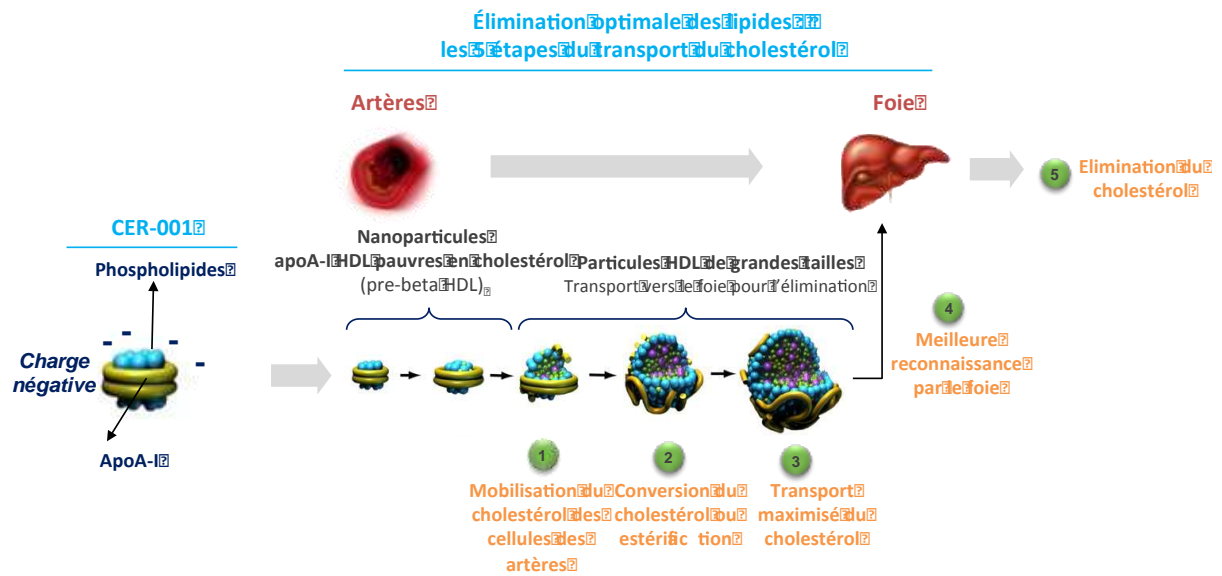
Schéma 2 – Cycle du cholestérol

Le transport retour des lipides favorise l'élimination du cholestérol.

La voie du transport retour des lipides (« Reverse Lipid Transport », RLT) se compose de quatre étapes principales (voir schéma 3 ci-dessous) :

- La première étape est la sortie du cholestérol des cellules de la paroi des artères puis la captation de celui-ci par les particules HDL pré- β dans un procédé appelé **mobilisation du cholestérol**. La sortie du cholestérol de la cellule s'effectue par l'intermédiaire des protéines ABCA1 et ABCG1, qui agissent comme des « sentinelles » la contrôlant.
- Dans la deuxième étape, le cholestérol est converti, par l'enzyme LCAT (Lécithine Cholestérol Acyl-Transférase), en une nouvelle forme chimique (l'ester de cholestérol) qui est plus étroitement associée aux HDL pour faciliter le transport dans le sang ; ce processus est appelé « **conversion du cholestérol** ou estérification ».
- La troisième étape est le transport et la livraison au foie de ce cholestérol converti dans un processus appelé « **transport du cholestérol** ».
- La quatrième étape est la transformation et l'élimination de ce cholestérol par le foie dans un processus appelé « **élimination du cholestérol** » afin qu'il soit ultimement rejeté dans les selles.

La voie RLT constitue le seul mécanisme naturel capable de transporter le cholestérol de la plaque de la paroi vasculaire vers le foie afin qu'il soit éliminé de l'organisme et qu'en conséquence, la plaque d'athérome se réduise.



6.1.1.3. Déséquilibres en cholestérol et formation de plaques d'athérome

Dans un corps humain en bonne santé, l'apport et l'élimination du cholestérol sont en équilibre. Au fil du temps, cependant, il se produit souvent dans notre organisme un déséquilibre avec un excès d'apport de cholestérol par les particules LDL (qui sont en conséquence communément appelées le « mauvais cholestérol ») ou une déficience dans son élimination par les particules HDL. L'athérosclérose se développe à la suite de ce déséquilibre. Lorsqu'une personne présente un taux sanguin élevé de cholestérol LDL ou un faible taux sanguin de cholestérol HDL, le déséquilibre se traduit par plus de dépôt de cholestérol dans les artères qu'il n'en est retiré (se reporter au schéma 2 ci-dessus). Ce processus d'accumulation du cholestérol se déroule sur plusieurs années, voire des décennies, entraînant la formation de plaques d'athérome.

Ce déséquilibre de la régulation du cholestérol peut, par ailleurs, être accentué par d'autres facteurs, comme, entre autres, l'âge, le sexe, l'hypertension artérielle, le tabagisme, le diabète, l'obésité, des facteurs génétiques, l'inactivité physique ou un régime alimentaire riche en graisses.

Une alimentation saine et pauvre en lipides, spécialement en lipides saturés et en matières grasses, une vie sans fumer, une consommation réduite d'alcool, de l'activité physique et une réduction du niveau de stress font partie des recommandations de santé publique pour diminuer le risque cardiovasculaire.

L'excès de cholestérol transporté dans le sang sous forme de particules LDL se dépose dans tout le corps, souvent dans la paroi des artères, en particulier des artères irriguant le muscle cardiaque. En conséquence de ces dépôts répétés de cholestérol, des complications potentiellement mortelles peuvent se développer, telles que l'inflammation vasculaire et la formation de plaques d'athérome qui rétrécissent ou obstruent les artères, causant des douleurs thoraciques à l'effort ou même au repos. La rupture inattendue d'une plaque peut entraîner une obstruction soudaine de ces artères, provoquant une angine de poitrine ou une crise cardiaque, pouvant conduire au décès du patient.

6.1.2. Les traitements actuels contre l'athérosclérose et leurs limites

Les recommandations médicales actuelles pour le traitement de l'excès de cholestérol (par exemple la prescription de statines, d'anticorps inhibiteurs de PCSK9, de résines chélatrices de sels biliaires, d'inhibiteur d'absorption intestinale du cholestérol, etc.) **visent à réduire le taux de cholestérol LDL en circulation** dans le but, à long terme, de limiter ou de prévenir la poursuite de l'accumulation du cholestérol dans la paroi vasculaire.

Il n'existe, en effet, actuellement aucun traitement médicamenteux approuvé qui supprime ou traite directement la plaque d'athérome une fois qu'elle est formée. Par conséquent, la maladie n'est traitée qu'indirectement en diminuant le taux de cholestérol dans le sang.

6.1.2.1. Les traitements disponibles

Les traitements hypolipémiants (thérapies LDL), visant à réduire le taux de cholestérol en circulation, reposent sur les classes de médicaments suivantes :

- Les statines, comme par exemple le Lipitor® (Atorvastatine, Pfizer, 2,3 milliards de dollars US de ventes en 2013) et le Crestor® (Rosuvastatine, AstraZeneca, 5,6 milliards de dollars US de ventes en 2013).

Les statines sont les principaux médicaments hypolipémiants utilisés. Elles agissent en bloquant une enzyme qui participe à la synthèse du cholestérol dans le foie. Plusieurs études cliniques ont montré que les statines diminuaient d'un tiers le risque cardiovasculaire⁸

Ces traitements peuvent entraîner une augmentation de certaines enzymes d'origine hépatique, les transaminases sériques. Par ailleurs, de rares observations d'atteintes musculaires ont été rapportées, qu'ils soient utilisés seuls ou en association avec d'autres hypolipémiants. On estime que près de 30% des patients arrêtent la prise de statines dans la première année, pour beaucoup à cause d'effets secondaires, mais aussi en raison du caractère « silencieux » de la maladie (en dehors des événements cardio-vasculaires).

- Les inhibiteurs d'absorption intestinale du cholestérol, comme le Zetia® (Ézétimibe, Merck & Co, 2,6 milliards de dollars US de ventes en 2013), le seul médicament de cette classe autorisé sur le marché.

Les inhibiteurs de l'absorption intestinale ont un mécanisme d'action très spécifique. Contrairement aux statines qui bloquent la synthèse du cholestérol dans le foie, ces médicaments ciblent l'autre source du cholestérol dans l'organisme : l'intestin. Ils diminuent l'entrée du cholestérol dans l'organisme en empêchant l'absorption intestinale de celui-ci. C'est pourquoi les médecins soulignent régulièrement que ces molécules exercent une action complémentaire à celle des statines.

- Les résines chélatrices (séquestrant de l'acide biliaire) comme Colestid® (colestipol, Pfizer), Welchol® (Colesevelam, Daiichi Sankyo Group, 422 millions de dollars US de ventes sur le marché nord américain en 2013) ou Questran® (cholestyramine, Bristol-Myers Squibb).

Les résines interfèrent avec l'absorption intestinale du cholestérol, en fixant les acides biliaires nécessaires à l'absorption de celui-ci, ce qui se traduit par une diminution du cholestérol LDL.

⁸ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/statine_-_fiche_bum.pdf

Les résines ont l'avantage d'être peu absorbées par l'organisme, ce qui présente un intérêt pour certaines catégories de population comme les femmes enceintes, les enfants ou encore les patients intolérants aux statines. Toutefois, les baisses de cholestérol LDL observées sont limitées et la prise journalière présente un caractère contraignant et désagréable.

- Les inhibiteurs de PCSK9 : Praluent® (Sanofi), Repatha® (Amgen)
Récemment, les inhibiteurs de PCSK9, anticorps dirigés contre l'enzyme PCSK9 responsable de la dégradation du récepteur des LDL au niveau du foie, ont été approuvés pour les patients à haut risque cardiovasculaire. Très efficace sur la réduction du LDL-cholestérol en complément des traitements standards, leur sécurité et leur effet à long terme sur les événements cardiovasculaires sont en cours d'évaluation dans des études cliniques.

- Les niacines comme Niaspan® (AbbVie)

La niacine, aussi appelée acide nicotinique, est la vitamine B3. Cette vitamine prise en grande quantité, plusieurs grammes par jour, diminue la production de cholestérol LDL par le foie, diminue les triglycérides et fait augmenter le taux de cholestérol HDL (le « bon » cholestérol). Toutefois, deux larges études cliniques AIM-HIGH et HPS2-THRIVE n'ont pas démontré l'efficacité de la niacine dans la réduction du risque cardiovasculaire et ont mis en évidence des effets néfastes. La niacine est encore prescrite aux Etats-Unis à des patients qui répondent peu ou mal aux autres médicaments disponibles sur le marché, et ce malgré ses effets secondaires difficilement supportables (bouffées de chaleur et rougeurs). En Europe, cette classe de médicaments est très peu utilisée.

- Les fibrates, comme le Tricor®/Trilipix® (Fénofibrate, Abbvie, qui réalise 1 milliard de dollars US en 2013 sur cette gamme, y compris le Niaspan®) ou Lopid® (gemfibrozil, Pfizer).

Les médicaments de la famille des fibrates diminuent le taux de cholestérol LDL, mais aussi en partie les taux sanguins de triglycérides. Ils sont utilisés lorsque les statines sont inefficaces ou ont provoqué des effets indésirables.

Les patients qui prennent des fibrates doivent faire l'objet d'une surveillance médicale régulière des fonctions hépatique et musculaire.

Ces différentes classes de médicaments sont parfois associées pour maximiser la baisse du cholestérol LDL.

L'ensemble de ces thérapies de gestion du cholestérol représentait un marché de 30 milliards de dollars US en 2013 caractérisé par plusieurs médicaments ayant atteint le statut de « blockbuster » avec des ventes annuelles supérieures au milliard de dollars US, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

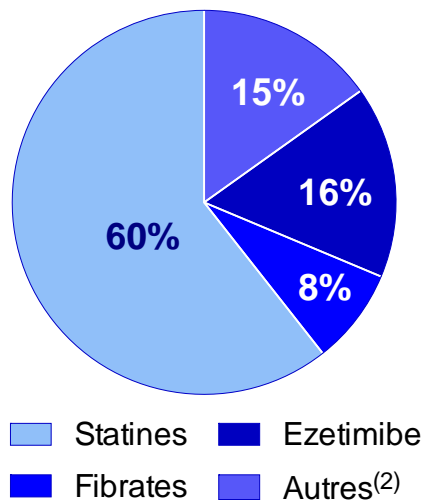
| Classe de médicament | Nom du médicament | Ventes 2013 en milliards USD | Société | Chiffre d'affaires 2013 de la société |
|--------------------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Statines | Lipitor® (Atorvastatine) | 2,3 | Pfizer (Etats-Unis, NYSE) | 51,6 milliards USD |
| | Crestor® (Rosuvastatine) | 5,6 | Astrazeneca (Royaume-Uni, LSE) | 16,45 milliards GBP |
| Inhibiteurs d'absorption intestinale | Zetia® (Ézétimibe) | 2,6 | Merck & Co (Etats-Unis, NYSE) | 44 milliards USD |
| Résines chélatrices | Colestid® (colestipol) | <i>Non communiqué</i> | Pfizer (Etats-Unis, NYSE) | 51,6 milliards USD |
| | Welchol® (Colesevelam) | 0,4 | Daiichi Sankyo Group (Japon, TSE) | 1.118 milliards JPY |
| | Questran® (cholestyramine) | <i>Non</i> | Bristol-Myers | 16,4 milliards USD |

| Classe de médicament | Nom du médicament | Ventes 2013 en milliards USD | Société | Chiffre d'affaires 2013 de la société |
|----------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| | | <i>communiqué</i> | Squibb (Etats-Unis, NYSE) | |
| Inhibiteurs de PCSK9 | Praluent® | <i>Non communiqué</i> | Sanofi | |
| | Repatha® | <i>Non communiqué</i> | Amgen | |
| Niacines | Niaspan® | <i>Non communiqué</i> | AbbVie (Etats-Unis, NYSE) | 18,8 milliards USD |
| Fibrates | Tricor®/Trilipix® (Fénofibrate) | 1* | AbbVie | 18,8 milliards USD |
| | Lopid® (gemfibrozil) | <i>Non communiqué</i> | Pfizer | 51,6 milliards USD |

* y compris Niaspan

Agents Hypolipidémiants⁽¹⁾ Ventes Mondiales 2013

30 Milliards \$



(1) IMS MIDAS

(2) Niacin, Omega 3 therapies

Il est aussi important de souligner que de nombreux patients qui présentent un événement cardiovasculaire ont des niveaux de cholestérol LDL relativement « normaux », parce que leur déséquilibre en cholestérol est provoqué par un défaut d'élimination du cholestérol par les particules HDL plutôt que par un « excès » proprement dit d'apport de cholestérol par les particules LDL. Les options thérapeutiques de traitement sont limitées pour ce type de patients.

Les autres options disponibles pour ces patients sont d'agir mécaniquement sur les plaques d'athérome (athérectomie rotatoire) ou de restaurer le diamètre de l'artère par la pose de stent, mais ces méthodes invasives ne traitent la maladie que localement, une artère à la fois, sans soigner les autres vaisseaux chargés de plaques. Ces procédures locales ne peuvent pas traiter une maladie comme l'athérosclérose qui est systémique et caractérisée par une accumulation de cholestérol dans toutes les parois vasculaires avec de multiples plaques dans plusieurs lits vasculaires.

6.1.2.2. Résultats et limites des traitements visant à réduire le cholestérol LDL

Ces stratégies préventives pour limiter l'accumulation de plaques, en réduisant le cholestérol LDL en circulation, ont fait la preuve de leur capacité à réduire d'un tiers les événements cardiovasculaires, et sont devenues le traitement recommandé par les autorités de santé pour la prise en charge du risque cardiovasculaire⁹.

Une limite importante des thérapies LDL est que la plupart des patients commencent généralement à recevoir ces traitements vers 30/40 ans, alors que leur cholestérol s'accumule déjà depuis des décennies dans les parois vasculaires.

Ces traitements ne parviennent qu'à un effet modeste de régression de la plaque d'athérome en elle-même¹⁰, et ce seulement quand les statines les plus puissantes sont administrées aux doses les plus élevées et pendant plusieurs années. De plus, ils sont supposés atteindre de très bas niveaux de cholestérol LDL (<70 mg/dl), ce qui n'est pas possible pour tous les patients, soit du fait de l'augmentation du risque d'effets secondaires, soit par un manque d'adhésion au traitement sur le long terme¹¹. Les résultats récents de l'essai clinique IMPROVE-IT ont d'ailleurs été très instructifs à cet égard, en ce que la réduction de 15 à 20 % supplémentaires du cholestérol LDL chez les patients traités pendant sept ans par la combinaison ézetimibe/simvastatine par rapport à celle que permet la simvastatine seule (69,5 mg/dl) a entraîné une réduction du risque absolu de seulement 2 % de l'objectif primaire de l'étude clinique¹² (respectivement 32,7 % et 34,7 %).

Après revue des résultats modestes de l'étude de phase III IMPROVE-IT, la FDA a rejeté la demande de Merck d'étendre l'indication de Zetia® (ezetimibe), Vitoria® (ezetimibe/simvastatin) à la réduction d'évènements cardiovasculaires chez les patients atteints d'une maladie coronarienne^{13 14}.

Ainsi existe-t-il un besoin médical important non encore satisfait afin d'adresser les deux tiers restants du risque cardiovasculaire⁹ : même les patients qui sont traités aux plus fortes doses des meilleurs traitements actuels ont un niveau de risque élevé d'évènements cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux et de décès d'origine cardiovasculaire. Cela laisse une large place pour la génération de nouvelles thérapies qui pourraient éliminer directement la plaque d'athérome et ainsi attaquer la cause de la maladie.

6.1.2.3. Le rôle protecteur des particules HDL

Le rôle protecteur des particules HDL dans les maladies cardiovasculaires a été établi par de nombreuses études épidémiologiques (FRAMINGHAM, MONICA, PROCAM)¹⁵.

⁹ Ridker PM The JUPITER trial: results, controversies, and implications for prevention. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009; 2: 279-285

¹⁰ Nissen SE, et al REVERSAL investigators Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Mar 3;291(9):1071-80.

¹¹ Kamal-Bahl SJ et al. Discontinuation of lipid modifying drugs among commercially insured United States patients in recent clinical practice. *AMM. J. Cardiol*. 2007 Feb 15;99(4):530-4.

¹² IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (Décès CV/IM/angor instable/revascularisation coronarienne/AVC)

¹³ <http://www.reuters.com/article/merck-co-zetia-fda-idUSL3N15U435>

¹⁴ <http://www.mercknewsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/merck-receives-complete-response-letter-us-fda-zetia-ezetim>

¹⁵ <https://www.framinghamheartstudy.org/index.php>

Assmann, G., et al. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J*. 1988, 116:1713-24. <http://www.thl.fi/monica>

Ainsi, l'augmentation du nombre de particules HDL fonctionnelles représente une approche thérapeutique importante pour la prochaine étape dans le traitement de l'athérosclérose.

Les études épidémiologiques ont démontré que le risque de développer une maladie cardiovasculaire est plus élevé chez les patients avec des taux bas de cholestérol HDL, indépendamment du taux de cholestérol LDL, même lorsque ces patients sont traités avec les meilleurs traitements disponibles¹⁶. D'autres études à grande échelle ont montré plus spécifiquement que le niveau de l'apoA-I (protéine principale des particules HDL) représente un meilleur facteur prédictif des événements cardiovasculaires. Ces études de référence sont des exemples de l'importante quantité de données cliniques démontrant le rôle cardioprotecteur des HDL et la valeur prédictive d'un taux bas de cholestérol HDL pour quantifier l'élévation du risque cardiovasculaire au niveau du patient.

- L'étude Framingham et l'étude PROCAM, deux études épidémiologiques largement reconnues, ont démontré une forte corrélation entre les taux de cholestérol HDL et le risque de maladie coronarienne. Comme le montre les schémas 4 ci-dessous, plus le taux de cholestérol HDL est bas, plus l'incidence d'événements cardiovasculaires est élevée, indépendamment du taux de cholestérol LDL (le « mauvais » cholestérol).

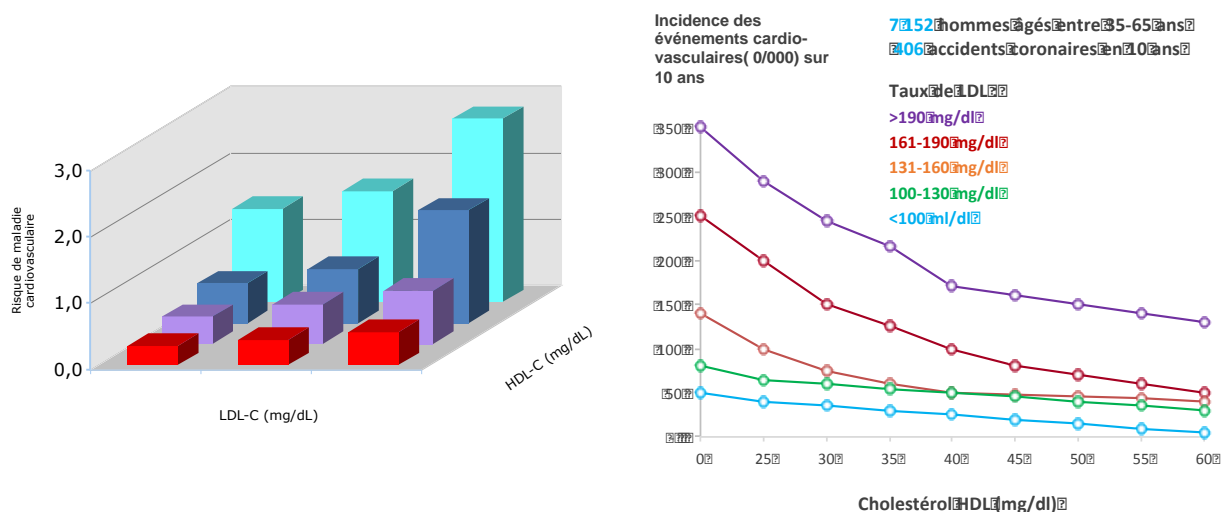


Schéma 4 – Études Framingham (à gauche) et PROCAM (à droite)

- Dans l'essai AFCAPS/TexCAPS, les auteurs ont conclu que le cholestérol HDL devrait être inclus dans l'évaluation du risque, même à des concentrations normales de cholestérol LDL. Une autre étude épidémiologique sur 21 ans¹⁷ a montré qu'un faible taux de cholestérol HDL, même en l'absence de taux élevés de cholestérol LDL, est un facteur de risque indépendant pour la survenance d'événements cardiovasculaires nouveaux ou récurrents.

¹⁶ Barter et al., HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. N. Engl. J. Med. 2007; 357(13), 2007; 1301-10

¹⁷ Goldbourt U, et al. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. Arterioscler. ThrombVasc. Biol. 1997; 17: 107-13.

- L'essai Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT)¹⁸ a également montré l'importance du cholestérol HDL dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Cette étude clinique a fourni la première preuve évidente que l'augmentation du taux de HDL diminuait de façon significative l'incidence des événements cardiovasculaires.
- L'étude INTERHEART¹⁹, une étude cas-témoins mondiale de 5 ans sur plus de 10 000 patients a confirmé la pertinence du taux d'apoA-I pour prédire le risque d'événements cardiovasculaires. La concentration d'apoA-I peut être considérée en fait comme une approximation du taux de petites particules HDL. Par conséquent cette étude montre la corrélation entre un taux plus élevé de particules HDL pré-β qui sont les particules naissantes, transporteurs « vides » non encore chargées en cholestérol, et une réduction des risques cardiovasculaires.
- Cette conclusion a été également démontrée dans l'étude AMORIS²⁰, une étude prospective suédoise sur plus de 175 000 patients suivis pendant 6 ans ainsi que dans l'étude PRIME²¹, sur plus de 10 000 patients.
- La capacité d'efflux/sortie et de mobilisation du cholestérol sanguin (première étape du transport retour des lipides) a été inversement associée à l'incidence d'événements cardiovasculaires chez une cohorte de 2 924 adultes du Dallas Heart Study, représentative de la population²².

Au-delà de la démonstration du rôle protecteur des HDL, deux études récentes ont démontré l'importance du nombre de particules HDL et sa corrélation au risque cardiovasculaire :

- Une première étude (MESA) a démontré que des niveaux plus élevés d'HDL, et en particulier un nombre plus élevé de particules HDL, sont directement liés à des niveaux plus bas d'athérosclérose ainsi qu'à une plus faible incidence d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, décès lié à un événement cardiovasculaire et angine de poitrine). Le meilleur prédicteur des événements cardiovasculaires (CV) est le nombre de particules HDL : le risque cardiovasculaire est inversement corrélé au nombre de particules HDL. Plus le nombre de particules HDL est élevé, plus le risque cardiovasculaire diminue (étude clinique observationnelle sur plus de 5 500 hommes et femmes, MESA -« Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis »-, Mackey et al., 2012²³, menée en mesurant par échographie l'épaisseur intima-média de la carotide ou cIMT)
- Une seconde étude (JUPITER) a démontré l'excellente valeur prédictive du nombre de particules HDL pour les événements cardiovasculaires chez les patients traités aux statines. Parmi les sujets du groupe recevant de la rosuvastatine (Crestor®), le nombre de particules HDL à l'entrée de l'étude montre une association statistiquement significative avec la

¹⁸ Rubins, H. B., et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 410-418.

¹⁹ Yusuf S, et al. on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004, 364:937-952.

²⁰ Walidius, G. et al. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy. *Eur. Heart J*; (February 2005) 26(3): 210-212, d'abord publiée en ligne le 15 décembre, 2004 [doi:10.1093/eurheartj/ehi077](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi077).

²¹ Luc, G. et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis*. 2002 Aug;163(2):377-84.

²² Rohatgi et al. HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. *NEJM Epub* November 18, 2014.

²³ Mackey RH, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Particle Concentrations, Carotid Atherosclerosis, and Coronary Events MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) - *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012, 60:508-16.

maladie cardiovasculaire (JUPITER, une étude de la rosuvastatine contrôlée par placebo chez plus de 17 802 hommes et femmes asymptomatiques (Mora et al., 2013²⁴).

6.1.3. Le traitement par les particules HDL : un traitement innovant des maladies cardiovasculaires

La voie RLT est responsable de l'élimination du cholestérol des artères et de son transport vers le foie pour qu'il soit éliminé de l'organisme. Le schéma 5 ci-dessous montre le cycle de vie d'une particule HDL naturelle. Structurellement, la HDL est une particule contenant de l'apoA-I (apolipoprotéine A-I) synthétisée dans le foie et complexée avec plusieurs types de lipides pour former une nanoparticule naissante chargée négativement en forme de disque de quelques nanomètres de diamètre, également appelée HDL pré- β .

La population naturelle des HDL est constituée de particules de différentes tailles, en fonction de la quantité de cholestérol que chacune d'entre elles a mobilisé pour le transport vers le foie aux fins d'élimination. Les particules HDL pré- β nouvellement formées sont essentiellement des transporteurs « vides » et ont la plus grande capacité de mobilisation du cholestérol. Ces petites particules augmentent en taille à mesure qu'elles se chargent de cholestérol, devenant des particules HDL matures ou HDL α , plus grandes et capables de restituer le cholestérol au foie qui en assurera l'élimination (schéma 5).

L'apoA-I est le principal constituant des nanoparticules HDL permettant la structuration de la particule et assurant sa reconnaissance par les différents organes. C'est une protéine naturelle qui assume l'activité biologique de la particule HDL et qui a, en particulier, la capacité d'interagir avec l'enzyme LCAT pour assurer l'estérification du cholestérol, transformation chimique permettant de le retenir au sein de la particule. Il y a entre deux et quatre molécules de protéine apoA-I par particule HDL, selon la taille de la particule.

Après sa synthèse, la nanoparticule HDL pré- β quitte le foie pour atteindre la circulation sanguine où elle recueillera du cholestérol en interagissant avec les cellules, en particulier les cellules des parois vasculaires. Au fur et à mesure que la particule va acquérir du cholestérol et d'autres lipides, celle-ci va grossir et acquérir une forme sphérique caractéristique d'une HDL mature.

Les nanoparticules HDL pré- β ne représentent qu'environ 10%^{25 26 27 28} de l'ensemble des HDL circulant dans le sang. Ainsi, la majorité des particules HDL en circulation sont les particules HDL α , de plus grande taille, sphériques, déjà chargées de cholestérol, et revenant vers le foie qui l'éliminera. Elles ont donc saturé leur capacité à collecter davantage de cholestérol.

La thérapie HDL repose sur l'administration de petites particules pré- β vides et fonctionnelles afin d'augmenter la capacité de transport, et donc d'élimination du cholestérol.

²⁴ Mora S, et al. HDL cholesterol, size, particle number, and residual vascular risk after potent statin therapy. *Circulation*. 128: publié en ligne le 3 septembre 2013.

²⁵ Wang S.P., et al. n vivo effects of anacetrapib on pre- β HDL: evidence for improvement in HDL remodeling without effects on cholesterol absorption. *J. Lipid Res.* 2013, 54:2858-65.

²⁶ O'Connor P.M., et al Pre -1 HDL in plasma of normolipidemic individuals: influences of plasma, age, and gender. *J. Lipid Res.* 1998, 39: 670-678.

²⁷ Watanabe H., et al Decreased High-Density Lipoprotein (HDL) Particle Size, Pre β -, and Large HDL Subspecies Concentration in Finnish Low-HDL Families: Relationship With Intima-Media Thickness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006, 26:897-902.

²⁸ Söderlung S., et al Hypertriglyceridemia is associated with pre β -HDL concentrations in subjects with familial low HDL. *J. Lipid Res.* 2005 46: 1643-1651.

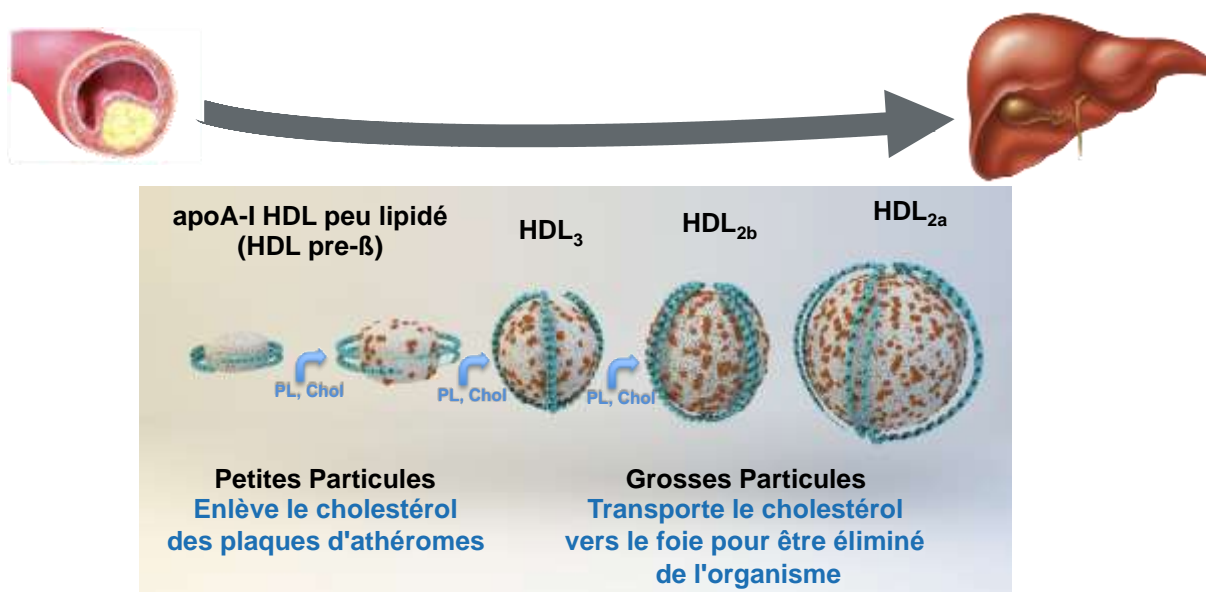


Schéma 5 – Cycle de vie de l'HDL

Trois étapes clés sont nécessaires pour produire un mimétique d'HDL fonctionnel : la production d'apoA-I hautement purifiée, l'optimisation de la composition lipidique et l'assemblage dans une population homogène de particules stables.

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs tentatives ont été faites par diverses entreprises pharmaceutiques pour développer un mimétique d'HDL capable de faire régresser les plaques d'athérome.

Cerenis a développé CER-001, une particule HDL pré-β contenant de l'apolipoprotéine A-I (apoA-I) humaine recombinante, conçue par bio-ingénierie et fonctionnant comme une HDL naturelle.

6.2. CER-001, LA SEULE PARTICULE FONCTIONNANT COMME UNE HDL NATURELLE

Dans la recherche de solutions permettant de réduire les plaques d'athérome et les maladies cardiovasculaires, la mission de Cerenis, depuis sa création, est de produire et développer une lipoprotéine synthétique qui imite au mieux la structure et les fonctions d'une lipoprotéine à haute densité (HDL) naturelle afin d'améliorer le débit du transport retour des lipides. Pour ce faire, Cerenis s'est attachée à développer CER-001, un complexe comprenant la protéine naturelle des HDL, l'apolipoprotéine A-I (apoA-I), et des phospholipides, dont la composition a été optimisée afin d'obtenir une nanoparticule discoïdale chargée négativement ressemblant à une particule pré-β HDL naturelle.

Cette approche thérapeutique, que l'on peut désigner sous le vocable de « thérapie HDL », consiste en plusieurs administrations intraveineuses, d'un mimétique de HDL comme CER-001, permettant de réduire les plaques d'athérome dans les artères et rétablir un cycle équilibré du métabolisme du cholestérol (chez les patients à risque élevé de maladie cardiovasculaire (déficience en HDL ou ayant déjà subi un syndrome coronarien aigu (SCA) comme une angine de poitrine ou une crise cardiaque). Toutes les études précliniques ont montré que CER-001, une nanoparticule HDL pré-β conçue par bio-ingénierie, possède toutes les propriétés biologiques des HDL pré-β naturelles, y compris la

capacité à réduire la plaque d'athérome. CER-001 agit sur toutes les étapes du transport retour du cholestérol comme le ferait une HDL naturelle validant ainsi le design, la fonctionnalité et l'assemblage de la particule lors du procédé de fabrication :

- Dans des modèles cellulaires, CER-001 montre qu'il est un accepteur de cholestérol efficace. CER-001 favorise l'efflux de cholestérol cellulaire (première étape du transport retour de cholestérol).
- CER-001 mobilise le cholestérol comme le montre l'augmentation du cholestérol HDL. La mobilisation du cholestérol est proportionnelle à la dose administrée. CER-001 s'avère être 20 à 25 fois plus puissant pour la mobilisation du cholestérol qu'ETC-216, le mimétique d'HDL contenant de l'apoA-I_{Milano} qui fut développé par Esperion et qui est actuellement développé par The Medicines Company²⁹ sous le nouveau code MDCO-216.
- CER-001 active l'enzyme LCAT ce qui résulte en une estérification accrue du cholestérol (deuxième étape du transport retour de cholestérol)
- CER-001 augmente l'élimination de cholestérol dans les selles.
- Comme démontré dans des modèles précliniques validés :
 - CER-001 empêche la progression de l'athérosclérose.
 - CER-001 entraîne la régression de l'athérosclérose.
- CER-001 mime spécifiquement le comportement d'une HDL pré- β naturelle comme l'illustre la dépendance de la régression de l'athérosclérose à la dose administrée similaire pour CER-001 et une HDL pré- β naturelle. Ce comportement identique montre que CER-001 module comme le ferait une HDL pré- β naturelle l'ABCA1 et l'ABCG1, les deux protéines « sentinelles » contrôlant le débit de sortie du cholestérol de la cellule.



Un modèle schématique du CER-001 représentant le complexe de l'apoA-I (ruban bleu) et des phospholipides

L'étude clinique de phase I (administration unique) qui a permis d'explorer des doses de 0,25 à 45 mg/kg chez l'homme a montré que l'administration de CER-001 se traduisait par une mobilisation de cholestérol importante dans la fraction HDL. La mobilisation du cholestérol se traduit par une augmentation de 700% du cholestérol HDL à la dose de 45 mg/kg. La mobilisation de cholestérol dans les HDL est observée dès la dose de 2 mg/kg démontrant ainsi la puissance de CER-001. Le comportement de CER-001 chez l'homme est comparable à celui d'une HDL naturelle et à celui observé dans les modèles précliniques.

²⁹ Marchesi M. et al. Apolipoprotein A-IMilano and 1-palmitoyl-2-oleoyl phosphatidylcholine complex (ETC-216) protects the in vivo rabbit heart from regional ischemia-reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004, 311(3): p. 1023-31

cholesterol HDL plasmatique (%)

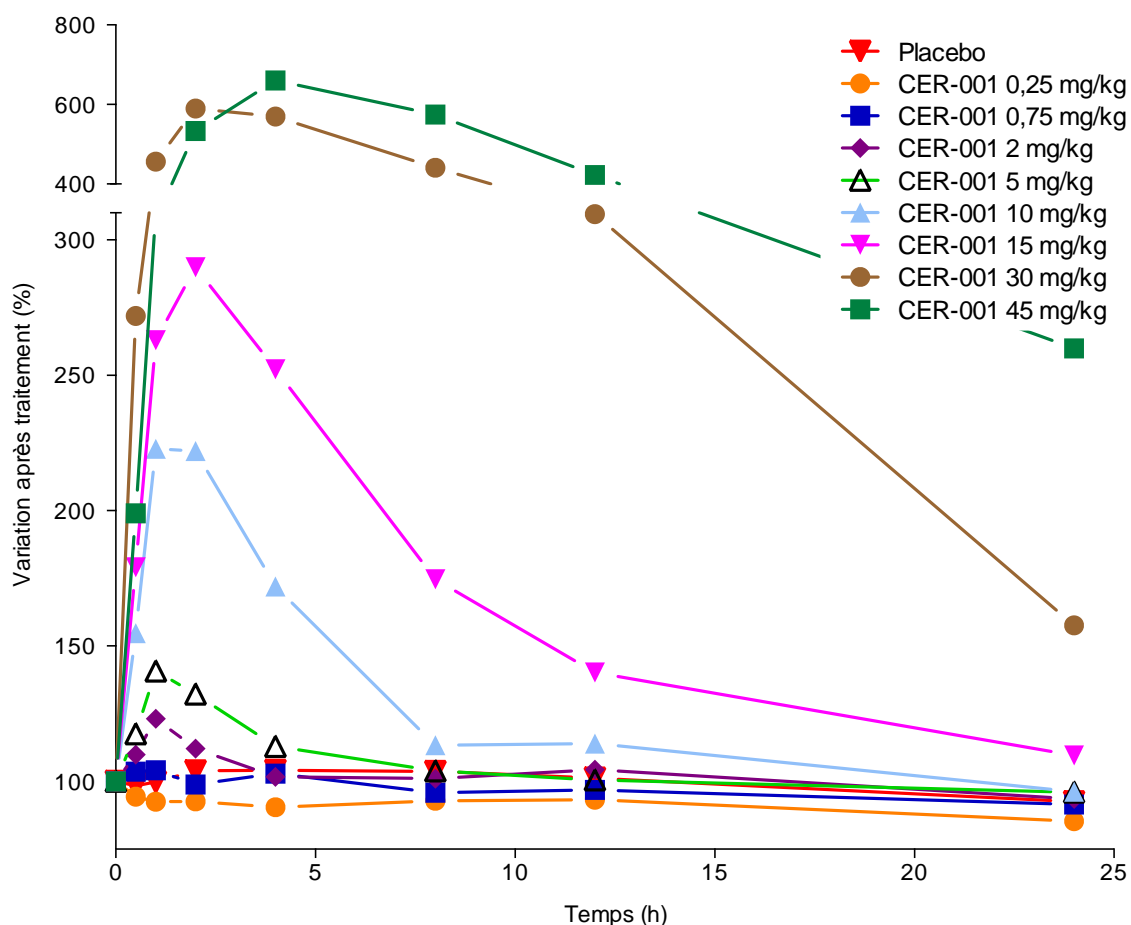


Schéma 6 — CER-001 mobilise le cholestérol en HDL : une étude de phase I à dose unique croissante

De plus, cette étude clinique de phase I a démontré qu'il n'y avait aucun événement indésirable lié au médicament chez l'homme et ce, quelle que soit la dose administrée. Ceci confirme la qualité de CER-001 par rapport aux HDL mimétiques développés à ce jour et qui ont rencontré des problèmes de sécurité dans leur développement. CER-001 mobilise 7 fois plus de cholestérol sans entraîner de dysfonctionnement ou de toxicité hépatique.

L'étude de phase II SAMBA, chez des patients déficitaires en HDL, a ensuite démontré la validation du principe du CER-001 chez l'homme : mobilisation et élimination du cholestérol conduisant à une régression des plaques.

En outre, Cerenis a apporté une validation du concept à l'autre extrémité du spectre de l'homéostasie du cholestérol, dans une maladie génétique rare (HoFH : Hypercholestérolémie Familiale Homozygote) entraînant des taux extrêmement élevés de cholestérol LDL, et a démontré chez l'homme que les traitements HDL peuvent venir compléter les traitements hypolipémiants (étude MODE décrite au 6.6.1 du présent document de référence).

Ces différents résultats confortent l'approche thérapeutique des HDL poursuivie par Cerenis.

6.2.1. SAMBA, la démonstration chez l'homme que CER-001 effectue toutes les étapes de la voie RLT

La démonstration du transport retour des lipides chez l'homme a échappé aux scientifiques pendant des décennies parce que les particules HDL endogènes déjà présentes chez des individus normaux ont tendance à masquer les résultats expérimentaux. Cerenis a utilisé une nouvelle approche pour réaliser l'essai clinique SAMBA validant définitivement le concept. Cette étude a aussi permis de démontrer que les particules de CER-001 effectuent toutes les étapes du transport retour des lipides chez l'homme.

6.2.1.1. Présentation de l'étude SAMBA

Avec l'aide de chercheurs-cliniciens des Pays-Bas et du Brésil, Cerenis a identifié un groupe de patients atteints d'un syndrome extrêmement rare et mortel de déficit sévère d'HDL. Ce syndrome est causé par différents défauts génétiques entraînant l'absence totale ou des niveaux sanguins extrêmement bas de particules HDL. Les effets des particules de CER-001 pré- β ont ainsi pu être examinés sans aucune interférence qui aurait pu être causée par des particules HDL endogènes.

Cette étude, appelée SAMBA, a été menée par le Pr Erik Stroes (investigateur principal) et le Pr John Kastelein (conseiller du programme) à l'Academic Medical Center à Amsterdam chez sept patients ayant des défauts génétiques confirmés dans au moins un des trois gènes responsables de la synthèse ou de la maturation des particules HDL. Chacun de ces défauts génétiques dans l'un des gènes codant pour l'apoA-I, l'ABCA1 ou la LCAT, font que les patients présentent des niveaux extrêmement faibles ou une absence de particules HDL.

Les critères d'évaluation prédéterminés de l'étude ont mesuré la mobilisation du cholestérol dans le sang ainsi que sa modification ultérieure, et son élimination dans les selles.

Comme ces patients sont extrêmement rares, et qu'ils souffrent d'athérosclérose accélérée, en dépit d'un traitement hypolipidémiant optimisé par leur médecin traitant qui respecte les recommandations médicales actuelles, l'étude a été menée en « mode ouvert » et sans placebo. Avant de commencer le traitement au CER-001, une évaluation complète à l'entrée dans l'étude a été effectuée sur chaque sujet recruté, y compris un profil des lipoprotéines et une analyse de la carotide et de l'aorte par imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM), sachant qu'aucune procédure invasive (type IVUS) n'est indiquée pour ces patients ne présentant pas d'évènement aigu ou urgent, comme par exemple les SCA. En général, ces patients souffrent d'une accumulation exagérée de cholestérol dans tout l'organisme, en particulier dans le système vasculaire, en raison de l'absence d'une voie fonctionnelle endogène de transport retour des lipides.

Le protocole de l'étude est illustré dans le schéma 7 : dans une « phase d'induction » intensive, chaque patient s'est vu administrer neuf doses de 8 mg/kg de CER-001 au cours de quatre semaines, tout en continuant à suivre, en accord avec les recommandations médicales actuelles, un traitement hypolipidémiant optimisé et prescrit par son médecin. Après cette phase d'induction, les sujets de l'étude ont été réévalués par une analyse du profil des lipoprotéines et une IRM. Par la suite, les sujets de l'étude ont continué à être traités une fois toutes les deux semaines pendant 20 semaines, soit une durée totale de traitement de 6 mois. À la fin de cette deuxième phase, l'analyse du profil des lipoprotéines et l'IRM ont été répétés.

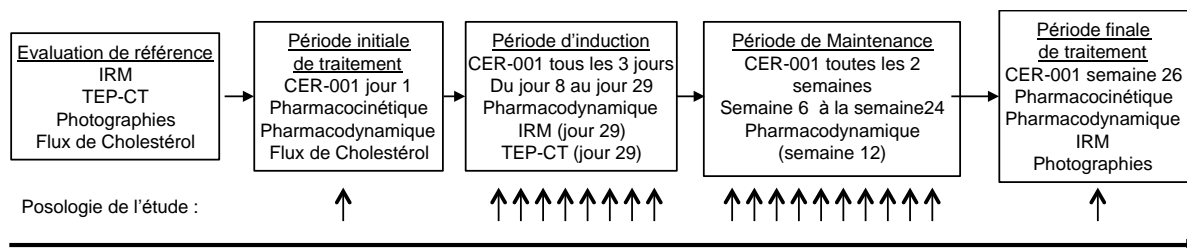


Schéma 7 : Etude SAMBA

6.2.1.2. SAMBA : preuve de concept du transport retour du cholestérol

Les résultats démontrent que les quatre étapes caractéristiques du transport retour du cholestérol sont reconstituées suite à l'administration de CER-001 :

Étape 1 – Chargement en cholestérol de la particule de CER-001 pré-β et reconstitution de la population de particules HDL-alpha matures :

Comme le montre l'exemple du patient homozygote (un patient ayant un défaut génétique qui affecte les deux chromosomes homologues) atteint de déficience totale d'apoA-I et par conséquent n'ayant quasiment aucune particule d'HDL en circulation (schéma 9), l'administration de CER-001 se traduit par l'apparition de cholestérol HDL. Comme l'indique le profil des lipoprotéines, les HDL sont reconstituées de façon notable. Ceci confirme que CER-001, autrement dit la particule d'HDL pré-β administrée, a procédé à la première étape de la voie RLT, la sortie et mobilisation du cholestérol des tissus périphériques et le remplissage de la particule. Une augmentation du taux du cholestérol HDL à la suite de l'administration de CER-001 a également été observée chez les six autres patients présentant des mutations homozygotes ou hétérozygotes (une mutation qui n'affecte qu'un seul des chromosomes homologues) dans différents gènes du métabolisme des HDL.

Fait important : le remplissage en cholestérol n'a été opéré que dans les particules HDL ; les particules LDL ou VLDL (« very low density lipoprotein ») sont restées inchangées – démontrant que CER-001 est stable dans la circulation sanguine et qu'il se comporte comme une HDL naturelle.

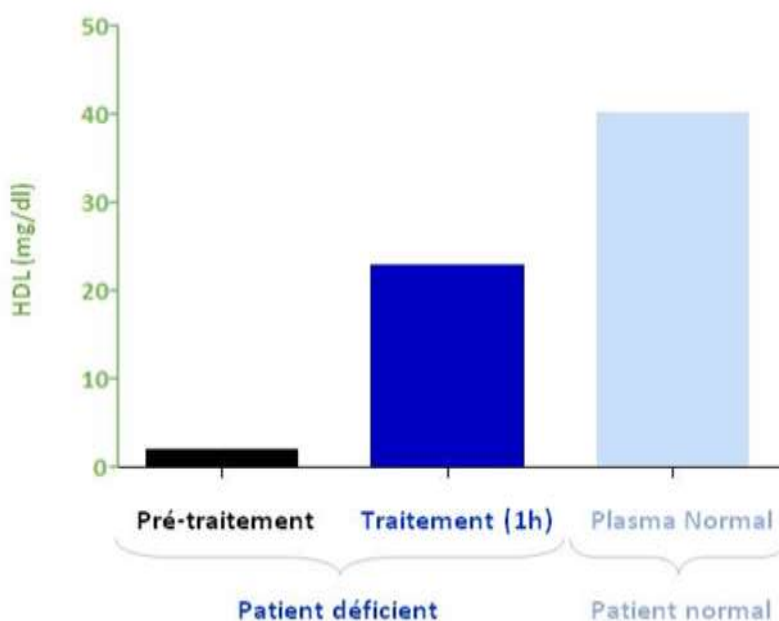


Schéma 8 : Chargement en cholestérol de la particule HDL CER-001 pré-β

L'administration de CER-001 chez ces patients rétablit la capacité du sang à mobiliser du cholestérol cellulaire comme le montre le schéma 11. La courbe montre la capacité du sang à mobiliser du cholestérol au cours du temps suite à une seule administration de CER-001. CER-001 augmente de 44 % ($p = 0,018$ vs référence) la sortie du cholestérol cellulaire.

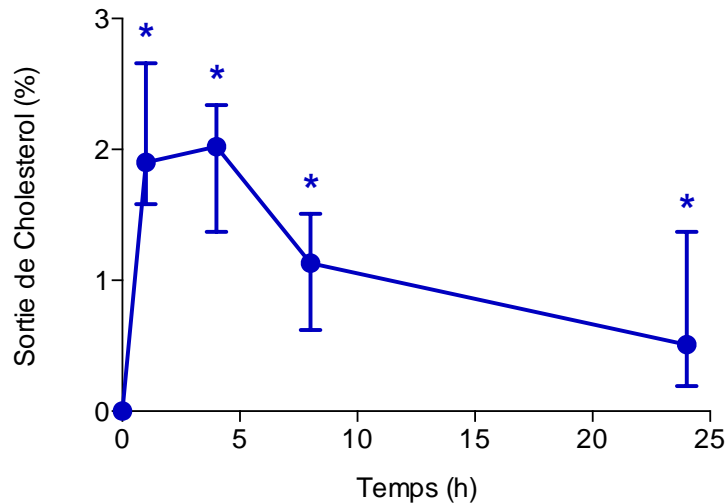


Schéma 9 : Sortie de cholestérol cellulaire en excédent de la valeur de référence après la première injection

Étape 2 – Estérification du cholestérol : Le cholestérol chargé dans la particule de CER-001 est estérifié sous l'effet de l'enzyme LCAT :

L'analyse des taux de cholestérol HDL estérifié démontre que CER-001 effectue la seconde étape de la voie RLT, c'est-à-dire l'estérification du cholestérol par l'enzyme LCAT, en utilisant l'apoA-I, entrant dans la composition de CER-001, comme cofacteur. Comme on le voit ci-dessous, à nouveau pour le patient homozygote caractérisé par l'absence d'apoA-I naturelle, la LCAT entraîne la conversion du cholestérol, à peine mobilisé, en esters de cholestérol, le retenant ainsi sous une forme moins mobile au sein des particules de CER-001. Au fur et à mesure, le cholestérol est piégé au sein de la particule de CER-001, celle-ci se remplit et se transforme en HDL mature prête à délivrer par la suite le cholestérol au foie. CER-001 agit ainsi comme les particules HDL naissantes naturelles (schéma 10). Une augmentation similaire du taux de cholestérol estérifié a également été observée chez les patients atteints d'autres anomalies génétiques.

La LCAT est la seule enzyme responsable de l'estérification du cholestérol dans le plasma, et son action nécessite la présence de l'apoA-I dans une conformation définie, interagissant avec l'enzyme LCAT pour l'activer. L'apoA-I est le co-facteur de la LCAT.

Sujet 01-001 (apoA-I -/-)

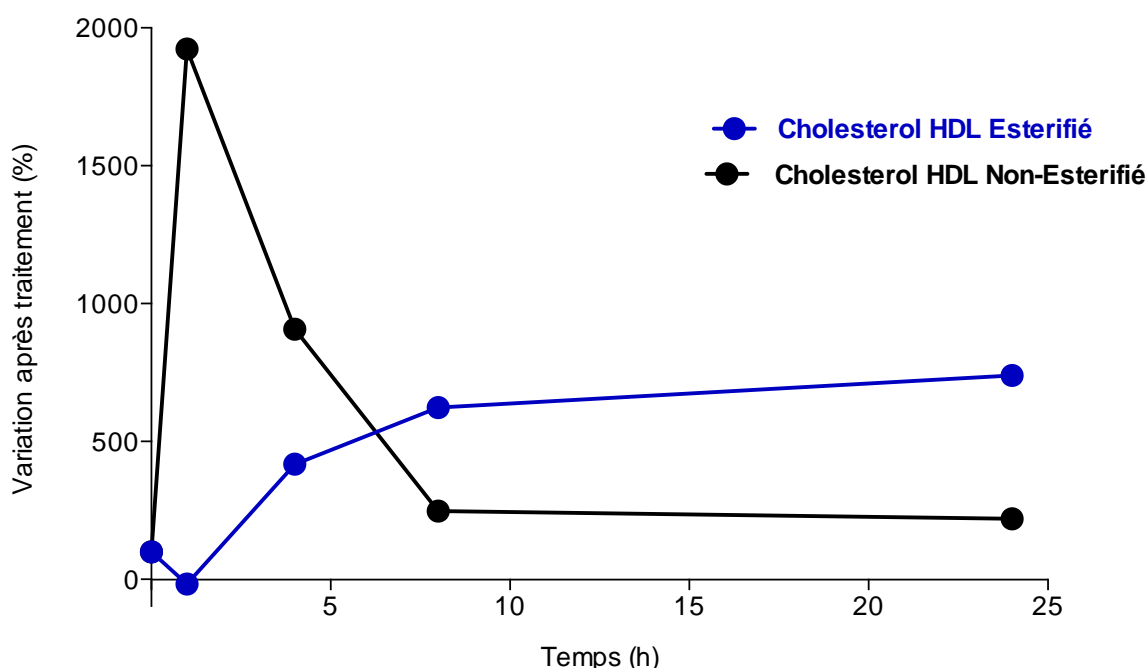


Schéma 10 : Le cholestérol mobilisé par CER-001 est en suite « verrouillé » au sein de la particule par l'action de la LCAT qui transforme le cholestérol en une forme moins mobile, les esters de cholestérol. (Sujet 01-001 avec déficience en apoA-I)

Résultat : l'activation de la LCAT par CER-001 démontre ainsi la très grande pureté et la conformation correcte de l'apoA-I produite par le processus de fabrication de la particule de CER-001 développé par Cerenis.

Étapes 3 et 4 – Reconnaissance de la particule dans le foie et élimination du cholestérol hors de l'organisme :

Bien qu'il ne soit pas possible de mesurer directement la reconnaissance des particules HDL par le foie, l'effet de cette reconnaissance peut être mesuré, à savoir l'élimination du cholestérol de l'organisme dans les selles, en menant des études utilisant du cholestérol marqué comme indicateur. Chez les sujets choisis, une valeur de base de l'élimination du cholestérol avant le traitement a été définie par la collecte de séries de selles. Des échantillons de selles ont ensuite été recueillis pendant 1 semaine après administration d'une dose de CER-001 afin de mesurer la quantité totale de cholestérol éliminé sur une semaine.

Résultat : une augmentation totale nette de 0,4 à 1,9 g du cholestérol éliminé (sous forme de cholestérol ou de produit de dégradation comme les acides biliaires) par l'organisme dans les selles a été observée sur 8 jours suivant l'administration d'une dose unique de CER-001 (schéma 11). Les quantités de cholestérol éliminées après la première et après la 9^e doses administrées sont similaires démontrant ainsi que l'efficacité de l'élimination ne s'atténue pas avec le temps.

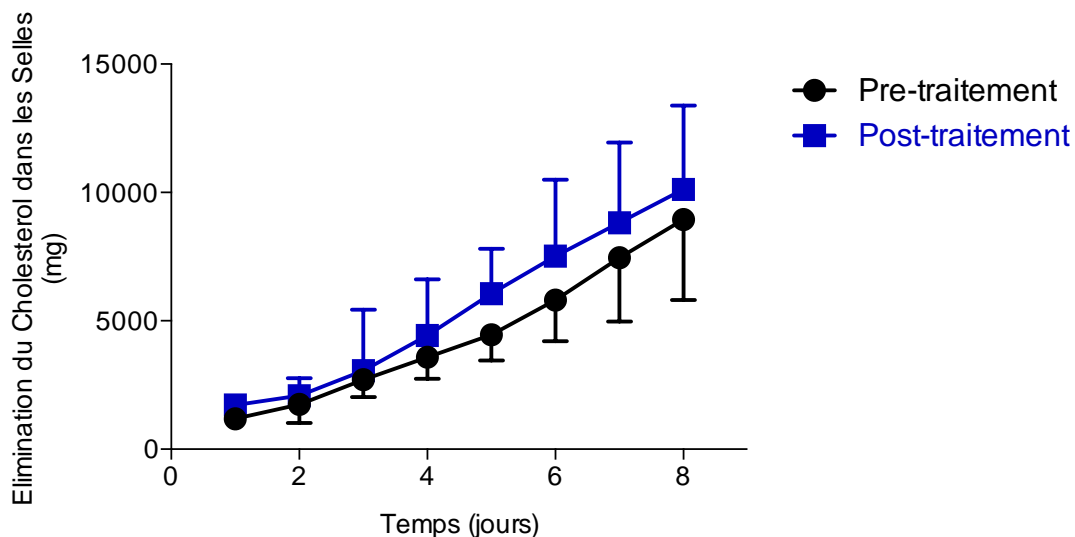


Schéma 11 : Élimination du cholestérol de l'organisme par CER-001

6.2.1.3. Bénéfices cliniques démontrés par l'étude SAMBA: régression des plaques d'athérome et diminution de l'inflammation de la paroi vasculaire

Afin de démontrer l'importance clinique d'une élimination du cholestérol de cette ampleur par l'organisme, une série d'analyses par imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) a été effectuée : avant traitement (valeur à l'entrée dans l'étude), à un mois (à l'issue de la phase d'induction) et à 6 mois (à l'issue de la phase de maintien du traitement). Parmi les paramètres mesurés pour évaluer l'athérosclérose, la variation de la surface de la paroi vasculaire de l'aorte et de la carotide, sur la base d'une analyse en aveugle de coupes sériées, est représentée dans le schéma 12.

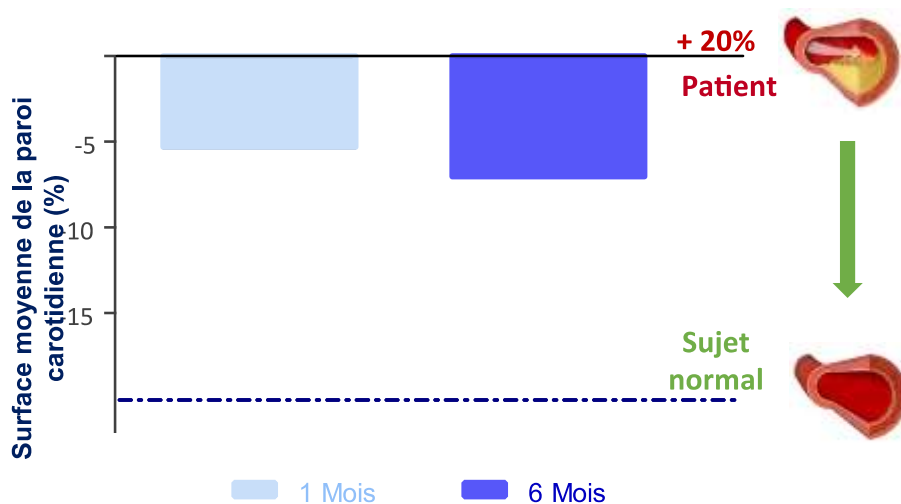


Schéma 12 : Régression de la surface médiane de paroi vasculaire de l'aorte et de la carotide, après 1 mois et après 6 mois de traitement [IRM ; n=7]

Résultat : L'évaluation des coupes obtenues par imagerie IRM a permis d'établir que la surface médiane de paroi vasculaire (MVWA) de la carotide a diminué de 5,4 %, celle de l'aorte de 5,0 % après un traitement de 1 mois, et respectivement de 6,9 et 6,1 % après 6 mois

L'évaluation des coupes obtenues par imagerie PET-FDG a permis d'établir qu'en ce qui concerne l'inflammation locale de la paroi vasculaire, des perfusions répétées de CER-001 ont également démontré que CER-001 a un important effet anti-inflammatoire sur la paroi vasculaire, cohérent avec la diminution observée à l'IRM de la lésion d'athérosclérose anatomique. Il est en effet observé une diminution moyenne significative de 8,9 % du TBRmax dans la paroi artérielle (captation du 18F-FDG diminuée) de l'artère carotide index ($p = 0,046$), mesurée par imagerie PET-CT après la période d'induction (schéma 13)

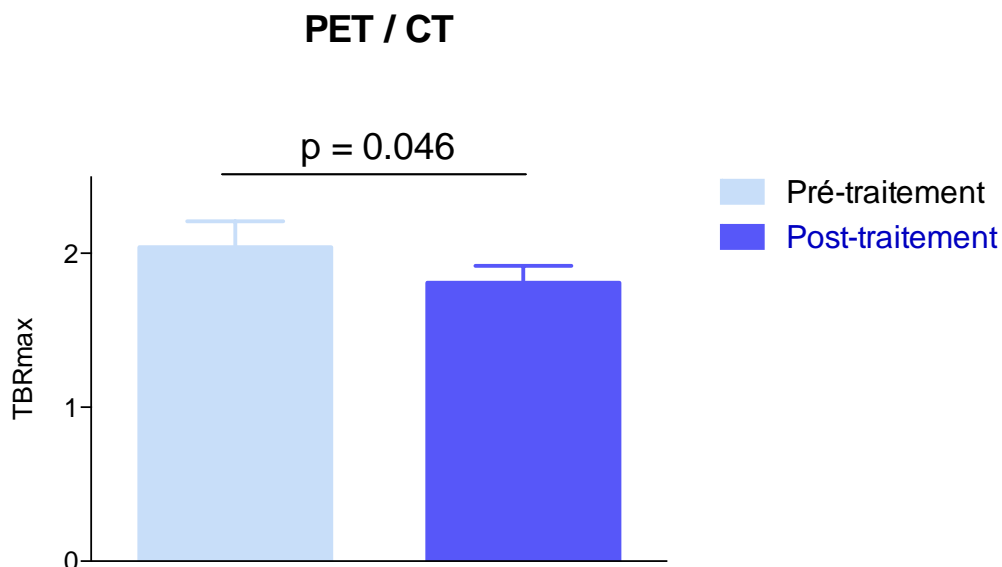


Schéma 13 : Réduction de l'inflammation de la paroi vasculaire de la carotide (phase d'induction) [PET-CT ; n=7]

Pour la population totale de l'étude, en tenant compte de la lésion d'athérosclérose avant traitement, la régression de 5 % de surface moyenne de paroi vasculaire de la carotide observée après seulement 1 mois de traitement par CER-001 représente environ un quart du maximum théorique susceptible d'être atteint à long terme (prédit sur la base de témoins appariés selon l'âge)³⁰.

Fait important, les bénéfices rapides, persistants et cumulatifs du traitement bihebdomadaire par CER-001 observés dans les deux réseaux vasculaires (carotides et aorte) ont été observés en supplément des traitements hypolipidémiants déjà mis en place par le médecin traitant et permettant une gestion optimale des lipides suivant les recommandations médicales actuelles.

À noter également, que la plus grande ampleur de l'effet a été observée chez les deux sujets présentant des défauts génétiques homozygotes (déficience en apoA-I ou déficience en ABCA1). Ils ont présenté des gains persistants et cumulatifs de l'épaisseur moyenne de la paroi vasculaire (MVWT) de la carotide, avec des baisses de 10 % ou plus.

³⁰ Duivenvoorden, R. et al. In vivo quantification of carotid artery wall dimensions: 3.0-Tesla MRI versus B-mode ultrasound imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009, 2; 235-249.

Des effets de cette ampleur n'ont été atteints par aucun autre traitement actuellement disponible en clinique à ce jour, en particulier après une période initiale de traitement aussi courte (1 mois). En comparaison, Corti et al, 2002³¹, ont démontré une baisse de 18,2 % de la surface moyenne de la carotide (MVWA) avec la simvastatine ; cependant, deux ans de traitement ont été nécessaires (schéma 14). En outre, l'effet de la simvastatine dans cette étude a été démontré chez les patients naïfs, c'est-à-dire n'ayant jamais été traités par des statines, alors que l'effet de la CER-001 dans cet essai a été observé en addition au traitement hypolipidémiant à long terme, souvent multi-médicamenteux déjà prescrit par leur médecin traitant, maximisant la diminution du LDL conformément aux recommandations médicales actuelles.

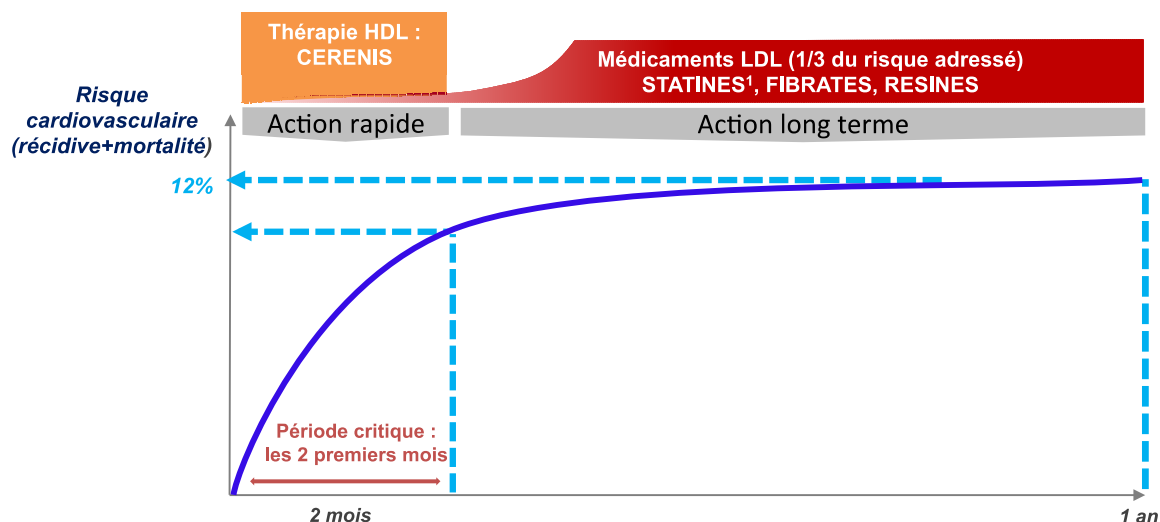


Schéma 14 : CER-001 fait régresser l'athérosclérose de la carotide

6.2.1.4. Conclusions de l'étude SAMBA

Les analyses et les résultats issus de l'étude SAMBA sont la première démonstration objective chez l'homme du mécanisme de transport retour des lipides, déjà largement supposé par la communauté scientifique médicale.

Par ailleurs, CER-001 se comporte dans l'organisme comme une HDL pré- β naturelle capable d'effectuer les quatre étapes clés de la voie RLT, enlevant du cholestérol de la paroi de l'artère pour l'éliminer de l'organisme, ce qui entraîne la régression de l'athérosclérose :

- CER-001 active le transport retour du cholestérol,
- il mobilise efficacement le cholestérol, qui est ensuite excrété par l'organisme dans les selles,
- il réduit rapidement la plaque et l'inflammation dans les parois artérielles,
- aucun problème de sécurité n'a été identifié de nature à empêcher le développement de CER-001 pour un traitement chronique.

En outre, ces avantages ont été observés rapidement et alors que les patients suivaient déjà un traitement hypolipidémiant standard, optimisé par leur médecin traitant et suivant les recommandations médicales actuelles.

³¹ Corti, R., et al. Lipid Lowering by Simvastatin Induces Regression of Human Atherosclerotic Lesions Two Years' Follow-Up by High-Resolution Noninvasive Magnetic Resonance Imaging Circulation, 2002, 106:2884-2887.

Les données ont été présentées lors de la session « Late Breaking Clinical Trials » (études cliniques récentes) au congrès de la Société Européenne d'Athérosclérose (EAS) à Barcelone en juin 2014 et ont fait l'objet d'une publication internationale³².

6.2.2. Désignations de médicament orphelin par l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

En plus de la démonstration scientifique du mécanisme de transport retour du cholestérol chez l'homme, ces données ont permis l'octroi à Cerenis de deux désignations de médicament orphelin par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en août 2014, pour l'utilisation de CER-001 dans le traitement des patients atteints de déficiences génétiques affectant la synthèse et la maturation des particules HDL, en particulier la déficience en apoA-I et la déficience en ABCA1 (l'absence homozygote d'ABCA1 est communément appelée la maladie de Tangier).

Ces deux défauts génétiques représentent une sous-population de l'hypoalphalipoprotéinémie familiale primaire (FPHA), une maladie rare due à un ensemble de défauts génétiques de la synthèse et la maturation des HDL et caractérisée par un faible nombre de particules HDL et une nette augmentation du risque d'événements cardiovasculaires prématurés (se reporter au paragraphe 6.4 FPHA).

La population des FPHA regroupe les patients atteints de divers défauts génétiques dont certains sont identifiés, comme les déficiences de l'apoA-I, l'ABCA1 ou LCAT, et de nombreux autres qui restent à identifier. De nouvelles désignations pourraient dès lors être accordées dans le futur.

Ces désignations de médicament orphelin sont une preuve de l'existence d'avantages cliniques potentiels de CER-001 pour une population mal servie, avec d'importants besoins médicaux non satisfaits.

Ces désignations par l'EMA constituent une étape importante dans le développement de CER-001 pour les maladies orphelines et la FPHA. De plus, cela représente une validation de l'intérêt potentiel du CER-001 pour le traitement des patients post-SCA.

6.2.3. Le soutien de scientifiques de renommée internationale

CER-001 est fortement soutenu par d'éminents scientifiques internationaux du domaine du cholestérol et des maladies cardiovasculaires, comme en attestent les consultants qui accompagnent la Société, la composition du conseil scientifique et des comités de pilotage des études complétées ou planifiées de phase II et de phase III qui rassemblent des experts mondiaux dans le développement de produits cardiovasculaires, incluant par exemple le Pr John Chapman (INSERM, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris), le Dr Norman Miller (Honorary Member Magdalen College, Université d'Oxford, Londres, Royaume-Uni) et le Pr John Kastelein (Département de Médecine Vasculaire de l'Université d'Amsterdam, Pays-Bas).

Les comités de pilotage (*Steering Committees*) des études en cours ou planifiées de phase II et de phase III rassemblent des experts mondiaux dans le développement de produits cardiovasculaires comme par exemple le Pr Stephen Nicholls du South Australian Health and Medical Research Institute (SAHMRI) à Adélaïde, en Australie, le Pr Steve Nissen (Chairman of the Robert and Suzanne Tomsich Department of Cardiovascular Medicine at Cleveland Clinic's Sydell and Arnold Miller Family

³² Kootte Rs, et al Effect of open-label infusion of an apolipoprotein A-I-containing particle (CER-001) on reverse cholesterol transport and artery wall thickness in patients with familial hypo-aphalipoproteinemia J Lipid Res. 2015 Jan 5. ePub.

Heart & Vascular Institute), et le Pr Erik Stroes, du Département de Médecine Vasculaire de l'Université d'Amsterdam, aux Pays-Bas (se reporter aux paragraphes 6.9.2. et 6.9.3).

6.2.4. Les indications de CER-001 ciblées par Cerenis

Cerenis a mis en place un plan de développement clinique du CER-001 pour plusieurs indications, principalement :

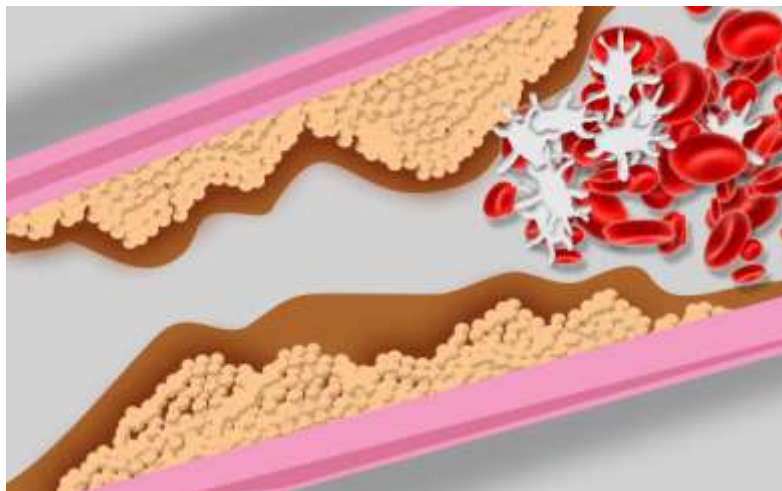
- la prévention secondaire (prévention de la récurrence) chez les patients présentant un SCA (post-SCA), et
- le traitement de patients atteints d'anomalies génétiques héréditaires du métabolisme du cholestérol HDL (Hypoalphalipoprotéïnémie familiale primaire, FPHA), pour laquelle deux désignations distinctes de médicament orphelin ont été accordées par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) : la déficience en apoA-I et la déficience en ABCA1 (communément appelée la maladie de Tangier).

CER-001 est actuellement en phase II de développement clinique pour le post-SCA et est entré en phase III de développement clinique pour le traitement du FPHA.

6.3. PRINCIPALE INDICATION DE CER-001, LA PREVENTION SECONDAIRE DES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES POST SYNDROME CORONARIEN AIGU

6.3.1. L'athérosclérose et la survenance d'un syndrome coronarien aigu, besoins médicaux non satisfaits

CER-001 pourrait devenir un traitement important pour les patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu, qui y ont survécu et qui restent des patients à haut risque cardiovasculaire. Ces patients demeurent soumis à un traitement médicamenteux à long terme.



La rupture de plaque d'athérome mène à la formation d'un caillot de sang

Le Syndrome Coronarien Aigu (SCA) est un terme général pour décrire les situations dans lesquelles l'apport de sang au muscle cardiaque a été soudainement réduit ou bloqué. Lorsqu'une plaque d'athérome se détache dans une artère coronaire, un SCA se produit. Il se présente souvent avec l'apparition soudaine de premiers symptômes tels que des douleurs à la poitrine, une sensation d'oppression et un essoufflement qui ne peuvent pas être soulagés par le repos ou l'administration de médicaments par voie orale. Le SCA peut conduire à la mort soudaine résultant de :

- L'infarctus du myocarde (IDM, communément appelé crise cardiaque) :
 - l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (STEMI) – se produit en cas d'occlusion brutale et soudaine de l'artère coronaire, qui entraîne en général une lésion musculaire de grande ampleur. Ce type de crise cardiaque est considéré comme le plus grave, et les patients éprouvent habituellement des symptômes sévères et soudains lorsque la crise cardiaque commence.
 - L'infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST (NSTEMI) – se produit en cas de blocage sporadique et partiel (occlusion) de l'artère coronaire, suffisamment grave pour causer une lésion du muscle cardiaque.
- L'angine de poitrine ou angor instable:
 - L'angine de poitrine ou angor instable se produit quand un caillot sanguin se forme dans une artère coronaire et obstrue presque complètement celle-ci. Cette occlusion diminue la circulation sanguine au sein du muscle cardiaque et provoque des douleurs à la poitrine – même quand le patient est au repos³³. L'angine de poitrine ou angor instable peut évoluer vers un infarctus du myocarde si l'interruption de l'apport sanguin au muscle cardiaque persiste et devient plus sévère, provoquant des lésions irréversibles du muscle cardiaque.

Des pathologies provenant d'un même événement de base : la rupture d'une plaque d'athérome dans une artère coronaire

Il y a un continuum de l'angine de poitrine à la crise cardiaque (IDM) NSTEMI ou STEMI : ce sont des conséquences physiopathologiques du même événement de base, à savoir une occlusion de l'artère coronaire provoquée habituellement par la rupture d'une plaque d'athérome et la thrombose partielle ou totale qu'elle entraîne dans l'artère responsable de l'infarctus.

Ces événements ne diffèrent que par la magnitude de la perturbation de l'afflux sanguin (c'est-à-dire l'ordre de grandeur de l'ischémie). Le risque de complications est proportionnel à l'importance des lésions du myocarde. Une crise d'angine de poitrine ou angor instable implique un risque élevé de récurrence d'infarctus du myocarde, et est donc géré de la même façon.

Traitements et coût en cas de SCA

Un événement lié à un SCA nécessite le transport immédiat et des soins d'urgence, suivis d'une admission à l'hôpital. La priorité est de stabiliser le patient selon les directives médicales applicables, pour traiter l'obstruction coronaire avec des médicaments, ce qui est habituellement suivi par :

- (i) la confirmation du diagnostic, puis
- (ii) le traitement définitif, comme une angioplastie ou la pose de stents dans le laboratoire de cathétérisme cardiaque souvent après échographie intravasculaire (IVUS - *IntraVascular UltraSound*) des coronaires.
- (iii) Après stabilisation, le patient post-SCA est renvoyé chez lui, en général sous un traitement médical à long terme destiné à réduire le risque de récurrence cardiovasculaire, lequel est également qualifié de « prévention secondaire », principalement composé de traitements hypolipidémiants (statines, inhibiteurs d'absorption intestinale du cholestérol, ...) associés à d'autres médicaments, par exemple à des traitements contre l'hypertension.

³³ Bassand JP et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007, 28:1598-660.

Le coût d'hospitalisation et de traitement à l'hôpital d'un SCA aux Etats-Unis est compris entre 20 000 dollars US (pose de stent(s) uniquement) et 60 000 dollars US (pontage coronarien) environ par patient³⁴.

6.3.2. Le risque de récurrence post-SCA, une probabilité élevée dans les mois suivants un événement cardiaque

Malgré les mesures de prévention secondaire, le risque persistant de récurrence de la crise cardiaque pour les patients qui ont déjà eu un SCA reste très élevé et représente un important besoin médical non satisfait.

Un pourcentage élevé de patients post-SCA (environ 12 %) subit une récurrence cardiovasculaire dans la première année après le SCA³⁵.

- 19 % des hommes et 26 % des femmes âgés de plus de 45 ans qui ont eu un premier infarctus du myocarde mourront dans l'année de l'événement de maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose ; ces taux de mortalité sont portés à 36 % pour les hommes et 47 % pour les femmes dans les 5 ans suivant l'événement³⁶.
- Le taux de récurrence d'infarctus du myocarde ou de maladie coronarienne fatale dans les 5 ans après un premier infarctus du myocarde varie de 15 %, chez les hommes de 45 à 64 ans, à 22 % chez les hommes de 65 ans et plus et les femmes de 45 ans ou plus³⁶.

Le risque de récurrence est particulièrement élevé au cours des deux premiers mois suivant l'événement SCA, au cours desquels se produisent les deux tiers des récurrences.

De plus, l'athérosclérose est une pathologie systémique, qui peut s'exprimer par un SCA faisant suite à un premier événement dans un autre lit vasculaire (AVC ou artériopathie des membres inférieurs).

Risque d'événements ischémiques pour des patients souffrant d'athérosclérose et autres maladies cardiovasculaires³⁷ :

³⁴ National Healthcare Cost and Utilization Centers for Medicare and Medicaid Services

³⁵ Cornel, J. et al., for the PLATO study group. Prior smoking status, clinical outcomes, and the comparison of ticagrelor with clopidogrel in acute coronary syndromes-insights from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2012, 164, 3, 334–342.e1.

³⁶ Go, A.S. et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013, 129:e28-e292

³⁷ National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) *Circulation*. 1994 ;89 :1333-1363.

Kanel, WB. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories *J Cardiovasc Risk*. 1994, 1:333-339.

Wilterdink, JI , et al. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch.Neurol*. 1992, 49 :857-863.

Criqui, MH, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992, 326 :381-386.

| | | Augmentation du risque par rapport à la population globale | |
|--------------------------------------|--------------|--|----------|
| Evènement ischémique primaire | Prévalence | Infarctus du myocarde | AVC |
| Infarctus du myocarde | 4,4 millions | 5-7 fois | 3-4 fois |
| AVC | 7 millions | 2-3 fois | 9 fois |
| Artériopathie des membres inférieurs | 9 millions | 4 fois | 2-3 fois |

Compte tenu de ce considérable besoin médical non satisfait, CER-001, en permettant de réduire rapidement les plaques d'athérome, apporte une chance unique de réduire le risque de récurrence dans les premiers mois suivant la survenue d'un SCA. CER-001, en s'ajoutant aux traitements hypolipémiants de long terme, permettrait une baisse additionnelle du taux de mortalité et de morbidité et devenir une nouvelle norme d'excellence pour le traitement des patients subissant un SCA.

6.3.3. Intérêt du traitement de courte durée par CER-001 chez les patients post-SCA

La thérapie HDL chez les patients post-SCA devrait améliorer le transport du cholestérol par la voie RLT, en fournissant une capacité supplémentaire d'élimination du cholestérol sous la forme de particules HDL pré- β et réduire ainsi les plaques d'athérome dans l'ensemble de l'organisme.

L'élimination du cholestérol accumulé dans les parois vasculaires devrait réduire la taille des plaques et l'inflammation associée, en particulier pendant la période de vulnérabilité accrue aux récurrences cardiovasculaires, et réduire ainsi l'incidence de ces dernières³⁸.

Malgré les mesures de prévention secondaire incluant les médicaments tels que l'aspirine et d'autres agents antiplaquettaires, les β -bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et les statines, le taux de récurrence chez des patients post-SCA reste particulièrement élevé, et le besoin médical considérable.

La fenêtre de plus grande vulnérabilité pour les patients post-SCA se situant dans les premières semaines après l'évènement cardiaque, ces patients bénéficieraient particulièrement d'un traitement HDL immédiatement après l'évènement cardiaque, conduisant à une réduction importante rapide de la plaque d'athérome et à la stabilisation des lésions.

Chez ces patients, le traitement par CER-001 est conçu sous forme d'un cycle d'une série d'administrations hebdomadaires séquentielles après l'évènement cardiaque. Ce cycle pourrait être répété après un intervalle de plusieurs mois ou années en cas de récurrence cardiovasculaire.

Les deux tiers des récurrences étant observées au cours des deux premiers mois suivant un SCA, les prochaines études cliniques du CER-001 chez les patients post-SCA consisteront en 10 administrations de CER-001 pendant les 9 premières semaines suivant l'évènement primaire (schéma 15), à raison d'une par semaine, afin de concentrer le traitement durant cette fenêtre d'opportunité clinique maximale.

³⁸ Rader et al NEJM 2014, cited in Chapter 1.

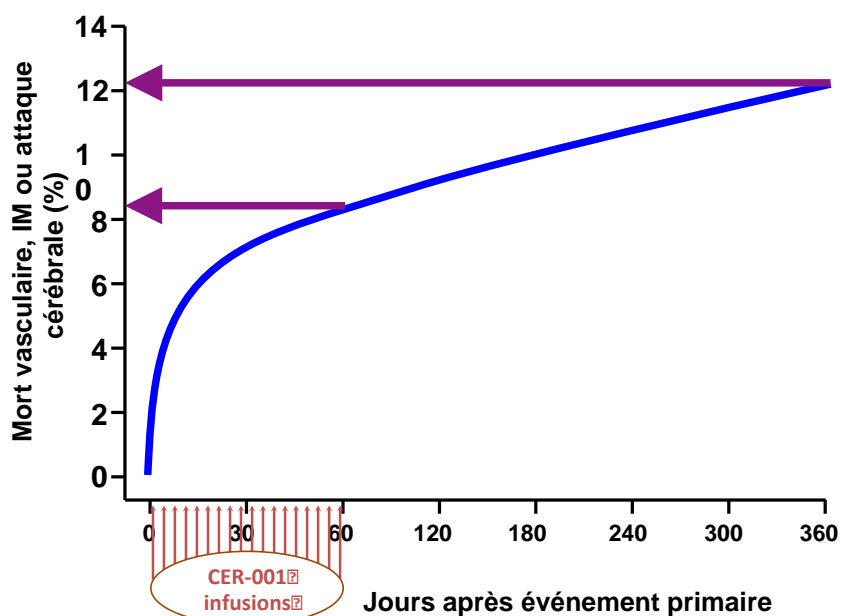


Schéma 15 : Les patients qui subissent un événement CV sont à haut risque de récurrence³⁹

6.3.4. Le marché adressable de CER-001 dans la prévention secondaire post-SCA

Les sorties d'hôpital post-SCA (sorties suite à un infarctus du myocarde et à une angine de poitrine) s'élèvent à environ 1,1 million de patients en 2010 aux États-Unis⁴⁰.

En supposant un taux de prévalence en Europe et au Canada similaire à celui observé aux États-Unis, Cerenis estime qu'il y a environ 1,4 million de patients atteints de SCA en Europe et 0,2 million au Canada chaque année.

Au total, la population de patients cible de prévention secondaire pour le CER-001 est estimée à environ 2,8 millions de patients par an pour l'Amérique du Nord et l'Europe.

6.3.5. Programme de développement clinique chez les patients post-SCA

Les résultats cliniques obtenus chez des patients présentant des défauts génétiques affectant la synthèse ou de la maturation des HDL ont validé le mécanisme d'action de CER-001 en démontrant que l'administration de CER-001 augmentait transitoirement le nombre de particules HDL fonctionnelles et donc le débit de la voie RLT, conduisant à une élimination plus importante du cholestérol (étude SAMBA).

L'étude de phase II, CHI SQUARE a été menée entre mars 2011 et janvier 2014 chez 507 sujets immédiatement après un SCA, à raison de 6 administrations de CER-001 ou de placebo. Les données de cette étude ont permis d'identifier une dose (3 mg/kg) pour laquelle on observe une réduction statistiquement significative par rapport au placebo du volume total d'athérome de l'artère coronaire, mesuré par échographie intravasculaire (IVUS) dans la sous-population ayant suivi au mieux le protocole de l'étude. Ces analyses démontrent l'intérêt de poursuivre les études cliniques pour démontrer l'efficacité de CER-001 comme traitement de courte durée de l'athérosclérose.

³⁹ Cornel, J. et al., for the PLATO study group. Prior smoking status, clinical outcomes, and the comparison of ticagrelor with clopidogrel in acute coronary syndromes-insights from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2012, 164, 3, 334–342.e1.

⁴⁰ 2015 Update of the Heart Disease and Stroke Statistics, publié par l'"American Heart Association".

Une nouvelle étude de phase II contrôlée par placebo, CARAT (CER-001, Atherosclerosis Regression ACS Trial), est actuellement en cours pour maximiser l'efficacité thérapeutique de CER-001 en augmentant le nombre de doses à raison de 3 mg/kg chez les patients post-SCA. Il est prévu d'inclure au total 292 patients post-SCA, affectés au hasard dans un rapport 1:1, au groupe placebo ou au groupe traité par CER-001, et qui recevront 10 administrations pendant 9 semaines, à raison d'une administration par semaine. L'objectif primaire de l'étude clinique est la diminution du pourcentage du volume d'athérome (PAV) mesuré par imagerie IVUS des coronaires.

Suite à la confirmation de l'efficacité du traitement de 10 administrations à la dose de 3 mg/kg dans l'étude CARAT, une plus grande étude de phase III de prévention secondaire des événements cardiovasculaires (CALMS (« CER-001, ApoA-I containing HDL mimetic, Lowering Morbidity/Mortality Study », étude de la diminution de la morbidité et de la mortalité par CER-001, un mimétique d'HDL contenant de l'apoA-I) est prévue chez 9 000 patients post-SCA (le nombre pourrait être de 4 000 à 9 000 en fonction du profil de risque de la population de patients inclus). Dans cette étude, les patients recevront 10 administrations de CER-001, à raison d'une administration par semaine pendant 9 semaines, et la survenue d'événements cardiovasculaires sera surveillée et enregistrée pendant une période de 12 mois de suivi post-SCA. L'étude CALMS fournirait les principaux éléments de preuve à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché à l'échelle mondiale pour l'indication de prévention secondaire post-SCA. Cette étude pourrait être entreprise en collaboration avec un partenaire externe.

6.3.5.1. Étude dose-réponse terminée : CHI SQUARE

CHI SQUARE était la première étude multi-doses de CER-001, une étude clinique de phase II multicentrique en double aveugle réalisée aux Etats-Unis d'Amérique, au Canada, aux Pays-Bas et en France afin d'évaluer l'effet de CER-001 sur la plaque d'athérome chez des patients post-SCA.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de six administrations de 3, 6 ou 12 mg/kg de CER-001 ou d'un placebo à intervalle hebdomadaire, sur le volume de la plaque d'athérome chez des sujets présentant un SCA. Cet impact a été mesuré par imagerie IVUS coronarienne.

Cinq cent sept (507) sujets ont été inclus et répartis de façon aléatoire dans chaque groupe de traitement. Les sujets ont été traités en trois cohortes recevant des doses croissantes et comparées avec le placebo (schéma 16). Pour chaque patient, une série de six doses devait être administrée à au moins 7 jours d'intervalle entre deux doses.

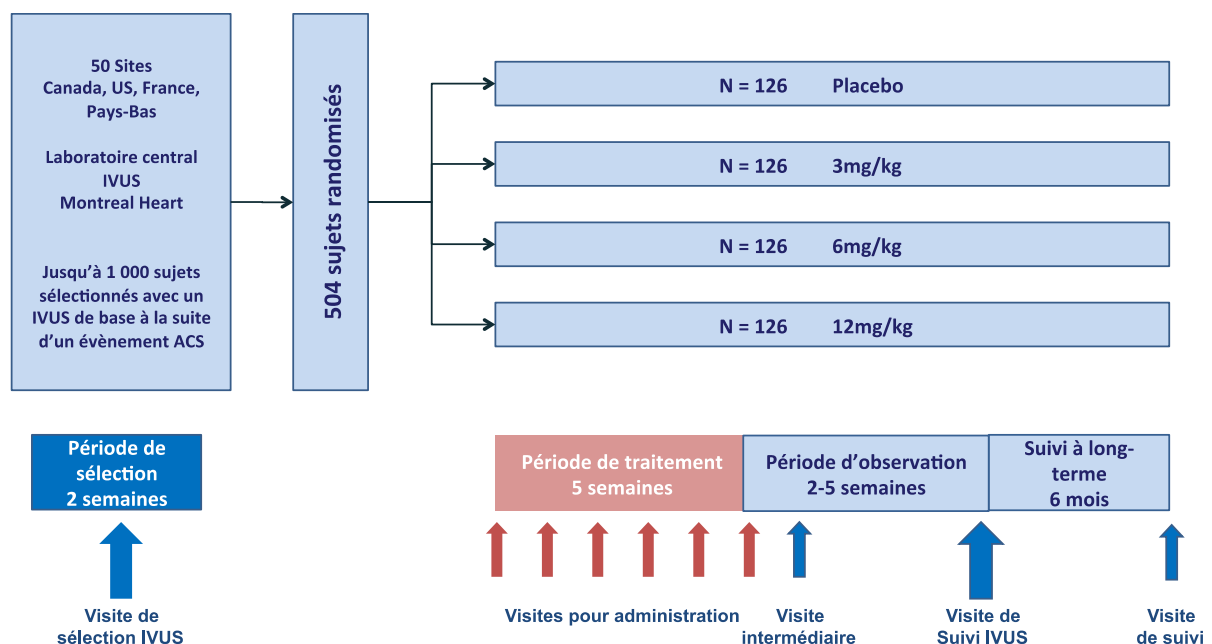


Schéma 16 : Etude CHI SQUARE

Les résultats biochimiques montrent que CER-001 augmente les taux de cholestérol total, de cholestérol non estérifié, des phospholipides, et d'apoA-I, lorsque mesurés une heure après la fin de chaque administration. Ces taux sont significativement différents de ceux observés avec le placebo. L'effet du traitement est maintenu jusqu'à la sixième administration, n'indiquant aucune atténuation de l'efficacité au fil du temps.

Une première analyse des données de CHI SQUARE par l'Institut de Cardiologie de Montréal (Jean-Claude TARDIF, ICM, Canada⁴¹) n'a pas permis de démontrer l'atteinte de l'objectif primaire de l'étude avec une signification statistique. Ainsi l'étude CHI SQUARE, au cours de laquelle différentes doses ont été testées (3, 6 et 12 mg/kg), n'a pas atteint son objectif principal qui était défini par l'observation d'une réduction de la plaque d'athérome à la seule dose de 12 mg/kg par rapport au placebo. Bien que cette étude ait permis d'observer une mobilisation de cholestérol par CER-001 à toutes les doses testées (3, 6 et 12 mg/kg) ainsi qu'un bon profil de sécurité patient, la réduction du volume total d'athérome vs. placebo à la dose de 12 mg/kg, qui était l'objectif principal de l'étude, n'a pas été atteint. Toutefois, la réduction du volume total d'athérome vs. baseline (volume à l'entrée de l'étude) a été statistiquement significative à 3 mg/kg, démontrant que le produit est plus efficace administré en plusieurs fois à un dosage faible, plutôt qu'à un dosage élevé.

Cette étude a donc été complétée par une analyse indépendante et en aveugle de ces mêmes données brutes par le South Australian Health and Medical Research Institute (Dr Stephen Nicholls, SAHMRI à Adélaïde en Australie⁴²) en suivant une méthodologie développée et validée pour les statines. Ces deux analyses ont permis de définir la dose optimale (3mg/kg), d'obtenir un changement du pourcentage du volume d'athérome (PAV) marginalement significatif, et de constater un profil de sécurité similaire entre CER-001 et le placebo.

Plus précisément, le SAHMRI a effectué son analyse de façon indépendante et en aveugle à partir du même ensemble complet d'images brutes IVUS provenant de chaque patient (en utilisant la technique d'analyse mise au point par le Dr Steve Nissen à la Cleveland Clinic et validée dans les essais cliniques des statines⁴³).

Dans cette analyse, la dose la plus faible de 3 mg/kg atteint la significativité statistique par rapport au placebo en ce qui concerne le changement de volume total de l'athérome (TAV) dans une population traitée sur la base du protocole (mPP) (tableau 1). A la même dose de 3 mg/kg, le changement du pourcentage de volume d'athérome (PAV) par rapport au placebo s'est avéré marginalement significatif (tableau 2). La signification statistique des différences de TAV ou de PAV par rapport au placebo n'a pas été démontrée pour les groupes des doses moyenne et élevée de CER-001. De plus, dans les patients pour lesquels le PAV à l'entrée de l'étude est égal ou supérieur à 30, la dose la plus faible de 3 mg/kg atteint la significativité statistique par rapport au placebo en ce qui concerne le changement de volume total de l'athérome (TAV) et le changement du pourcentage du volume d'athérome (PAV) dans la totalité des patients (mITT) (tableau 3, schéma 17).

⁴¹ Tardif, J-C., et al. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *Eur. Heart J.* 2014, 43, 1-10.

⁴² Présentation at the 2014 Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy, Adelaide, Australia

⁴³ Kataoka, Y., et al. Greater Regression of Coronary Atherosclerosis With the Pre-Beta High-Density Lipoprotein Mimetic CER-001 in Patients With More Extensive Plaque Burden. 2015. [AHA](#) Orlando, FL USA, *Circulation*. **132**. A12156

Tableau 1 : Changement du volume total d'athérome (TAV) - CHI SQUARE : population traitée sur la base du protocole mPP.

| Paramètre | Placebo N = 75 | 3 mg/kg N = 73 | 6 mg/kg N = 78 | 12 mg/kg N = 70 |
|---|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| TAV de référence (mm ³) (médiane) | 151,9 (106,9 – 189,8) | 122,4 (96,7 – 160,3) | 137,1 (105,7 – 177,6) | 146,0 (99,3 – 167,4) |
| Changement du TAV (mm ³) | -3,17 | -5,62 | -3,10 | -1,73 |
| Valeur p par rapport à la référence | 0,089 | < 0,001 | 0,009 | 0,302 |
| Valeur p par rapport au placebo (RNK) | | 0,04 | 0,41 | 0,71 |

Abréviations : RNK = valeur p pour un test non paramétrique par rangs, TAV = volume total d'athérome

Tableau 2 : Changement du pourcentage de volume d'athérome (PAV) - CHI SQUARE : population traitée sur la base du protocole mPP.

| Paramètre | Placebo N = 75 | 3 mg/kg N = 73 | 6 mg/kg N = 78 | 12 mg/kg N = 70 |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| PAV de référence (%) (médiane) | 37,2 (30,4 – 42,4) | 34,2 (28,9 – 39,6) | 37,6 (28,9 – 43,0) | 36,8 (29,4 – 42,8) |
| Changement du PAV (%) | -0,11 | -0,69 | -0,31 | 0,33 |
| Valeur p par rapport à la référence | 0,962 | 0,025 | 0,231 | 0,246 |
| Valeur p par rapport au placebo (RNK) | | 0,05 | 0,28 | 0,48 |

Abréviations : RNK = valeur p pour un test non paramétrique par rangs, PAV = pourcentage de volume d'athérome

Tableau 3 : Changement du pourcentage du volume d'athérome (PAV) et de volume total d'athérome (TAV) chez les patients ayant un PAV à l'entrée de l'étude supérieur ou égal à 30 – CHI SQUARE : population mITT, N=271.

| Paramètre | Test de Normalité | | Moyennes LS et valeur p selon modèle ANCOVA | | | | | | |
|-----------|-------------------|----------|---|-------------------|---------------|-------------------|-----------|--------------------|-----------|
| | W | Valeur p | Placebo (n=69) | 3 mg/kg (n=58) | Valeur p† | 6 mg/kg (n=78) | Valeur p† | 12 mg/kg (n=66) | Valeur p† |
| PAV | 0,927 | <0,0001 | -0,259 | -0,963 | 0,038* | -0,619 | 0,287 | +0,177 | 0,587 |
| TAV | 0,986 | 0,009 | -2,744 | -6,258 | 0,035* | -3,429 | 0,500 | -2,726 | 0,927 |

† modèle ANCOVA non paramétrique basé sur le classement des données utilisant les valeurs à l'entrée comme covariant. Le test non paramétrique est utilisé car le test de normalité Shapiro-Wilk a une valeur p < 0,05.

*Résultat statistiquement significatif

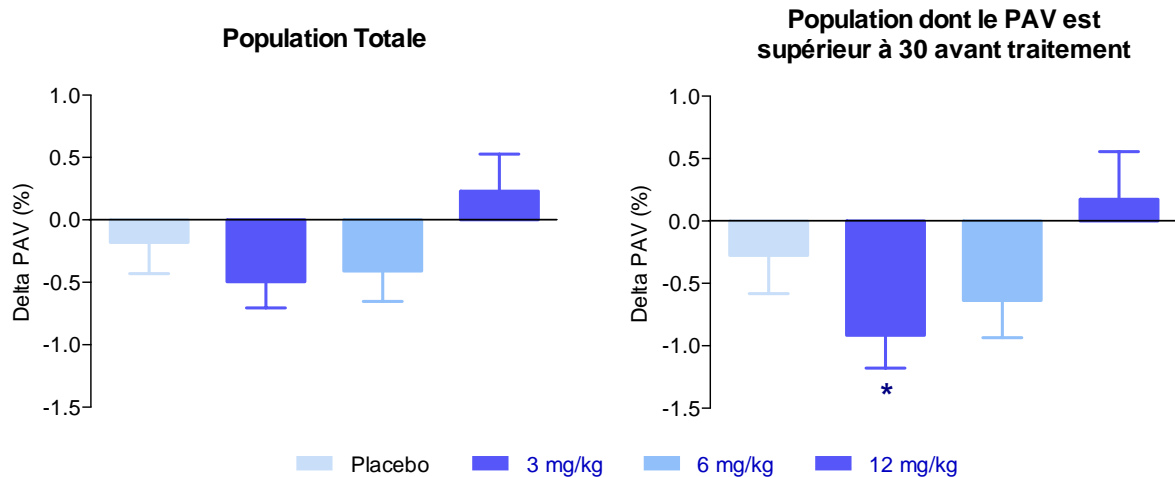


Schéma 17 : Représentation graphique du PAV du tableau 3

Mécanisme dose-réponse

Les expériences précliniques réalisées par Cerenis ont démontré que le mécanisme de la courbe dose-réponse (une dose plus forte peut être moins efficace en empêchant la réponse) était dû à une régulation négative de l'ABCA1 aux doses élevées du médicament.

Ce mécanisme qui consiste à réduire la réponse parce que le dosage est trop élevé a aussi été observé dans l'étude CHI SQUARE et d'autres études de régression de l'athérosclérose effectuées avec des préparations d'HDL mimétiques: l'ABCA1 agit comme une « sentinelle » contrôlant la sortie/l'efflux de cholestérol des macrophages chargés de cholestérol dans la plaque et est bien connu pour son rôle dans la régression de la plaque (voir schéma 18 ci-dessous) :

Pourcentage de régression de la plaque d'athérome dans les carotides

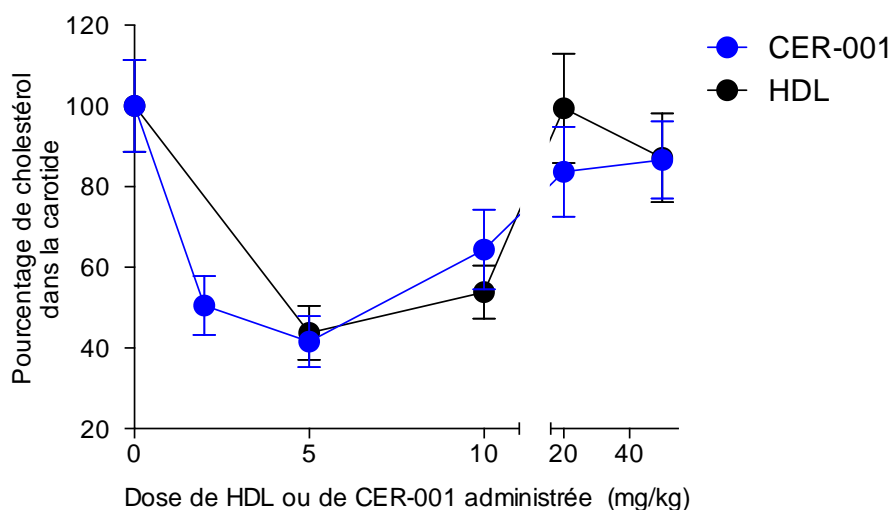


Schéma 18 : pourcentage de régression - CER-001 se comporte comme une HDL naturelle

Les données du modèle préclinique qui font l'objet d'une publication scientifique⁴⁴ et d'une demande de brevet en cours, démontrent que des doses élevées de CER-001 induisent une régulation négative forte et rapide d'ABCA1, *in vitro* comme *in vivo*. L'intensité de la régulation négative a une conséquence directe sur la diminution de la taille des plaques dans le modèle préclinique. Ainsi, pour qu'une particule HDL naturelle ou un mimétique d'HDL tel que CER-001 ait une action pleine et efficace sur l'élimination du cholestérol de la paroi vasculaire, il est nécessaire de limiter la dose de CER-001 (dose de 3 mg/kg en clinique) afin de maximiser la réduction de la plaque d'athérome en minimisant la régulation négative d'ABCA1.

De nombreux enseignements peuvent être tirés de CHI SQUARE et valident la pertinence clinique de CER-001 :

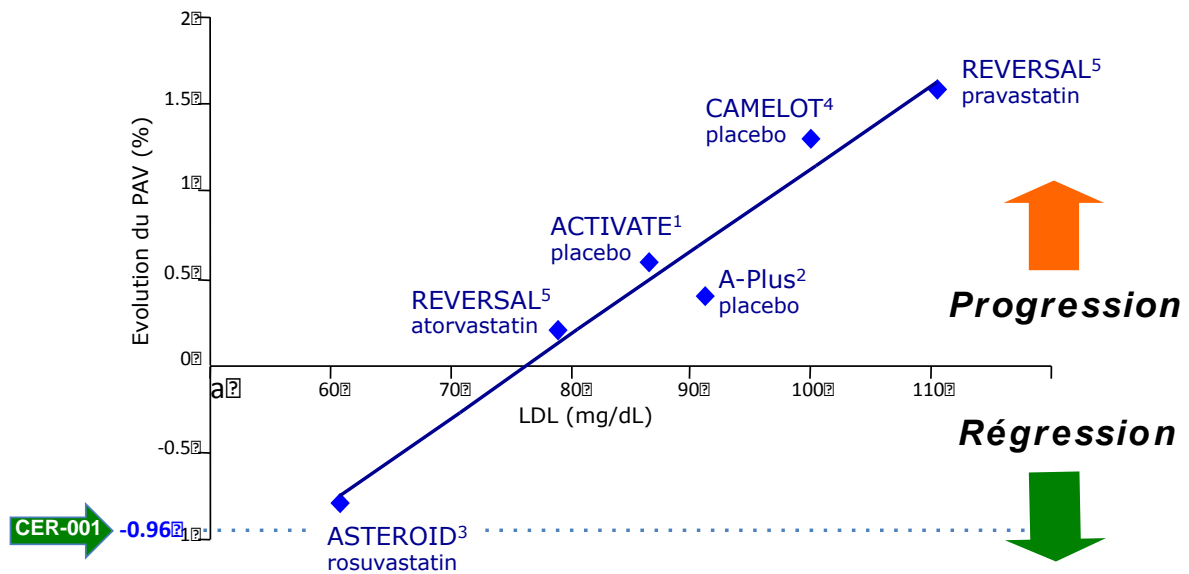
1. La dose de 3 mg/kg est la dose la plus efficace des trois doses testées dans l'étude CHI SQUARE ; ces données montrent la voie à suivre pour CER-001 dans les applications de prévention secondaire post-SCA.

2. Le résultat sur la TAV confirme et dépasse les résultats sur l'efficacité de la régression des plaques observés dans l'essai d'Esperion pour l'apoA-I_{Milano}⁴⁵. Dans cet essai, une diminution de 4,2 % du TAV par rapport à la valeur à l'entrée de l'étude avait été observée ; cette diminution était statistiquement significative par rapport à la valeur à l'entrée de l'étude, mais pas par rapport au placebo en raison de sa petite taille. La diminution de 4,6 % du volume de la plaque par rapport à la valeur à l'entrée de l'étude, observée avec la dose de 3 mg/kg de CER-001 dans la population mPP, est statistiquement significative non seulement par rapport à la valeur à l'entrée de l'étude, mais aussi par rapport au placebo. Ainsi, dans CHI SQUARE, l'étendue de la réduction du TAV par rapport à la valeur à l'entrée de l'étude chez les patients traités par CER-001 dans la population mPP est comparable au pourcentage observé pour ETC-216, et est également statistiquement significatif par rapport au placebo – **un résultat qui confirme et dépasse les résultats de l'étude sur l'apoA-I_{Milano}**.

3. Le pourcentage du volume d'athérome mesuré par IVUS est un puissant prédicteur de la réduction des événements cardiovasculaires dans les essais de grande taille (schéma 19). La réduction de 0,69 % du PAV par rapport à la valeur à l'entrée de l'étude dans le groupe de traitement à 3 mg/kg de CER-001 est cliniquement significative par rapport à d'autres traitements, en particulier lorsque l'on considère que ces changements ont été observés en seulement cinq semaines, au lieu de 18 à 24 mois pour des statines (comme dans l'étude Asteroid) chez des patients naïfs (n'ayant jamais reçu ce type de traitement). De plus, la réduction de 0,69 % du PAV est observée alors que les patients suivent déjà un traitement maximal aux statines suivant les recommandations médicales actuelles.

⁴⁴ Tardy, C. *et al.* PLOS ONE, 2015 – DOI :10.1371/journal.pone.0137584

⁴⁵ Nissen, S.E., *et al* Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA, 2003,290, 2292-300.



1 Nissen S et al. *N Engl J Med* 2006; 354:1253-1263. 2 Tardif J et al. *Circulation* 2004; 110:3372-3377.
 3 Nissen S et al. *JAMA* 2006;295 (13): 1556-1565 4 Nissen S et al. *JAMA* 2004;292:2217-2225.
 5 Nissen S et al. *JAMA* 2004; 291:1071-1080

Schéma 19 : Réduction du PAV (CHI SQUARE)

Les conclusions clés de CHI SQUARE à prendre en compte pour les prochaines étapes de développement sont les suivantes :

- L'analyse indépendante/en aveugle réalisée par SAHMRI a permis d'identifier une dose de CER-001 qui a démontré une réduction statistiquement significative de la plaque coronaire par rapport au placebo.
 - L'échantillonnage rigoureux et tout au long du vaisseau cible est un préalable essentiel à une analyse représentative et par la suite à une évaluation précise de l'efficacité.
 - La démonstration du bénéfice clinique par IVUS malgré des volumes relativement faibles de plaque à l'entrée de l'étude augmente la probabilité de succès des prochaines études cliniques.
- Une dose de 3 mg/kg de CER-001 est cliniquement (selon l'IVUS) équivalente (sur la base du PAV) à une dose de 15 mg/kg d'ETC-216.
 - La mobilisation du cholestérol par le CER-001 à 3 mg/kg (3 %) similaire à celle de l'ETC-216 à 15 mg/kg (2 %) confirme la puissance 5 à 7 fois plus élevée du CER-001 par rapport à l'ETC-216 (Présentation du Dr Herman Kempen, au HDL Workshop Toronto Mai 2014)
- Des doses de CER-001 supérieures à 3 mg/kg n'augmentent pas l'efficacité, mais la diminuent.

- Cela confirme les observations de l'étude ETC-216 par IVUS où la dose la plus élevée s'est avérée moins efficace⁴⁶.
- CER-001 a permis d'identifier les mécanismes moléculaires de maximisation de l'effet sur la plaque.
- CER-001 a été bien toléré à toutes les doses. Les données de toutes les études cliniques conduites par Cerenis confirment une marge de sécurité importante pour la dose de 3mg/kg.

6.3.5.2. Étude en cours pour la mise au point de la dose : CARAT

Comme il est souvent nécessaire en développement clinique, un programme de phase II en deux étapes permet de déterminer le schéma posologique du CER-001, qui sera utilisé ultérieurement dans les essais cliniques de phase III chez des patients post-SCA. Comme indiqué précédemment, la première étape, déjà terminée avec l'étude CHI SQUARE, a fourni plusieurs données de sécurité pour une gamme de doses et a identifié la dose optimale, à savoir 3 mg/kg.

Dans la deuxième étape, Cerenis compte confirmer le nombre de doses à administrer aux patients post-SCA en s'appuyant sur les principaux enseignements des études à long terme (SAMBA et MODE) déjà réalisées, à savoir, qu'un régime d'administration intensif de plus de six administrations confère un bénéfice clinique plus important.

Ainsi Cerenis mène actuellement une étude de mise au point du nombre d'administration, utilisant l'IVUS afin d'évaluer les bénéfices supplémentaires qui peuvent être obtenus en augmentant le nombre d'administrations de CER-001 à 10, plutôt que les 6 administrées dans CHI SQUARE.

Dans cette étude dénommée CARAT, à deux bras contrôlée par placebo, chez 292 patients présentant un SCA, la dose de 3 mg/kg de CER-001, efficace dans la réduction de la plaque d'athérome comme démontré dans l'analyse du SAHMRI, est testée dans un régime de traitement de 10 administrations de CER-001 sur neuf semaines (plutôt que les 6 administrations sur cinq semaines utilisées dans l'étude d'exploration des doses CHI SQUARE) (schéma 20). L'étude est réalisée principalement dans quatre pays (Hongrie, Etats-Unis, Pays-Bas et Australie).

L'objectif clinique primaire de l'étude est la variation du pourcentage de volume d'athérome (PAV) par rapport au placebo sur l'ensemble de la population, telle que définie dans le protocole de CARAT, de manière statistiquement significative. L'enrôlement du premier patient est intervenu au troisième trimestre 2015, avec des résultats préliminaires disponibles au début 2017.

L'étude est conduite par le *South Australian Health and Medical Research Institute Limited* (SAHMRI), qui a réalisé une analyse indépendante des résultats de CHI SQUARE (voir paragraphe 6.3.5.1 ci-dessus), et avec lequel la Société a conclu le 29 mai 2013 un accord cadre pour la fourniture de services de recherches en soutien à ses projets de développement cliniques. Le Pr Stephen Nicholls sera l'investigateur principal, avec un comité de pilotage composé des Pr Steven Nissen (Cleveland Clinic, Etats-Unis), John Kastelein (Academic Medical Center, Amsterdam, Pays Bas), Kausik Ray (Professor of Public Health, Department of Primary Care and Public Health, Imperial College London, Londres, Royaume-Uni), Gregory Schwartz (Professor of Medicine, University of Colorado, Denver, États-Unis), Béla Merkely (Centre cardiaque et vasculaire, Université Semmelweis, Budapest, Hongrie) et Stephen Worthley (CVIU, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australie).

⁴⁶ Nissen, S.E., et al Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA 2003, 290, 2292-300.

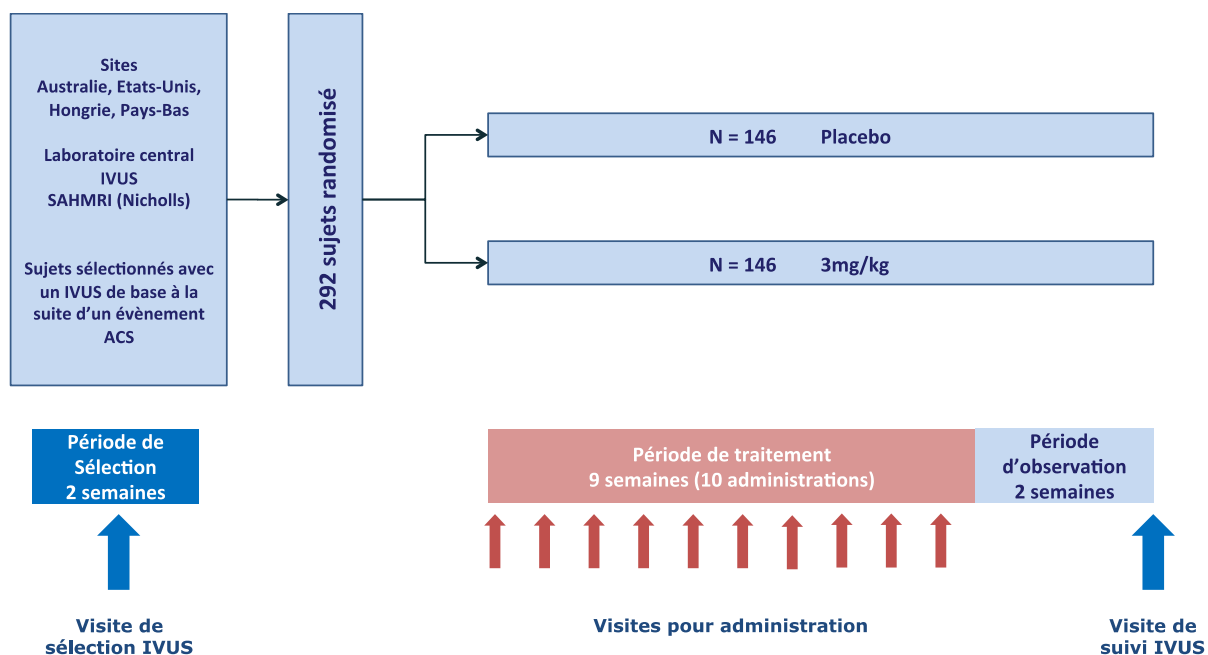


Schéma 20 : Design de l'étude CARAT

Les innovations majeures incorporées dans la conception de l'étude CARAT sont les suivantes :

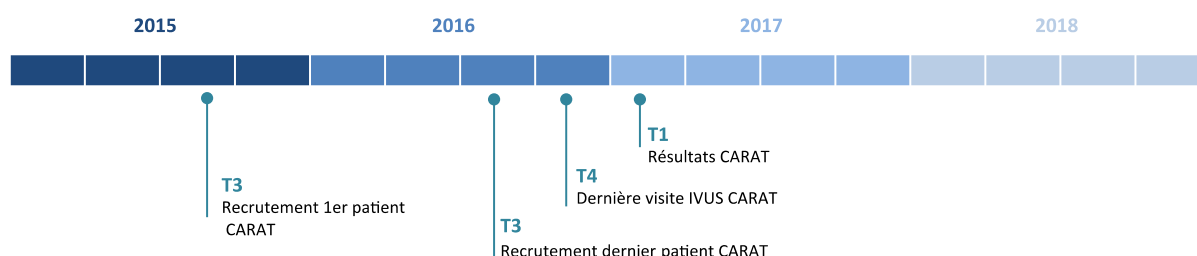
- Recrutement de patients présentant des plaques d'athérome importantes.
 - La sélection d'une population de patients avec un volume de plaque plus élevé augmentera le signal du traitement par rapport à la valeur à l'entrée de l'étude, donnant plus de « marge » pour démontrer par IVUS une régression de la plaque induite par CER-001.
 - Il a été démontré qu'un plus grand volume de plaque à l'entrée permet de mieux mesurer la variation induite par le traitement⁴⁷.
- Administration de la dose optimale (3 mg/kg) un plus grand nombre de fois.
 - Les données de la courbe dose-réponse indiquent qu'il est préférable de faire un plus grand nombre d'administrations à la dose optimale de CER-001 plutôt qu'un moins grand nombre d'administration, chacune à une dose plus élevée.
 - L'augmentation du nombre d'administrations de 6 à 10 au total devrait continuer à augmenter l'effet du traitement sur l'objectif primaire de l'étude, conformément à ce qui a été observé dans SAMBA et MODE.
 - Les données d'utilisation chronique des essais SAMBA et MODE suggèrent l'innocuité de doses supplémentaires.

Calendrier de CARAT

⁴⁷ Nicholls, S.J., et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome JACC 2010, 55,2399-407.

Le calendrier et le déroulement de l'étude CARAT que la Société mène sur l'indication de traitement post-SCA, et qui précéderont la commercialisation sont les suivants :

Développement post-SCA, CARAT



6.3.5.3. Étude clinique de phase III CALMS

Une fois validés les résultats de l'étude CARAT, il est prévu de définir le protocole (notamment les critères de sélection des patients) le plus pertinent pour l'étude clinique de phase III, qui devrait permettre d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour l'indication de prévention secondaire post-SCA, et ce en étroite coopération avec les autorités sanitaires, les agences d'évaluation des technologies de la santé (HTA) et autres parties prenantes.

Cette future étude clinique de phase III, appelée CALMS (« CER-001 [ApoA-I containing HDL mimetic] Lowering Morbidity/Mortality Study », étude de réduction de la morbidité et de la mortalité par le CER-001, un mimétique d'HDL contenant de l'ApoA-I), est destinée à démontrer un impact direct du traitement par CER-001 sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires pendant une période d'un an (critère réglementaire standard dans les essais interventionnels) chez les patients qui ont présenté un SCA et qui suivent déjà les traitements actuels recommandés.

La taille finale de l'essai clinique dépendra des requis statistiques et réglementaires ainsi que des résultats finaux de la phase II. Cerenis prévoit que la taille de l'échantillon devrait pouvoir être limitée à environ 9 000 patients (le nombre pourrait être de 4 000 à 9 000 en fonction du profil de risque de la population de patients inclus).

L'objectif primaire de l'étude est de comparer les effets de 10 doses de CER-001 par rapport au placebo sur la mortalité et la morbidité dans l'année suivant l'évènement de SCA.

L'étude ne nécessitera pas intrinsèquement un très grand nombre de patients ni une structure complexe de visites d'étude dans la mesure où :

- CER-001 sera administré sur une période limitée aux 9 premières semaines de l'étude à la suite d'un SCA (par opposition à un traitement chronique qui doit être administré pendant des années).
- Au-delà des 9 premières semaines, l'étude se limitera au recensement des événements cardiovasculaires survenant chez les patients sur une durée d'un an après l'évènement post-SCA.

Ces deux facteurs clés devraient réduire les coûts globaux de l'étude.

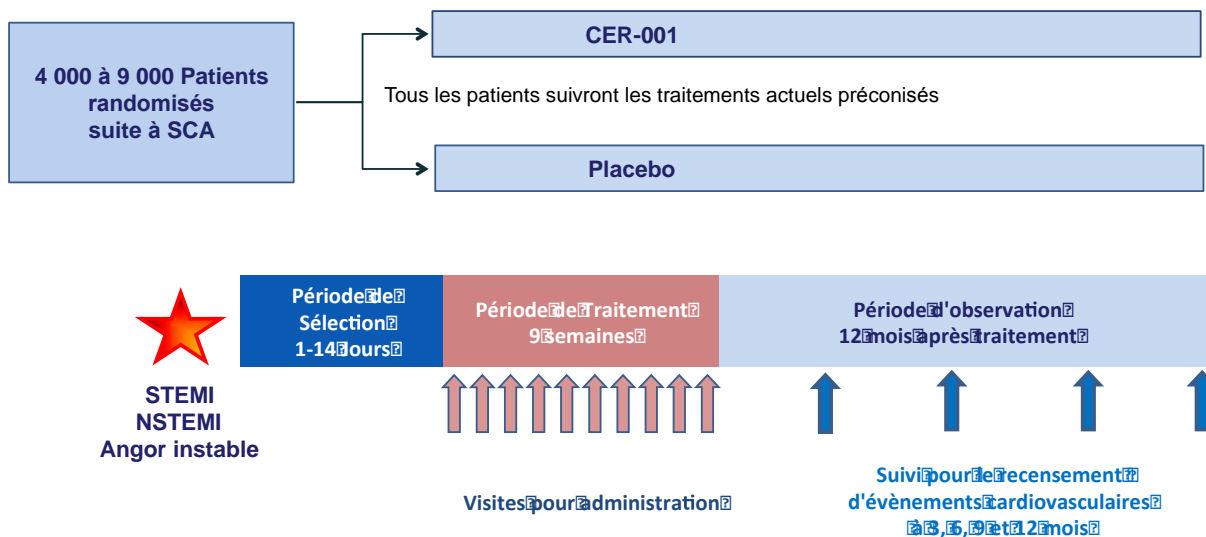


Schéma 21 : Design de l'étude CALMS

6.4. LE TRAITEMENT DE LA FPHA PAR CER-001, UNE OPPORTUNITÉ D'ENTRER SUR LE MARCHÉ A COURT TERME

6.4.1. Base moléculaire et génétique de la FPHA

L'hypoalphalipoprotéinémie (« la déficience ou l'absence de HDL ») est un terme général défini cliniquement comme une pathologie où le taux de cholestérol HDL est inférieur à 40 mg/dl (1,0 mmol/l) chez l'homme, ou 50 mg/dl (1,3 mmol/l) chez la femme.

Dans un très petit pourcentage de la population, en particulier chez les patients avec les taux les plus bas de cholestérol HDL, se trouvent des patients affectés par un défaut génétique qui modifie les éléments entrant dans la composition des particules HDL, le processus de synthèse des particules HDL pré- β , les étapes de maturation en particule HDL mature ou les taux de catabolisme (la destruction et l'élimination naturelles des HDL). Ce sont des patients atteints de FPHA (Familial Primary HypoAlphalipoproteinemia), un ensemble de maladies génétiques comme l'indique les adjectifs « familiale et primaire ». N'importe lequel de ces défauts, seul ou en combinaison avec d'autres, peut être la cause d'un très faible nombre de particules HDL en circulation. Ces patients sont ceux qui présentent le risque le plus élevé de maladies cardiovasculaires, car la voie RLT endogène est pratiquement absente chez eux.

Les patients atteints de FPHA présentent des niveaux de cholestérol HDL généralement en dessous du 1^{er} percentile et ont souvent subi des événements cardiovasculaires précoces.

La FPHA est définie par :

- Un critère clinique : un niveau d'apoA-I inférieur à 70 mg/dl, à comparer à une concentration normale d'apoA-I d'environ 140 mg/dl⁴⁸,
- Et associé à un critère génétique reflété par:

⁴⁸ Junger, I. et al., Apolipoprotein B and A-I values in 147576 Swedish males and females, standardized according to the World Health Organization-International Federation of Clinical Chemistry First International Reference Materials. Clin. Chem. 1998, 44, 1641-8.

- Soit un défaut connu dans l'un des gènes responsables de la synthèse ou de la maturation des particules HDL, ou
- Soit des antécédents familiaux de taux bas de cholestérol HDL ou de maladie cardiovasculaire précoce.

En l'absence de trouble métabolique identifiable, un taux très bas d'apoA-I ou un très faible nombre de particules HDL se rapporte le plus probablement à une cause génétique. Toutes les causes génétiques de la carence en particules HDL n'ont pas encore été pleinement caractérisées. Néanmoins, des mutations dans les gènes des protéines critiques du métabolisme de l'HDL entraînant une baisse du nombre de particules HDL en circulation ont été identifiées. Il s'agit des protéines suivantes :

- **l'apoA-I, la principale protéine structurante des HDL** : la carence d'apoA-I est débilitante et chronique, car elle entraîne une sévère carence en HDL.
- **l'ABCA1, la protéine contrôlant la sortie du cholestérol cellulaire** : les mutations du gène codant pour l'ABCA1 mènent à des protéines défectueuses ou non fonctionnelles entraînant des niveaux fortement diminués de cholestérol HDL. La maladie de Tangier résulte d'une mutation touchant les deux chromosomes homologues.
- **la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT), catalyse l'estérification du cholestérol** : la LCAT permet au cholestérol de s'ancrer plus fortement dans la particule HDL ; sa carence empêche la maturation de celle-ci⁴⁹. Le défaut total en LCAT est désigné par le terme de « Déficience familiale en LCAT » et s'il est partiel, il se traduit par la maladie « Fish-eye Disease ».

Ces mutations entraînent une déficience en apoA-I et une réduction des taux de particules HDL en circulation causant l'absence ou la déficience de la capacité RLT, et par conséquent l'accumulation de cholestérol dans les tissus périphériques (ce qui provoque le développement de maladies cardiovasculaires précoces, et ce quel que soit le niveau de cholestérol LDL⁵⁰).

6.4.2. Épidémiologie et prévalence de la FPHA en Amérique du Nord et en Europe

L'absence de traitement disponible spécifiquement pour la FPHA a entraîné un dépistage limité de cette carence : les patients sont identifiés seulement quand ils présentent un événement cardiovasculaire précoce ou quand un membre de la famille présentant un événement cardiovasculaire se trouve avoir un nombre de particules HDL nul ou faible. Ainsi, de nombreux patients ayant un faible nombre de particules HDL demeurent non diagnostiqués jusqu'à ce qu'un événement déclencheur les porte à l'attention des professionnels de santé.

La base de données NHANES III fournit des données sur la concentration en apoA-I chez 12 869 sujets américains, ce qui constitue un échantillon représentatif de la population des États-Unis en termes de concentration en apoA-I et du nombre de particules HDL. En regroupant tous les sujets présentant un phénotype de faible nombre de particules HDL, avec comme critère un niveau d'apoA-I inférieur à

⁴⁹ Saeedi, R., et al. A review on lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. Clin. Biochem. ePub (2014)

⁵⁰ Harchaoui, K., et al. Abstract 1099 : Reduced Fecal Sterol Excretion in Subjects with Low HDL Cholesterol Levels. Circulation. 2007;116:II_220. et Reduced fecal sterol excretion in subjects with familial hypoalphalipoproteinemia. Atherosclerosis; 2009 ;207:614-6, Glueck, C.J. et al., Familial hypoalphalipoproteinemia. Adv Exp Med Biol. 1986, 201:83-92; Gordon, T., et al., High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study Am J Med.;62:707-14 (1977)

70 mg/dl, la prévalence des sujets affectés est de 39/100 000 (0,039 %), avec une prévalence comparable déterminée pour la population européenne.

En conséquence, les patients combinés sous le terme générique FPHA représentent une population de maladie rare estimée par Cerenis à environ 100 000-150 000 sujets aux États-Unis et en Europe.

Nombre d'individus en fonction de la concentration plasmatique d'apoA-I

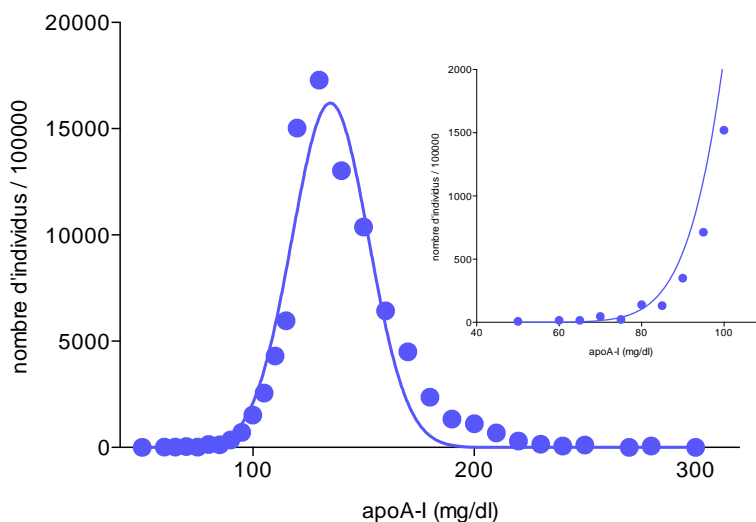


Schéma 22 : Distribution de la concentration d'apoA-I de la population des États-Unis⁵¹

Au sein de cette population, la population correspondant à certaines mutations génétiques identifiées a été estimée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sur la base des seules publications existantes justifiant les populations des deux désignations de médicaments orphelins attribuées à Cerenis. La prévalence de la déficience en apoA-I homozygote/hétérozygote (< 0,01/10 000) est estimée à environ 500 personnes en Europe. De même, la prévalence de la déficience en ABCA1 homozygote/hétérozygote (< 0,01/10 000) est estimée à environ 500 personnes en Europe. La déficience en LCAT homozygote seulement (c'est-à-dire, sans les patients hétérozygotes) est estimée à environ 0,001/10 000, soit environ 50 personnes en Europe⁵².

Ces résultats appuient la conclusion que les patients FPHA, souffrant de défauts génétiques se manifestant par une déficience de HDL, représentent une population clinique vraiment unique avec un important besoin médical non satisfait.

6.4.3. Prise en charge de la FPHA

Absence de traitement spécifique

À ce jour il n'existe pas de traitement spécifique pour les déficiences en apoA-I, en ABCA1, ou en LCAT. Aucun produit pharmaceutique n'est actuellement autorisé pour le traitement des déficiences en apoA-I, en ABCA1 ou en LCAT.

⁵¹ National Center for Health Statistics. Fichiers de données, documentation et code SAS de NHANES III. Site Web des Centers for Disease Control and Prevention [Centres pour le contrôle et la prévention des maladies] <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nh3data.htm>

⁵² Reference: EU/3/12/1051

Cerenis a bénéficié en août 2014 de deux désignations de maladie orpheline pour le traitement des carences en apoA-I et ABCA1.

CER-001 a démontré qu'il était bénéfique chez des patients déficients en LCAT, et ce même en l'absence d'estérfication. Cerenis entend recruter ce type de patients dans une autre étude afin de développer également cette indication.

Une désignation de maladie orpheline (EU/3/12/1051) pour le traitement de la carence en LCAT a été accordée par l'Agence Européenne du Médicament à Alphacore Pharma Limited, Royaume-Uni, pour l'utilisation de la LCAT recombinante humaine, le 10 octobre 2012. Cependant, le développement de ce produit est encore à l'état des premiers essais cliniques, et un seul patient a été traité à ce jour. Après le rachat d'Alphacore par Astra Zeneca, la LCAT recombinante est maintenant développée sous le code MEDI6012 pour le traitement du syndrome coronarien aigu⁵³.

La prise en charge actuelle des patients atteints de FPHA est donc très limitée et se concentre sur le contrôle de l'alimentation et sur une pharmacothérapie agressive visant à baisser le cholestérol LDL. Il n'existe aucun traitement actuellement disponible qui puisse directement rétablir des niveaux normaux et efficaces de particules HDL.

Effets limités des thérapies LDL

Comme déjà indiqué, les thérapies LDL ont montré qu'elles pouvaient réduire les événements cardiovasculaires d'un tiers chez les populations atteintes d'athérosclérose généralisée et sont donc devenues le traitement standard dans la prise en charge du risque cardiovasculaire. Néanmoins, de nombreux patients atteints de FPHA ont des niveaux de LDL relativement « normaux », étant donné que leur physiopathologie est due à un dysfonctionnement du mécanisme d'élimination du cholestérol plutôt qu'à un excès d'apport de cholestérol par les LDL. Le traitement hypolipidémiant intensif n'aura donc qu'un effet limité ; par conséquent, une proportion importante du risque cardiovasculaire résiduel reste sans réponse et ne peut être traitée que par une thérapie chronique spécifique ciblée sur les HDL, la seule à même de répondre à ces carences en HDL d'origines génétiques.

6.4.4. Justification thérapeutique

Le principe thérapeutique fondamental pour le traitement de la FPHA est que le déséquilibre lié à la voie RLT est traitable par une thérapie de remplacement utilisant une particule HDL pré-β contenant de l'apoA-I humaine recombinante conçue par bio-ingénierie. La logique de la thérapie HDL est que le rétablissement du flux du cholestérol par la voie RLT devrait conduire à l'élimination du cholestérol accumulé dans les parois vasculaires et réduire les événements cardiovasculaires ainsi que d'autres symptômes de carence.

6.4.5. Deux désignations de médicament orphelin ont été accordées par l'AEM

En Europe, deux désignations de médicaments orphelins ont été accordées à Cerenis pour l'utilisation du CER-001, l'une dans le traitement des patients atteints de déficience en ABCA1 et l'autre pour ceux atteints de déficience en apoA-I⁵⁴.

⁵³ <https://www.astrazeneca.com/our-science/pipeline.html>

⁵⁴ EMA/OD/063/14 et EMA/OD/064/14

Le fait d’avoir obtenu ces désignations de maladies orphelines pour l’Europe permet à la Société d’engager la poursuite de ses recherches en bénéficiant d’avantages financiers, d’assistance à la définition de protocole d’études cliniques par l’Agence Européenne du Médicament, et de l’exclusivité du marché pour une durée de 10 ans une fois le médicament approuvé⁵⁵.

Si des données cliniques supplémentaires positives sont obtenues dans la déficience en LCAT, Cerenis pourrait recevoir une troisième désignation de médicament orphelin.

Les sous-ensembles imbriqués de populations de patients FPHA sont représentés ci-dessous :

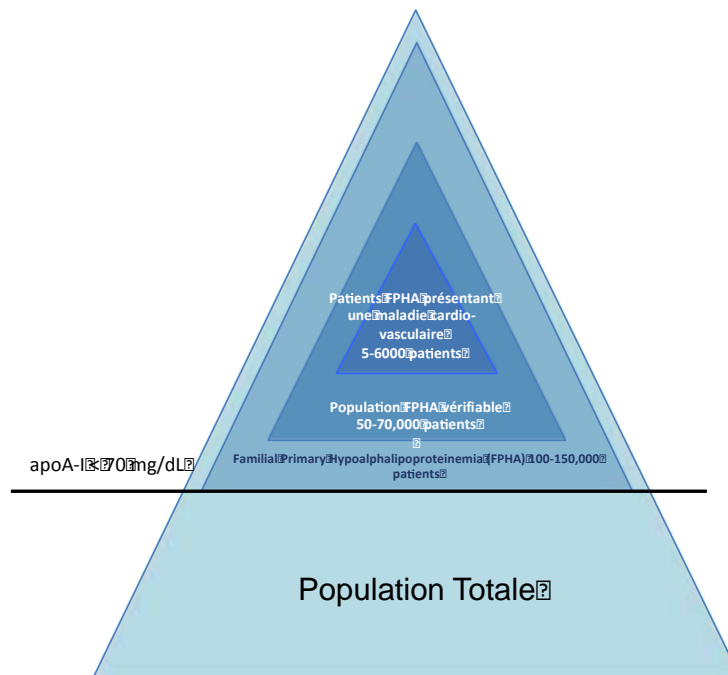


Schéma 23 : Population vérifiable atteinte de FPHA

Sur la population totale estimée par prévalence, soit 100 à 150 000 personnes, la population FPHA, caractérisée par une déficience en apoA-I et des défauts génétiques, est estimée à 50 à 70 000 patients pour l’Europe et l’Amérique du Nord (étude « *Assessment of CER-001 in FPHA* » réalisée par DefinedHealth en juin 2014 auprès de 40 centres spécialisés aux Etats-Unis), étant rappelé que tous les défauts génétiques n’ont pas été identifiés à ce jour.

Sur la base de cette même étude et des données communiquées par les spécialistes interrogés, une population de 5 à 6 000 patients (dont 60% en Amérique du Nord et 40% en Europe) présentant un défaut génétique pour les gènes codant en apoA-I, ABCA1 et/ou LCAT, a été estimée et constituée, à ce jour, les premiers patients qui sont d’ores et déjà identifiés et qui pourront être traités dès l’autorisation de mise sur le marché accordée.

La Société estime que le prix de vente du traitement de la FPHA par CER-001 pourrait être d’environ 72 000 dollars US par an (à l’exception de la première année de traitement estimée à environ 93 000 dollars US compte tenu de la phase d’induction avec 9 administrations sur le premier mois de traitement).

⁵⁵ www.emea.eu.int

6.4.6. Développement clinique et stratégie d'homologation pour la FPHA

Cerenis développe le CER-001 pour traiter les patients atteints de défauts dans la synthèse ou la maturation des particules HDL (FPHA). Pour accélérer le premier accès de CER-001 au marché, Cerenis recherche une autorisation de mise sur le marché chez une population ciblée, atteinte de FPHA génétiquement confirmée et avec des antécédents reconnus de maladie coronarienne.

À ce jour, le programme de développement du CER-001 pour la FPHA se compose de deux études aujourd'hui achevées :

- une étude de phase I terminée chez des volontaires sains, et
- une étude de phase II (SAMBA) de validation de concept chez des sujets présentant des défauts dans les gènes connus de synthèse ou de maturation des particules HDL (voir paragraphe 6.2.1 du présent chapitre).

Cerenis mène actuellement TANGO, une plus grande étude de phase III et de confirmation chez les patients atteints de déficiences en apoA-I et ABCA1.

Caractéristiques de l'étude de phase III TANGO

TANGO soutiendra l'autorisation de mise sur le marché initiale du CER-001 pour traiter les patients atteints de FPHA définie génétiquement.

L'étude de phase III est menée aux États-Unis, au Canada et en Europe. L'essai TANGO est une étude multicentrique, en double aveugle et comparée à un placebo, des effets de l'utilisation chronique du CER-001 sur l'apoA-I et la paroi vasculaire chez 30 sujets atteints de FPHA définie génétiquement.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'impact de six mois de traitement par CER-001 sur la surface médiane de paroi vasculaire (MVWA) de la carotide à partir de coupes sériées déterminée par IRM, lorsqu'il est administré à des sujets atteints de FPHA définie génétiquement, ayant des antécédents d'insuffisance coronarienne et des signes d'épaississement de la paroi vasculaire des carotides.

Dans la phase d'induction, les sujets reçoivent un placebo ou du CER-001 (à la dose de 8 mg/kg) une fois par semaine pendant 8 semaines (9 doses au total), suivie d'une phase d'entretien de 16 semaines d'administration toutes les deux semaines. Dans la phase de sécurité, qui suit immédiatement la phase d'entretien, les sujets continueront les administrations toutes les deux semaines dans le même groupe de traitement, pendant 24 semaines supplémentaires (schéma 24).

Étant donné que l'effet d'élimination du cholestérol de la périphérie par le CER-001 s'effectue indépendamment et progressivement avec chaque dose, l'administration du même nombre de doses que dans SAMBA, mais administrées une fois par semaine, devrait être suffisante pour atteindre le même effet thérapeutique, au cours de la période d'induction. Le régime d'administration toutes les deux semaines de la phase d'entretien dans cette étude est identique au régime d'administration suivi dans SAMBA, qui a montré un bénéfice persistant et cumulatif des doses supplémentaires.

Cerenis utilisera l'imagerie par résonance magnétique nucléaire à 3 Tesla (IRM 3T) pour étudier l'évolution de la plaque d'athérome, en utilisant des mesures quantitatives dans deux lits vasculaires (la carotide et l'artère fémorale).

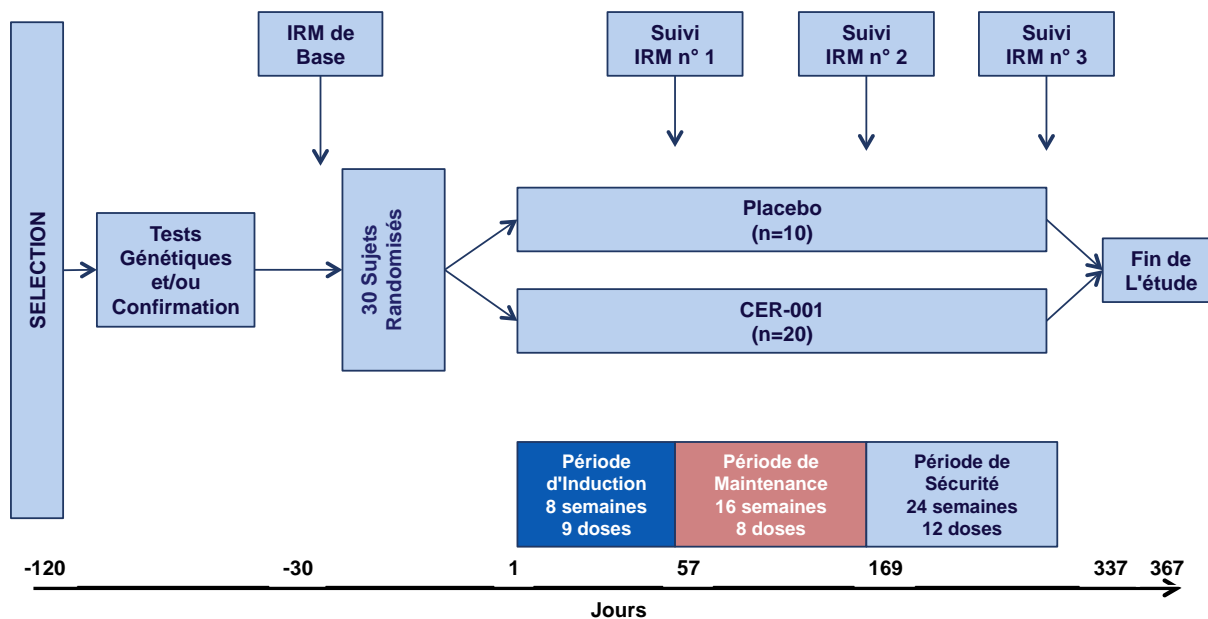


Schéma 24 : Design de l'étude TANGO

Le design de l'étude a été établi en étroite collaboration avec les principaux experts dans le domaine, à savoir les Professeurs John Kastelein et Erik Stroes (Academic Medical Center, Amsterdam, Pays-Bas) et au cours de réunions avec les conseils scientifiques des agences réglementaires de différents pays de l'Union Européenne. Les difficultés à recruter des patients atteints de ces maladies rares ont été bien reconnues, et il a été confirmé qu'une étude de morbidité et mortalité cardiovasculaire n'est pas possible avec CER-001 chez ces patients en raison de la petite population de patients atteints de FPHA.

Le recrutement du premier patient est intervenu au mois de décembre 2015, et le recrutement va se poursuivre jusqu'au troisième trimestre de l'exercice 2016. Les résultats préliminaires sont attendus pour le troisième trimestre de 2017.

Résultats déjà existants

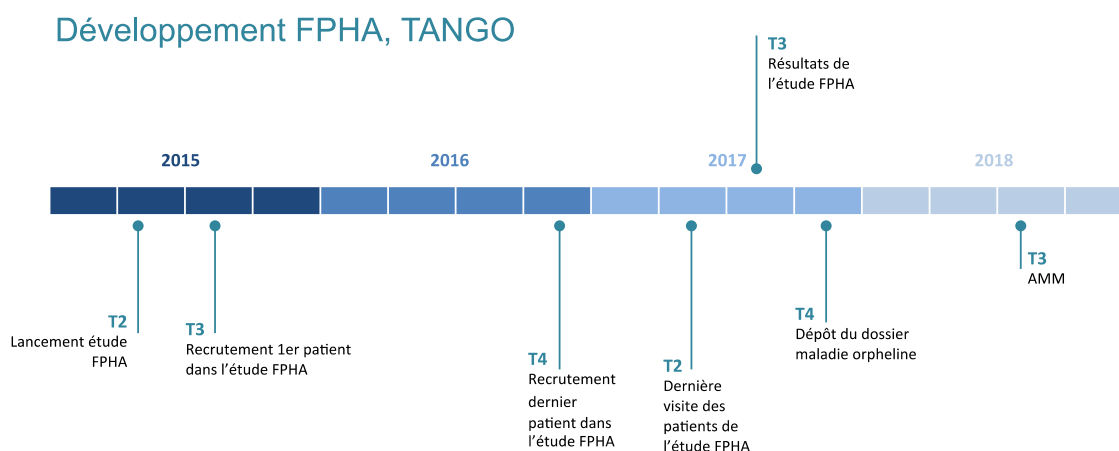
Même si l'évaluation d'efficacité de CER-001 dans une petite population sera basée sur un échantillon de petite taille, une base importante des données de sécurité a été établie prenant en compte l'ensemble des populations de patients déjà traitées dans toutes les études cliniques menées à ce jour par Cerenis :

- 440 sujets au total ont reçu au moins une dose de CER-001 ;
- plus de 2 500 doses de CER-001 ont été administrées au cours des études de phase II ;
- CER-001 a été généralement bien toléré à toutes les doses, chez tous les sujets, avec un profil d'événements indésirables similaire à celui du placebo ;
- aucun problème de sécurité de nature à empêcher la poursuite du développement n'a été identifié à l'examen des données actuellement disponibles.

La base de données de sécurité disponible est considérée comme suffisamment robuste pour justifier le traitement à long terme (6 à 12 mois) de la FPHA.

6.4.7. Calendrier du Projet

Le calendrier et le déroulement de l'étude TANGO que la Société mène sur les maladies orphelines sont les suivants :



6.5. STRATEGIE DE VENTE ET DE COMMERCIALISATION

La stratégie de Cerenis est basée sur une approche innovante qui repose sur le développement accéléré d'une indication pour une maladie orpheline/rare, la FPFA, permettant une mise sur le marché plus rapide, et en parallèle le développement de l'indication principale représentant un marché considérable, la prévention post-SCA (traitement post événement cardiovasculaire, angine de poitrine ou infarctus du myocarde).

Accès au marché directement pour les maladies orphelines

À l'heure actuelle, Cerenis entend être la seule organisation responsable de la commercialisation de CER-001 pour les maladies rares en Europe. Cette stratégie commerciale est réaliste et réalisable compte tenu de la position de CER-001, qui cible initialement les maladies orphelines (déficience en apoA-I et déficience en ABCA1) et par la suite l'ensemble des patients FPFA, des indications gérées par des spécialistes. Ces spécialistes sont identifiés et requièrent une force de vente relativement modeste pour interagir avec eux, par rapport à ce qui serait nécessaire au marché des soins primaires (c'est-à-dire des médecins généralistes).

Cerenis sera en mesure de maîtriser le pré-lancement et démarrer les ventes de son premier produit, meilleur de sa catégorie, par une préparation solide et soutenue du marché. Cerenis entend mettre en place une force de vente et renforcer son organisation médicale et scientifique de façon progressive en préparation du lancement à la mi-2018 sur le marché des maladies orphelines (en prenant pour hypothèse que des données convaincantes se traduiront par un examen accéléré des autorités réglementaires).

Cerenis a travaillé avec des experts en maladies rares afin d'établir son plan stratégique de vente et de marketing en Europe.

Cerenis se préparera dès le début 2017 selon la stratégie approfondie ci-dessous :

- Première étape : recrutement d'Ambassadeurs Médicaux/Scientifiques (AMS) à compter du début 2017, afin d'être en contact avec les médecins des centres spécialisés dans les lipides

qui soignent des patients atteints de FPHA et les formeront sur le rôle clé des particules HDL et de la voie RLT dans la progression et la régression de la plaque d'athérome.

- Deuxième étape : à la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société prévoit que la préparation de la campagne de sensibilisation à la maladie soit assurée par une équipe constituée des équipes du développement clinique, des affaires médicales et scientifiques, et du département marketing. L'objectif principal à partir du second semestre 2017 sera la consolidation du message scientifique et marketing et la préparation ultérieure de matériel promotionnel et de présentation, sur la base des données des études cliniques et du profil du produit cible.
- Troisième étape : création de conseils consultatifs afin de sensibiliser les leaders et experts scientifiques au concept du transport retour des lipides en tant que stratégie thérapeutique, afin de renforcer le positionnement de CER-001 comme « first-and best-in-class ».
- Quatrième étape : recrutement des premiers représentants des ventes dans les six mois précédant le lancement FPHA.
- Cinquième étape : Cerenis évaluera les possibilités du marché nord-américain, soit avec un partenaire potentiel, soit par l'intermédiaire de sa propre organisation commerciale, en fonction de la stratégie de réglementation avec la FDA qui se développera d'ici là.

La stratégie globale pour mettre CER-001 sur le marché pour la FPHA tirera donc parti de l'organisation créée pour sa commercialisation :

- Première étape : en proposant la première thérapie ciblée sur les HDL qui arriverait sur le marché, Cerenis apporterait une formidable nouveauté dans un domaine jusqu'ici remarquable par l'absence de thérapies spécifiques.
- Deuxième étape : Cerenis a mené des études de marché préliminaires auprès des prescripteurs, des autorités décidant du remboursement des médicaments et des organismes payeurs pour guider les hypothèses utilisées dans ses modèles financiers initiaux et ses prévisions de ventes. Cerenis entend construire une équipe de pharmaco-épidémiologie et pharmaco-économie qui contactera de manière proactive les autorités de tarification et de remboursement dans le monde entier afin de démontrer la valeur du CER-001 dans les maladies cardiovasculaires auprès des payeurs et des autorités, et de négocier le prix de vente et le taux de remboursement.

Le lancement du CER-001 pour la FPHA est initialement prévu au 2ème ou 3ème trimestre 2018 en Europe (sous réserve d'un examen accéléré par les autorités). Cerenis travaillera, en parallèle, le développement pour le marché nord-américain en fonction des discussions qui interviendront avec la FDA d'ici là. Au total, la population cible identifiée par Cerenis est estimée à environ 5 à 6 000 patients pour l'Europe et l'Amérique du Nord, dont 40% pour l'Europe.

Dans la plupart des pays, Cerenis s'attend à ce que la pénétration de ses produits soit très rapide, étant donné que ces patients ont généralement été identifiés par les cliniques spécialisées sur les lipides à un âge précoce (souvent avec d'autres membres de leur famille), et que leurs médecins, spécialistes, sont souvent les premiers à adopter de nouveaux traitements en raison du risque cardiovasculaire intrinsèque élevé associé à cette maladie.

Signature d'un partenariat pour l'indication post-SCA

En parallèle, CARAT, l'étude de phase II de validation du nombre d'administrations chez les patients post-SCA, préparera la voie pour le lancement de l'étude de phase III (CALMS), une étude clé de réduction des événements cardiovasculaires, qui sera conduite avec un partenaire. Ce partenaire, selon son profil et la nature et les termes financiers de l'accord qui serait conclu, pourrait être amené à prendre en charge tout ou partie des frais liés à la conduite de cette étude de phase III (recrutement des patients, coût du produit, administration des doses, suivi médical, IVUS,...), étant donné que les frais liés à l'élaboration d'un procédé de fabrication à grande échelle ont d'ores et déjà été supportés par la Société.

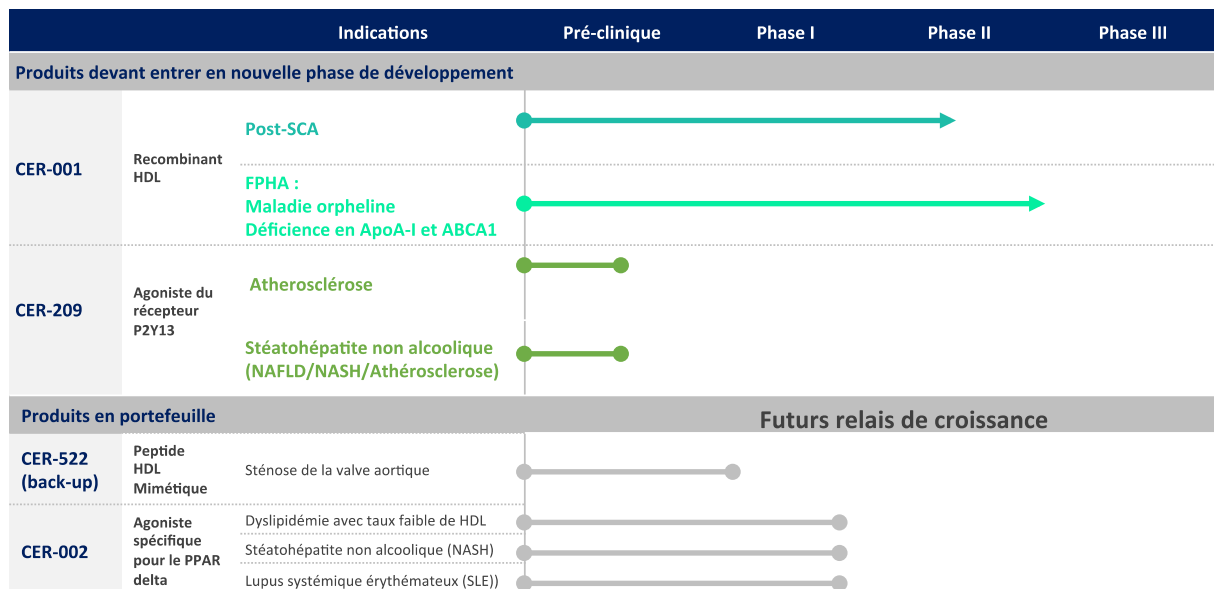
Par la suite, compte tenu du marché potentiel considérable de la prévention post SCA, Cerenis s'appuiera sur ce partenaire pour commercialiser CER-001 pour cette indication, et cherchera à optimiser l'accord de commercialisation dans l'intérêt des actionnaires.

6.6. UN RICHE PORTEFEUILLE DE THERAPIES RLT INNOVANTES

Cerenis a développé un riche portefeuille de produits innovants, avec différents mécanismes d'action et basés sur la voie RLT, qui sont à différents stades de développement.

Ces produits en développement ciblent le traitement des maladies cardiovasculaires ainsi que le traitement de maladies métaboliques associées, telles que la stéatose hépatique non-alcoolique (NASH).

La Société concentrera ses efforts en priorité sur le succès de CER-001 dans la prévention secondaire post-SCA et pour le traitement de la FPHA. Les programmes pourront par la suite être élargis grâce au portefeuille de produits de la Société. En particulier, CER-209 pourrait être le candidat médicament dont le programme préclinique reste à finaliser pour entrer en phase clinique chez l'homme selon les ressources futures de la Société.



- CER-001 :
 - Hypercholestérolémie familiale :
Une autre étude de phase II (MODE) a validé l'intérêt de CER-001, cette fois à l'autre extrémité du spectre des mécanismes de régulation du cholestérol, à savoir, pour

l'hypercholestérolémie familiale (HF), une maladie orpheline héréditaire caractérisée par un taux de cholestérol LDL nettement élevé due à une déficience en récepteur des LDL. L'hypercholestérolémie familiale est due à un défaut génétique des récepteurs de LDL entraînant l'accumulation de cholestérol dans les tissus, des maladies cardiovasculaires prématurées ainsi qu'un risque cardiovasculaire très élevé. Cette étude a atteint son objectif primaire, démontrant une réduction statistiquement significative de l'athérosclérose de l'artère carotide après 6 mois de traitement bihebdomadaire.

- CER-522 est un mimétique d'HDL à base de peptide analogue à l'apoA-I, en cours d'évaluation pour le traitement de la sténose de la valve aortique.
- CER-209 est le premier candidat-médicament dans sa catégorie, celle des agonistes du récepteur P2Y13 dispensés par voie orale. Les études précliniques ont montré que le CER-209 agit sur la dernière étape de la voie RLT, augmente la reconnaissance des HDL par les récepteurs des HDL au niveau du foie et facilite l'élimination des lipides dans les selles, conduisant finalement à la régression de la plaque d'athérome. En raison des effets métaboliques favorables observés sur le foie au cours des expériences précliniques, le CER-209 peut aussi offrir un mécanisme nouveau pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique (NASH).
- CER-002, un agoniste spécifique pour le PPAR δ , a démontré dans les études précliniques sa capacité à augmenter le taux d'HDL. CER-002 a fait preuve dans la phase I de son excellent profil pharmacologique et de sécurité. Les maladies cibles potentielles incluent le syndrome métabolique, les maladies mitochondriales ainsi que le lupus érythémateux disséminé.

6.6.1. CER-001 : preuve de concept chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale (FH) homozygotes

L'absence ou le dysfonctionnement grave des récepteurs des LDL pour cause d'anomalie génétique dégrade le métabolisme normal du LDL circulant (le « mauvais cholestérol »), conduisant à une augmentation sévère des taux de cholestérol total et de LDL. Le taux élevé de cholestérol LDL dès la naissance entraîne le rétrécissement précoce des artères en raison de l'accumulation sévère et généralisée de plaques d'athérome. Tous les réseaux artériels sont affectés, notamment les artères carotides, coronaires, iliaques et fémorales sont affectés. L'hypercholestérolémie familiale est caractérisée par la survenance prématurée de maladies cardiaques.

La prise en charge actuelle inclut le contrôle de l'alimentation et une pharmacothérapie agressive, principalement avec des statines, des inhibiteurs de MTP (inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides) ou des inhibiteurs de PCSK9 (anticorps contre la proprotéine convertase subtilisine kexine-9). Les patients qui présentent des niveaux très élevés de cholestérol LDL en dépit des traitements hypocholestérolémiantes (ou qui ne peuvent pas les tolérer en raison d'effets secondaires) sont traités par aphérèse LDL. Cette procédure filtre le sang du patient à travers une machine (pendant 4 heures au plus), sépare les lipides des autres constituants sanguins et réinjecte le sang débarrassé des lipides au patient, suivant un processus similaire à la dialyse pour les maladies rénales.

L'étude clinique MODE (« Modifying Orphan Disease Evaluation » évaluation de la modification d'une maladie orpheline) achevée en début 2014, était une étude pilote multicentrique ouverte, de phase IIa visant à valider le concept que CER-001 pourrait faire régresser l'athérosclérose chez les patients atteints de FH homozygote.

En raison du besoin anticipé d'un traitement chronique dans cette population, un schéma posologique différent de celui retenu dans les études chez les patients post-SCA a été choisi. Le critère d'évaluation principal était le changement de la surface moyenne de la paroi vasculaire dans l'artère carotide après douze administrations de 8 mg/kg de CER-001 effectuées à intervalles

bihebdomadaires pendant 6 mois, et mesuré sur des coupes sériées par IRM 3T. 23 sujets ont été inclus dans l'étude.

L'étude MODE a atteint son objectif primaire, démontrant une réduction statistiquement significative de l'athérosclérose de l'artère carotide après 6 mois de traitement bihebdomadaire. Compte tenu du niveau de plaque supérieur de 10% environ chez ces patients par rapport à la population normale, la réduction moyenne de 2,53% de la surface moyenne de la paroi vasculaire (MVWA), représente environ 20% du maximum théorique susceptible d'être atteint à long terme, ce qui est cliniquement significatif. Fait important, les bénéfices cumulatifs du traitement bihebdomadaire par CER-001 ont été observés en supplément des traitements déjà en place permettant une gestion optimale des lipides suivant les recommandations médicales actuelles, y compris l'aphérese LDL.

Une présentation scientifique de ces résultats a été faite dans la section " Etudes cliniques récentes" (*Late Breaking Clinical Trials*) au congrès de la Société Européenne d'Athérosclérose (EAS) à Barcelone, en juin 2014. L'ensemble des résultats fait l'objet d'une publication acceptée par *American Heart Journal* (« *The effect of an Apolipoprotein A-I-containing HDL mimetic particle (CER-001) on carotid artery wall thickness in patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia* »).⁵⁶

En conclusion, CER-001 a apporté une validation du concept dans une maladie à l'autre extrémité du spectre de régulation du cholestérol, à savoir une maladie génétique rare entraînant des taux extrêmement élevés de cholestérol LDL, et a démontré que les traitements de l'HDL peuvent venir compléter les traitements hypolipidémiants.

6.6.2. CER-209.

Le CER 209 propose un nouveau mécanisme d'action dans le traitement l'athérosclérose et de certaines hépatites.

6.6.2.1. Contexte

La découverte dans le foie de la F1-ATPase et du récepteur P2Y13 (P2Y13r) qui régulent l'élimination par le foie du cholestérol HDL a amélioré la compréhension du métabolisme des HDL et ouvre de nouvelles voies pour développer des approches thérapeutiques⁵⁷. Le récepteur P2Y13 est un membre de la famille bien connue des récepteurs P2Y, qui comprend notamment le récepteur P2Y12, cible de médicaments à succès tels que l'agent anti-thrombotique Clopidogrel (Plavix®).

6.6.2.2. Justification

En stimulant l'activité des récepteurs de HDL au niveau du foie, l'élimination du cholestérol pourrait être renforcée.

La stimulation de l'activité du P2Y13r devrait augmenter la reconnaissance des HDL par le foie, augmenter l'activité du transport retour des lipides (RLT), et donc avoir un impact sur le

⁵⁶ Hovingh, G. K., et al.. "The effect of an apolipoprotein A-I-containing high-density lipoprotein-mimetic particle (CER-001) on carotid artery wall thickness in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: The Modifying Orphan Disease Evaluation (MODE) study." 2015 *Am Heart J* **169**(5): 736-742

⁵⁷ Martinez, L. O., et al. Ectopic beta-chain of ATP synthase is an apolipoprotein A-I receptor in hepatic HDL endocytosis. *Nature* 2003, 421: 75-79; Jacquet, S., et al. The nucleotide receptor P2Y13 is a key regulator of hepatic high-density lipoprotein (HDL) endocytosis." *Cell Mol Life Sci* 2005 62: 2508-2515.

développement de l'athérosclérose. Ainsi, au lieu de « pousser » le cholestérol vers le foie en augmentant le nombre de particules HDL qui transportent le cholestérol, comme Cerenis le fait avec les mimétiques d'HDL, une augmentation de l'activité P2Y13r entraînerait une meilleure « traction » du cholestérol HDL hors du corps par une activité accrue des récepteurs HDL hépatiques. Le cholestérol retiré de la circulation sanguine serait ensuite mieux éliminé de l'organisme par le foie en passant dans les selles, ce qui pourrait conduire à une régression de l'athérosclérose.

Un autre avantage potentiel de cette augmentation de l'activité P2Y13r serait une amélioration du métabolisme hépatique global, étant donné que le flux accru de cholestérol au foie serait accompagné par une augmentation de la sécrétion du cholestérol et des lipides par la vésicule biliaire. Ceci devrait se traduire par un foie « plus sain ».

6.6.2.3. CER-209 un nouveau composé « first in class »

Cerenis a conçu de nouveaux agonistes spécifiques du P2Y13r (stimulateurs), ayant le potentiel d'être first-in-class, dont une série qui comprend le CER-209 ainsi que d'autres composés. Dans les études de toxicologie, aucun signe de toxicité n'a été identifié en études précliniques à des doses allant respectivement de 300 et 800 mg/kg/jour. Ce résultat est cohérent avec un indice thérapeutique favorable, étant donné que les effets pharmacologiques ont été observés à des doses très faibles (inférieures à 1 mg/kg/jour).

Les tests *in vitro* et *in vivo* ont démontré une augmentation de la captation du cholestérol HDL par les cellules du foie (hépatocytes).

La reconnaissance accrue par le foie des HDL entraîne une baisse du taux de cholestérol HDL (les HDL matures chargées en cholestérol) et s'accompagne d'une augmentation soutenue de la sécrétion de la vésicule biliaire, ce qui se traduit par une diminution des taux de triglycérides et de cholestérol dans le sérum et dans le foie.

6.6.2.4. Indications

La validation du concept étant établie, deux indications principales indépendantes sont envisagées en parallèle pour le développement clinique: l'athérosclérose et la stéatose hépatique non alcoolique (NASH).

6.6.2.4.1. Athérosclérose

Les propriétés anti-athérosclérotiques du CER-209 ont été démontrées dans un modèle préclinique de l'athérosclérose.

L'activité agoniste de CER-209 sur le récepteur P2Y13 du foie favorise l'élimination des HDL matures chargées en cholestérol et s'accompagne en compensation de la synthèse et de l'augmentation du nombre de petites particules HDL en circulation. La reconnaissance accrue des HDL matures par le foie provoque une augmentation de la sécrétion d'acides biliaires, de cholestérol et de phospholipides par la vésicule biliaire, entraînant une augmentation de l'élimination du cholestérol dans les selles, et se traduit en fin de compte par la régression de l'athérosclérose. La validation de ce principe a été renforcée par la démonstration *in vivo* de la spécificité du CER-209 pour la voie P2Y13r en utilisant un modèle préclinique validé de l'athérosclérose (Schéma 25)⁵⁸.

⁵⁸ Goffinet, M., et al. P2Y13 receptor regulates HDL metabolism and atherosclerosis in vivo. PLoS ONE 2014 9(4): e95807.

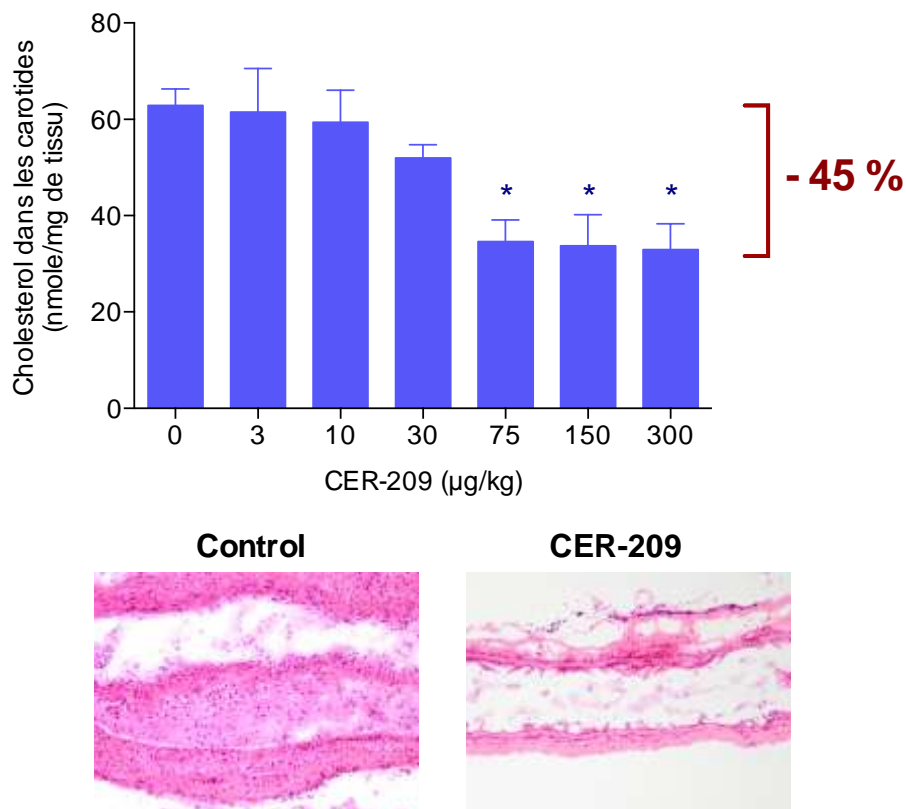


Schéma 25 – Régression de la plaque par le CER-209⁵⁹ (modèle préclinique validé)

6.6.2.4.2. NAFLD/NASH

Cerenis a démontré que CER-209 réduit la stéatose hépatique, identifiant ainsi un nouveau mécanisme d'action pour le traitement des hépatites grasses non alcooliques (« *Non-alcoholic fatty liver disease* », NAFLD) et des stéatoses hépatiques non alcooliques (NASH)⁶⁰.

L'augmentation du nombre de patients souffrant de NAFLD et de NASH est la conséquence de l'épidémie croissante d'obésité dans le monde entier. La NAFLD est la maladie hépatique chronique la plus répandue, affectant 20 à 40 %⁶¹ de la population mondiale. Elle se présente sous forme d'infiltrations grasses dans le foie, indépendantes de la consommation d'alcool. Environ un tiers des patients atteints de NAFLD vont progresser vers la NASH, et 15 % des patients évolueront vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire.

Justification

Même si aucun traitement spécifique n'est encore disponible, les directives récentes de l'AASLD (« *American Association for the Study of Liver Diseases* », association américaine pour l'étude des maladies hépatiques) recommandent la perte de poids, un changement de style de vie afin

⁵⁹ Cerenis US Patent 8,349,833 (2013).

⁶⁰ Torres, D.M. et al. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis *Gastroenterology* 2008 134:1682-98; Chalasani N., et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012, 55:2005-23.

⁶¹ Wree A., et al. From NAFLD to NASH to cirrhosis-new insights into disease mechanisms *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013, 10(11):627-36. (2013) ; Tateishi R., et al. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a large retrospective multicenter cohort study. *J of Gastroenterol.* 2014 Jun 15. ePub

d'incorporer plus d'activité physique, le contrôle de l'hyperglycémie et le traitement de l'hyperlipidémie.

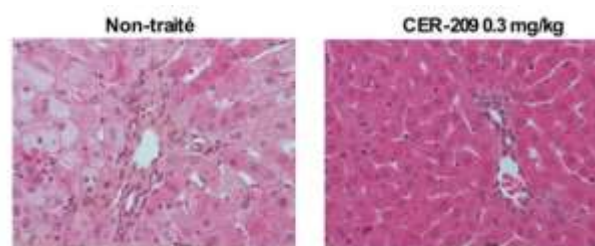
La dyslipidémie (excès de lipides) est fréquemment observée chez les patients atteints d'une stéatose hépatite non alcoolique, et le traitement de cette dyslipidémie joue un rôle essentiel dans la prise en charge globale de ces patients. Les statines sont des agents hypolipémiants efficaces et réduisent le risque d'événements cardiovasculaires. Cependant, un des effets secondaires des statines est l'élévation des taux d'enzymes hépatiques, et les statines ne peuvent donc apporter qu'un avantage limité pour traiter le NASH chez des patients où la pathologie du foie est déjà présente. L'utilité des statines pour le traitement du NASH est encore un sujet de débat, en attente d'essais cliniques randomisés de taille et de durée suffisantes.

Au lieu de tenter de réduire la voie métabolique des LDL, une approche alternative et peut-être plus fructueuse du NASH serait d'augmenter l'élimination du cholestérol par le foie via le transport retour des lipides (RLT), en particulier en augmentant le métabolisme des HDL. Une stratégie thérapeutique consistant à augmenter les acides biliaires et l'élimination du cholestérol dans le foie grâce à une augmentation de l'activité des HDL n'avait jamais encore été considérée dans le contexte des pathophysiologies NAFLD et NASH. Cerenis avance l'hypothèse qu'une amélioration globale de l'élimination des lipides par le foie (comme précédemment observée avec le traitement par CER-209) peut avoir un impact favorable sur le NAFLD et le NASH observés chez les patients.

Validation de principe pour le NASH

Une étude préliminaire de validation de concept a été réalisée dans un modèle préclinique.

Après le début du traitement au CER-209, une diminution significative de la teneur en lipides (cholestérol et triglycérides) du foie a été observée. L'histologie hépatique a en outre démontré une diminution significative de la stéatose, entraînant une tendance à la normalisation de la physiologie hépatique.



Paysage concurrentiel dans les domaines du NAFLD et du NASH

Des études cliniques sont déjà engagées sur ces pathologies.

Les insulinosécréteurs (antidiabétiques) tels que les thiazolidinediones ont été largement testés, montrant une réduction significative de l'inflammation du foie et de la stéatose, mais une efficacité toutefois modeste dans le contrôle de la fibrose hépatique chez les patients atteints de NASH.

Le ciblage du récepteur farnésioïde X (FXR), un membre de la famille des récepteurs nucléaires qui régule un large éventail de gènes cibles impliqués dans la synthèse et le transport des acides biliaires, le métabolisme des lipides et l'homéostasie du glucose, semble être une stratégie prometteuse.

L'acide obéticholique développé par Intercept est en cours d'essais cliniques de phase III pour le NASH. Cependant une étude japonaise récente n'a pas atteint l'objectif principal⁶², ce qui questionne l'intérêt de cette approche.

Un agoniste double des PPAR, le GFT505 (développé par Genfit) a également ciblé la pathologie NASH par ses nombreux effets sur le syndrome métabolique. Ce composé est actuellement en essais cliniques de phase III pour le NASH. Cependant, l'étude de phase II GOLDEN, n'a pas atteint l'objectif clinique primaire. Une réponse clinique positive dans des sous groupes de l'étude a été jugé intéressante afin de justifier le démarrage de RESOLVE-IT, une étude de phase III^{63 64}.

Liste des produits en cours de développement pour le traitement de la NASH

| Company | Name | Target | Clinical Status |
|------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------|
| Albireo | A-4250 | IBAT | Phase I |
| Arisaph | ARI-3037MO | Niacin | Phase II |
| Astra-Zeneca | AZ compd | NA | Phase II |
| Astra-Zeneca / Regulus | AZD-4076 | miR-103/107 | Phase I |
| Betagenon | O-304 | AMPK | Phase I |
| BI / Pharmaxis | PXS-4728A | SSOA / VAP-1 | Phase I |
| BMS | BMS-986171 | Galectin-3 | Phase I |
| | BMS-986036 | FGF21 | Phase II |
| Catabasis | CAT-2054 | SREBP | Phase I |
| Cempra | Solithromycin | Ketolide | Phase II |
| Conatus | Emricasan | Caspase | Phase II |
| Daewoong | DWP-10292 | NA | Phase I |
| Durect | DUR-928 | NA | Phase I |
| Galectin | GR-MD-02 | Galectin-3 | Phase II |
| Galmed | Aramchol | SCD-1 | Phase II |
| Genfit | Elafibranor | PPAR α/δ | Phase III |
| Gilead | GS-9674 | FXR | Phase I |
| | GS-4997 | ASK1 | Phase II |
| | Simtuzumab | LOXL2 | Phase II |
| Immune Pharm | Bertilimumab | Eotaxin-1 | Phase I |
| Immuron | IMM-124E | IgG | Phase II |
| Intercept | INT-767 | FXR / TGR5 | Phase I |
| Intercept / Sumitomo | OCA | FXR | Phase II |
| IONIS | IONIS-DGAT2 _{Rx} | DGAT2 | Phase I |
| MediciNova | MN-001 | 5-LO/LT | Phase II |
| Naia | NC-101 | NA | Phase I |
| NGM | NGM-282 | FGF19 | Phase II |

⁶² (JapicCTI-121993 - <http://ir.interceptpharma.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=938853>)

⁶³ <http://www.genfit.com/wp-content/uploads/2015/11/2015.11.16-PR-GENFIT-Ph3-Elafibranor.pdf>

⁶⁴ <http://www.genfit.com/wp-content/uploads/2016/03/2016.10.03-PR-GENFIT-First-patient.pdf>

| | | | |
|--------------|--------------|-------------|----------|
| Nimbus | NDI-010976 | ACC | Phase I |
| Nitto Denko | ND-L02-s0201 | HSP47 | Phase I |
| Novartis | LJN-452 | FXR | Phase II |
| Novo Nordisk | Semaglutide* | GLP-1 | Phase II |
| | Liraglutide# | GLP-1 | Phase II |
| Shire | SHP-626 | IBAT | Phase I |
| Tobira | Cenicriviroc | CCR2 / CCR5 | Phase II |
| Viking | VK-2809 | TR β | Phase I |
| ViroBay | VBY-376 | Cathepsin B | Phase I |

Avantages concurrentiels du CER-209

Le récepteur P2Y13 est une nouvelle cible thérapeutique avec un nouveau mécanisme d'action.

Le CER-209 est le premier de sa catégorie et, en tant qu'acteur unique, il présente, bien qu'encore en phase préclinique, un excellent profil dans le paysage concurrentiel. En raison du ciblage spécifique des voies d'élimination du cholestérol, et de l'absence d'effets multiples caractéristiques des médicaments qui opèrent par l'intermédiaire des facteurs nucléaires, tels que les agents PPAR et FXR, il est anticipé que le CER-209 se différenciera fortement de ses concurrents pour le traitement de la physiopathologie du NASH. Enfin, le double effet positif de CER-209 observé dans la pathologie hépatique et l'athérosclérotique présente un avantage majeur, puisque la grande majorité des patients souffrant de NASH/NAFLD présentent aussi des symptômes liés à l'athérosclérose.

Plan de développement du CER-209 avec validation de principe par les biomarqueurs

Des expériences exploratoires de biologie et de pharmacologie ont à ce jour fourni une validation de principe préclinique pour le CER-209.

Cerenis prévoit que les prochaines étapes du développement de CER-209 devraient impliquer l'enrichissement de l'ensemble des données précliniques au support d'une demande de réalisation d'études cliniques (« *Investigative New Drug* », IND). Après l'approbation de l'IND, Cerenis devrait passer aux études de phase I de doses uniques et multiples, avec l'intention d'initier une étude de validation de concept pour le traitement de l'athérosclérose et du NASH.

6.6.3. CER-002

CER-002 a été développé à partir de nouvelles entités chimiques qui sont des agonistes spécifiques du PPAR δ humain, une cible thérapeutique à multiples facettes et offrant un large potentiel, très prometteur pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques. Il a été sélectionné pour le développement clinique parmi une série de petites molécules disponibles dans le cadre d'un accord de licence avec Nippon Chemiphar Co., Ltd.

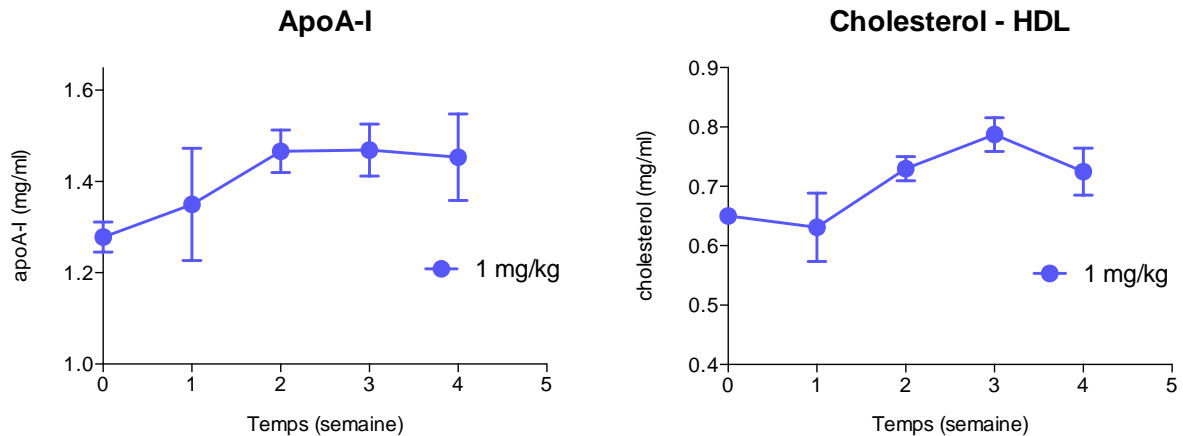


Schéma 26 – Augmentation des taux de cholestérol HDL et d'apoA-I avec le CER-002 dans un modèle préclinique

Dans les modèles précliniques, le CER-002 fait preuve d'une forte efficacité à augmenter les HDL et l'apoA-I et à enrayer la progression de l'athérosclérose (Schéma 26).

CER-002 a fait la preuve en phase I de son excellent profil pharmacocinétique et de sécurité. En outre, CER-002 a démontré des effets favorables sur les Gamma-Glutamyl Transférases (GGT) et sur le profil lipidique de sujets présentant un syndrome métabolique, justifiant des études plus approfondies pour le syndrome métabolique et le NASH (Schéma 27).

Effet de CER-002 après 28 jours de traitement

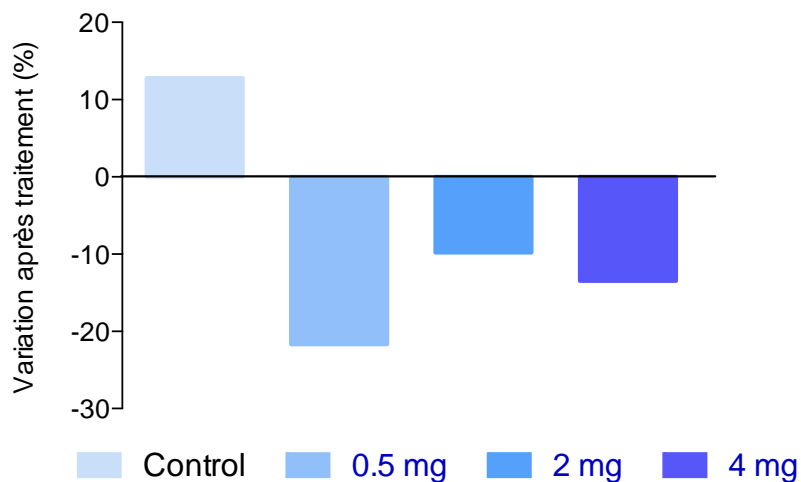


Schéma 27 : Changements des γGT chez les sujets atteints du syndrome métabolique

D'autres maladies cibles potentielles pour un développement plus approfondi en phase II incluent des maladies rares comme les maladies mitochondriales et le lupus érythémateux disséminé (LES). Dans un modèle préclinique de lupus érythémateux disséminé, le traitement par CER-002 a donné lieu à une réduction marquée de la nécrose rénale évaluée par biopsie sur des pathologies déjà installées (Schéma 28).

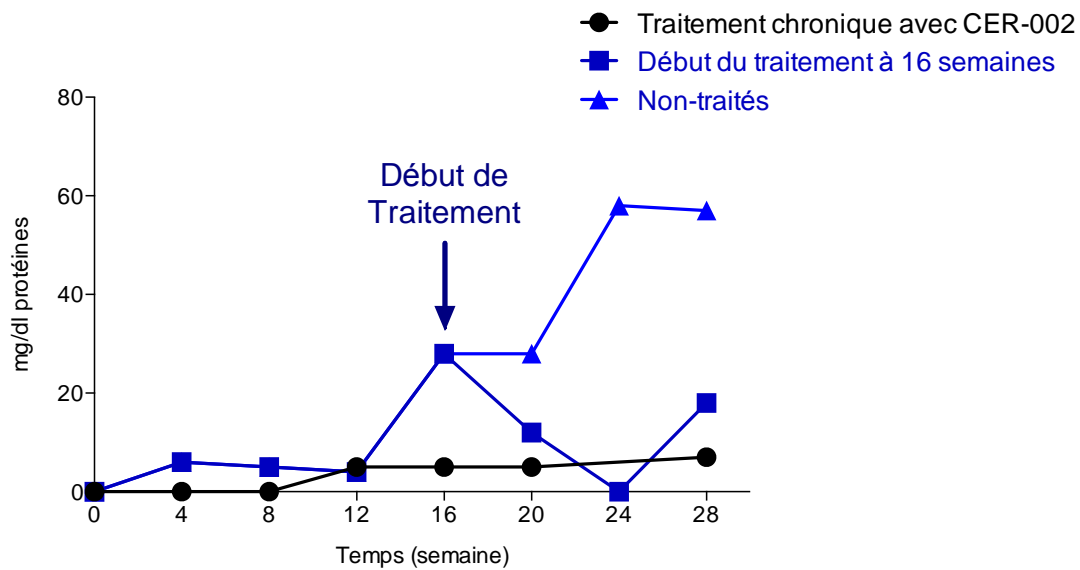


Schéma 28 : Prévention ou inversion du LSE rénal par le CER-002

6.6.4. CER-522 un mimétique de HDL pour le traitement de la sténose valvulaire aortique

CER-522 est un complexe mimétique des HDL en cours d'évaluation pour le traitement de la sténose valvulaire aortique, mais qui pourrait constituer une alternative (« backup ») au CER-001 dans le traitement d'évènements cardiovasculaires (SCA).

La sténose valvulaire aortique est le trouble valvulaire le plus fréquent dans les pays industrialisés. Sa prévalence augmente avec l'âge ; elle touche 2 à 4 % des adultes de plus de 65 ans. Il s'agit d'une maladie progressive, et le remplacement de la valve aortique reste le seul traitement définitif. La sténose valvulaire aortique est considérée comme une maladie à processus actif présentant des similitudes avec l'athérosclérose, en raison de l'histopathologie des valves aortiques calcifiées qui montrent des plaques similaires aux plaques d'athérome. Cerenis a effectué des études précliniques qui ont démontré l'efficacité de CER-522 en particulier dans le ralentissement et la régression de la sténose valvulaire aortique.

Le CER-522 est un mimétique de HDL à base d'un analogue peptidique de la protéine apoA-I complexé avec des phospholipides. Il appartient à une série exclusive de peptides de 22 acides aminés développés par Cerenis. Initialement développé comme remplaçant potentiel du CER-001, CER-522 forme avec les phospholipides des complexes qui conservent de nombreuses propriétés de la protéine apoA-I naturelle.

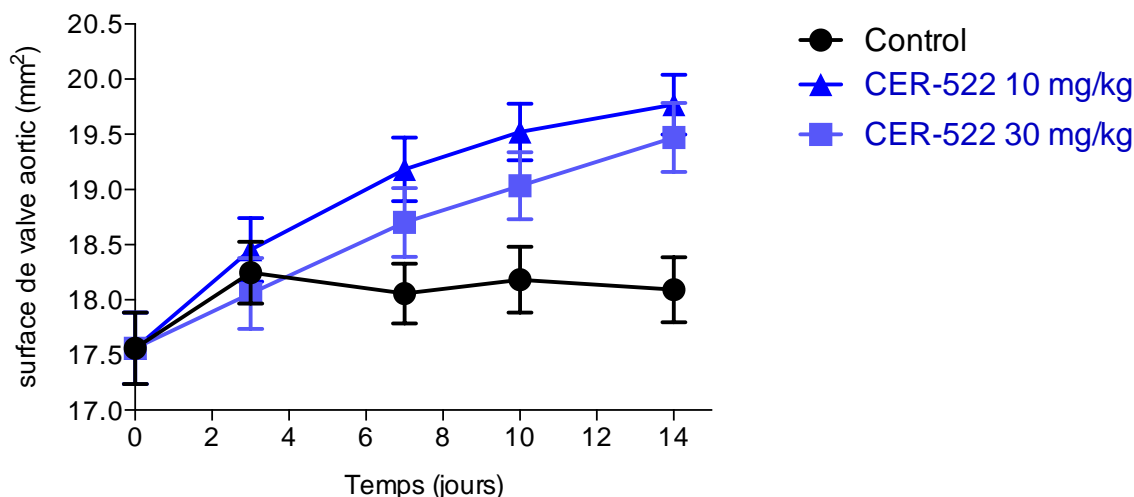


Schéma 29 – CER-522 diminue la sténose valvulaire aortique comme le démontre l'augmentation de la surface de la valve dans un modèle préclinique

Étant donné que les traitements hypolipidémifiants sur le marché n'ont pas réussi à ralentir la progression de la sténose valvulaire aortique, la possibilité que les mimétiques de HDL puissent avoir une valeur thérapeutique et réduire les besoins en chirurgie de remplacement de la valve aortique suscite de grands espoirs.

CER-522 est prêt à entrer en phase I de développement clinique.

6.7. FABRICATION

6.7.1. Fabrication du CER-001 : l'aboutissement dans la création de mimétiques de particules HDL pré-β

Cerenis a surmonté des défis historiques importants dans la fabrication d'une particule HDL pré-β et a développé un procédé exclusif **commerciallement viable** pour fabriquer le CER-001. Ce procédé intègre les trois étapes clés nécessaires à la fabrication d'un mimétique d'HDL fonctionnel : la production **d'apoA-I de grande pureté**, **l'optimisation de la composition des phospholipides** dans la particule, et l'assemblage pour créer une **population homogène de particules discoïdales stables**.

6.7.2. Cerenis a développé un procédé de fabrication à l'échelle commerciale de l'apoA-I recombinante humaine de grande pureté

Cerenis est parvenu à produire de grandes quantités d'apoA-I humaine recombinante pure et biologiquement active avec des rendements élevés. La Société a élaboré une méthodologie différente des approches classiques basées sur les bactéries *E. coli* pour produire l'apoA-I, fondée sur un système d'expression dans des cellules de mammifères, qui par définition ne produisent pas d'endotoxine couramment présentes dans certains systèmes bactériens classiquement utilisés.

L'approche classique de fabrication de protéines recombinantes dans *E. coli*, une bactérie couramment utilisée, a rencontré des problèmes, en matière d'optimisation, de contamination et de risques d'impuretés. La production dans des bactéries d'apoA-I d'une qualité suffisante pour une administration intraveineuse (IV) à des doses de l'ordre du gramme selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF) nécessitait en sus plusieurs étapes de purification, entraînant finalement de très faibles rendements et des coûts de production prohibitifs.

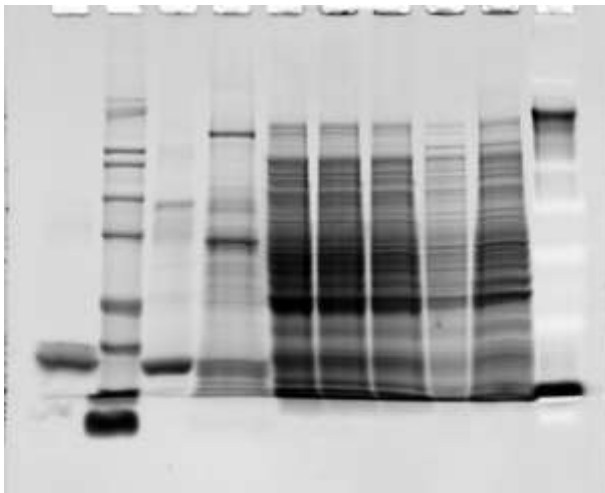
Dans le processus de fabrication de la Société, l'apoA-I est exprimée sous la forme de pro-apoA-I, un précurseur naturel permettant la sécrétion de la protéine apoA-I mature dans le milieu de culture, ce qui facilite le recueil de la protéine et engendre moins d'étapes de purification par la suite. Ces facteurs se combinent pour augmenter le rendement final de la protéine hautement purifiée bien au-delà de celui des systèmes d'expression à base de bactéries *E. coli*.

En utilisant une technologie de génie génétique dont Cerenis détient les droits exclusifs, la Société a créé une souche de cellules de mammifères intégrant le gène de l'apoA-I humaine, qui l'exprime et la secrète. Cette souche unique et innovante est la propriété de la Société.

Lors de leur culture, les cellules se multiplient et secrètent de l'apoA-I qui se retrouve dans le milieu de culture (surnageant). Au cours du temps, ce milieu s'enrichit en apoA-I recombinante, sans qu'il soit nécessaire de casser les cellules pour en extraire l'apoA-I, ce qui permet d'éviter la contamination du milieu de culture par les protéines propres à la cellule. Cette avancée remarquable simplifie grandement les étapes ultérieures de purification, ce qui améliore le rendement global et la pureté du produit final. Les conditions de culture cellulaire ont été optimisées avec succès à mesure des changements d'échelle de 10 l à 1 000 l appropriée à la réalisation des études cliniques. Les données obtenues indiquent qu'une culture à une échelle commerciale, entre 5 000 et 30 000 l, est possible.

Comme illustré dans le schéma ci-dessous, le système d'expression et de sécrétion propriétaire de Cerenis produit un milieu de culture enrichi en apoA-1 facilitant ainsi la production de formes très pures d'apoA-I.

Système d'Expression Historique : E. Coli



Nouveau Système d'Expression



MW 10L 10L 50L 100L 100L 100L 200L

Schéma 30 – Système d'expression exclusif de Cerenis surmonte les problèmes traditionnels de production de l'apoA-I et permet la production commercialement viable d'apoA-I hautement purifiée

Ce schéma montre deux plaques de gel d'électrophorèse, qui séparent les composants d'un échantillon en fonction de leur taille.

La figure de gauche démontre le haut niveau d'hétérogénéité des protéines obtenues à partir du système d'expression traditionnel dans *E. coli*. À titre de comparaison, la première et la

troisième colonne du gel montrent une bande unique (ligne horizontale noire) d'apoA-I humaine de référence, de chaque côté de la colonne de référence de la taille (colonne 2).

Les autres colonnes contiennent du matériau brut extrait du système d'expression dans *E. coli*. Beaucoup de protéines autres que l'apoA-I recombinante sont clairement visibles (les bandes sombres au-dessus et au-dessous de la bande d'apoA-I). Ces produits contaminants provenant de la cellule bactérienne, qui sont présents en plus grande proportion que l'apoA-I recombinante, doivent être éliminés par une série d'étapes de purification ultérieures, ce qui ajoute une complexité importante au processus d'obtention de l'apoA-I purifiée, et réduit les rendements globaux.

En revanche, la figure de droite montre la grande amélioration apportée par le nouveau système d'expression de Cerenis. Les colonnes du gel de droite contiennent le matériau brut du milieu de culture de cellules de mammifère obtenu sans rupture des cellules.

6.7.3. La composition en phospholipides du CER-001 a été optimisée pour ressembler le plus étroitement aux HDL naturelles

La composition phospholipidique des particules HDL de CER-001 a été optimisée pour maximiser la capacité de transport du cholestérol et pour faciliter leur reconnaissance par le foie afin qu'elles soient éliminées de la même manière que les HDL naturelles.

Cerenis a optimisé la composition en phospholipides du CER-001 en intégrant des phospholipides sélectionnés sur la base de la composition et de la charge électrique des HDL naturelles. Les particules HDL pré- β naturelles sont composées d'apoA-I et de phospholipides, dont certains sont neutres et d'autres chargés négativement, ce qui leur confère leurs propriétés biologiques et évite leur élimination trop rapide par les reins.

La sphingomyéline est un phospholipide caractéristique des HDL naturelles. La sphingomyéline a une meilleure affinité avec le cholestérol que la lécithine et contribue à la sortie du cholestérol cellulaire en offrant au sein de la particule HDL un milieu qui facilite sa capture⁶⁵.

Cerenis a mis au point un procédé innovant de synthèse de la sphingomyéline qui fait l'objet d'une demande de brevet et permet de réduire les coûts de production de cet ingrédient critique de la composition de CER-001⁶⁶.

⁶⁵ Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 7716-7741; doi:10.3390/ijms14047716

⁶⁶ Methods for the synthesis of sphingomyelins and dihydrosphingomyelins, patent applications US 2014/0316154

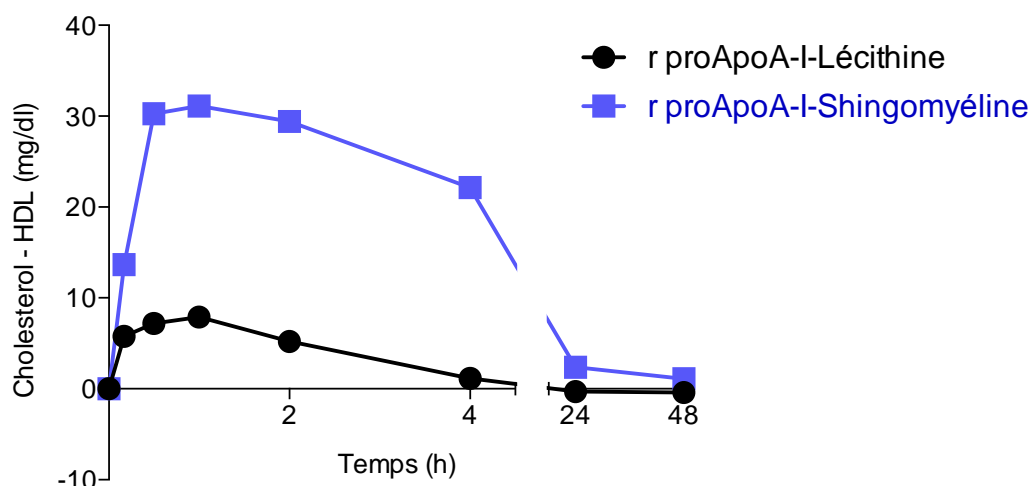


Schéma 31 : La composition en phospholipides est critique pour augmenter la puissance. Ce graphique montre une meilleure mobilisation de cholestérol avec les complexes d'apoA-I à base de sphingomyéline (SM) en comparaison avec l'apoA-I à base de lécithine (POPC).⁶⁷

Les autres mimétiques d'HDL ont été fabriqués principalement avec de la lécithine, un lipide non chargé provenant du jaune d'œuf ou des graines de soja, qui diffère sensiblement du mélange chargé de phospholipides trouvé dans des particules HDL naturelles (c'est-à-dire phospholipides neutres et chargés). Cerenis est, à sa connaissance, la seule société ayant un brevet couvrant des complexes de lipoprotéines chargés négativement, ce qui empêche ainsi tous les concurrents potentiels de développer un véritable mimétique d'HDL pré-β avec une quelconque autre apolipoprotéine comme l'apoA-I_{Milano} ou des mimétiques peptidiques d'apoA-I.

En conséquence, la composition en phospholipides neutres (sphingomyéline) et en phospholipides chargés négativement sélectionnés par Cerenis confère à CER-001 une structure et une puissance qui imitent davantage les HDL naturelles que les précédents mimétiques d'HDL et ceux en cours de développement (schéma 31).

6.7.4. Cerenis dispose d'un procédé de fabrication exclusif à grande échelle pour produire des particules HDL homogènes

Par ailleurs, l'apoA-I doit être combinée avec des phospholipides pour créer une population homogène de particules discoïdales (à savoir les particules HDL pré-β), qui sont structurées pour avoir une conformation spatiale spécifique.

Cerenis a démontré que l'apoA-I doit être orientée de façon appropriée et intégrée avec les phospholipides de façon à former une particule discoïdale chargée pour qu'un mimétique d'HDL puisse réaliser avec succès toutes les étapes de la voie RLT.

L'élégant procédé de fabrication développé par Cerenis pour l'assemblage des disques fait l'objet d'une demande de brevet. Il tire parti du comportement des phospholipides en fonction de la température pour combiner l'apoA-I et le phospholipide naturellement, afin de créer spontanément une population homogène et stable de particules HDL discoïdales chargées. Ce processus peut être facilement adapté à plus grande échelle pour la production commerciale en utilisant des équipements de fabrication couramment utilisés.

⁶⁷ Extrait de la demande de brevet : Methods of treating dyslipidemic disorders. JL Dasseux et al. US2004/0067873

Plusieurs méthodes de fabrication de HDL ont été explorées sans succès au cours des dernières décennies :

- les ultrasons, l'extrusion et l'homogénéisation, techniques qui ne sont pas facilement applicables à des lots de plusieurs centaines de kg ;
- la solubilisation avec un détergent est une méthode efficace, mais il reste toujours des traces de détergent difficiles à éliminer, ce qui génère des problèmes de toxicité.

Par le passé les phospholipides ont généralement été considérés comme des excipients pour solubiliser et protéger l'apoA-I (Schéma 32). Aujourd'hui, il est démontré que l'apoA-I doit être également orientée de façon appropriée lorsqu'elle est associée aux phospholipides, de manière à former un mimétique d'HDL fonctionnel.

Le principe actif n'est pas l'apoA-I seule ou les phospholipides seuls, mais le complexe dans son ensemble, c'est-à-dire la lipoprotéine. Cet assemblage particulier permet de garantir à l'apoA-I une conformation appropriée, et aux phospholipides de participer à la solubilisation du cholestérol, de manière à ce que ces deux ingrédients critiques agissent de concert pour mener à bien le transport retour du cholestérol.

La découverte par Cerenis de ce qui est le principe actif lui a permis d'obtenir le seul brevet de *composition of matters* dans le domaine couvrant la définition de lipoprotéines chargées négativement comprenant toutes les formes d'apolipoprotéines associées à des phospholipides.

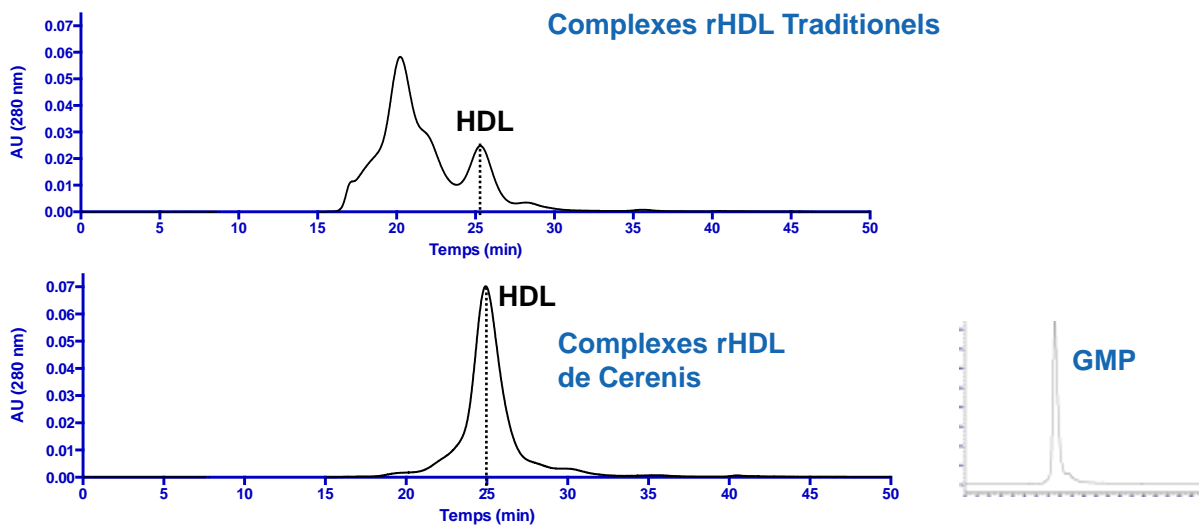


Schéma 32 – CER-001 : Un médicament homogène

Les profils de chromatographie d'exclusion de taille (une technique qui sépare les populations de molécules ou de particules en fonction de leur taille) ci-dessus démontrent les avancées significatives faites par Cerenis dans l'homogénéité des particules : la figure du haut montre plusieurs populations de particules de tailles différentes présentes dans la préparation traditionnelle de complexes HDL. La figure du bas montre la population homogène unique de complexes HDL de grande pureté obtenus par le procédé de fabrication de Cerenis.

Le schéma ci-dessous donne une vue d'ensemble du processus de production.

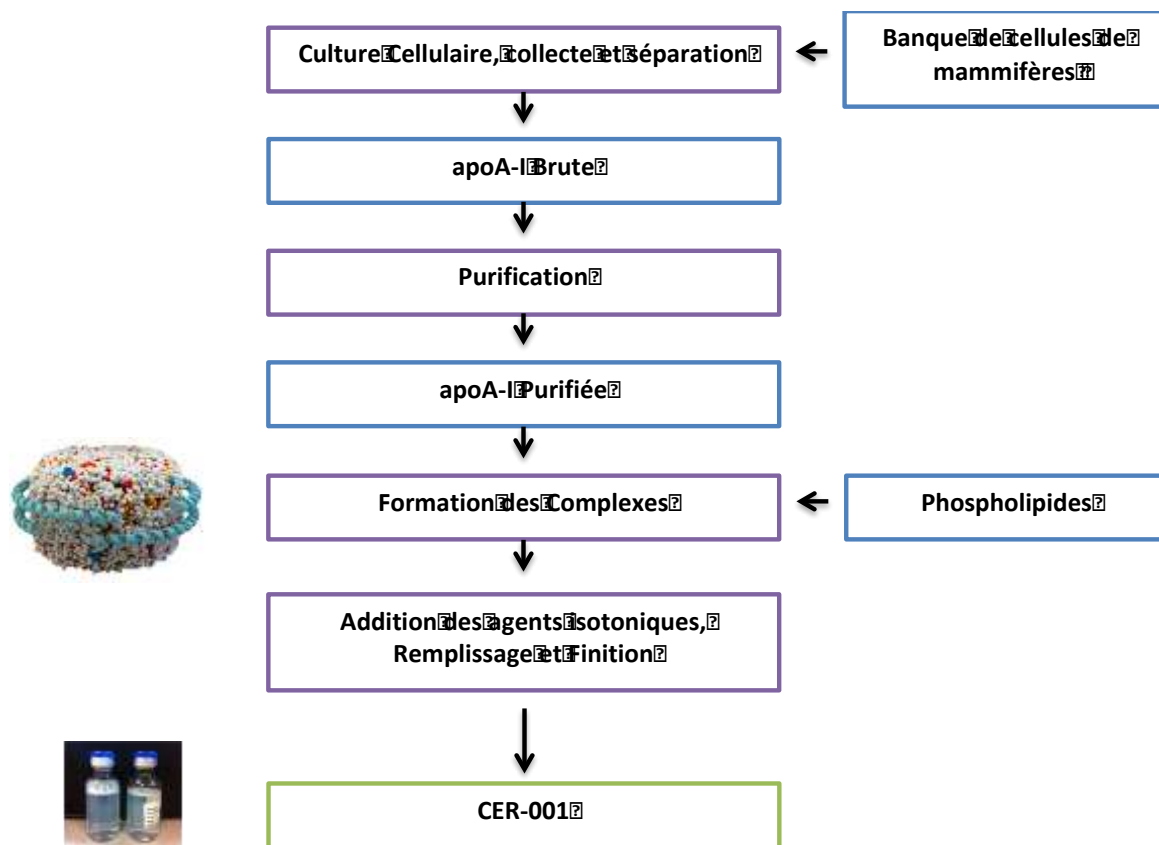


Schéma 33 – Procédé de production du CER-001

En résumé, Cerenis a réussi à produire le CER-001 avec un processus simplifié et extensible qui bénéficie de plusieurs technologies exclusives et protégées.

La pureté et la stabilité des complexes HDL formés et l’extensibilité du processus ont été de véritables défis de fabrication qui ont entravé le développement clinique des précédents mimétiques d’HDL. À ce jour, Cerenis a réussi à produire de grandes quantités de CER-001 en utilisant un procédé exclusif commercialement viable et pleinement validé par rapport aux bonnes pratiques de fabrication.

Le processus de production de la Société lui a permis de soutenir pleinement le plus grand programme de développement clinique réalisé à ce jour pour un mimétique d’HDL. Ce processus est entièrement extensible pour soutenir le développement de la phase III et la commercialisation des produits.

Cerenis collabore avec Novasep, une des principales sociétés de fabrication sous contrat (CMO - *Contractual Manufacturing Organization*), pour la mise en œuvre et la mise à l’échelle du procédé de fabrication du CER-001. Fait important, Cerenis détient tous les droits de propriété intellectuelle relatifs à la fabrication, y compris le savoir-faire, ce qui lui donne une grande liberté dans la gestion du processus de production.

Les phospholipides sont fournis directement par un ou plusieurs fabricants, tandis que la production de l’apoA-I est effectuée sous contrat par Novasep.

Coût de production

Depuis 2010, Cerenis et le fabricant sous contrat (Novasep) ont déjà mis en œuvre certaines mesures qui ont permis d'optimiser le procédé de fabrication et de réduire le coût de production. En augmentant les volumes de production, des économies d'échelle seront réalisables (par exemple des bioréacteurs de volume plus élevé et de plus grands lots pour la purification), permettant ainsi de réduire encore le coût de production.

6.8. PAYSAGE CONCURRENTIEL

6.8.1. Thérapies HDL

Cerenis a démontré que l'administration de CER-001, son mimétique de HDL, augmente transitoirement le nombre de particules HDL fonctionnelles et donc le débit de la voie RLT, conduisant à une élimination plus importante du cholestérol. Cerenis a également montré⁶⁸ que CER-001 se comporte comme les particules HDL pré- β naturelles, mobilisant et transportant le cholestérol vers le foie afin qu'il y soit éliminé (voie RLT). Les données de Cerenis montrent que CER-001 peut faire régresser les plaques d'athérome.

En outre, Cerenis dispose d'une solide propriété industrielle protégeant CER-001, son procédé de fabrication et ses applications thérapeutiques. En particulier, seule Cerenis a surmonté avec succès les défis de la fabrication de particules HDL hautement purifiées et fonctionnelles, en produisant le mimétique d'HDL CER-001, qui est actuellement en essais cliniques de phase II et III.

Cerenis a identifié deux catégories de thérapies expérimentales qui pourraient augmenter le niveau de particules HDL ou de cholestérol HDL : les particules HDL obtenues par bio-ingénierie et les inhibiteurs de la CETP. Considérant les données actuelles montrant la régression des plaques, CER-001 bénéficie d'une forte position concurrentielle en tant que traitement supplémentaire au traitement de référence, sans produit concurrent aussi abouti à ce jour. CER-001 pourrait devenir *first and best in class*.

6.8.1.1. Autres particules HDL obtenues par bio-ingénierie

Les deux autres principales particules HDL actuellement en cours de développement sont décrites en détail ici. Ces composés ne sont pas aussi avancés dans leur développement que CER-001 à la date d'enregistrement du présent document de référence. D'autre part, sur la base des renseignements accessibles au public, le point de vue de Cerenis est que ces produits font face à plusieurs défis en termes de fabrication, d'efficacité et de sécurité.

MDCO-216

La société The Medicines Company, cotée au NASDAQ, développe MDCO-216 (ex-ETC-216), une particule HDL à base d'apoA-I_{Milano} (forme mutée de l'apoA-I), au titre d'une licence exclusive consentie par Pfizer en décembre 2009. Pfizer avait elle-même acquis ETC-216 dans le cadre de l'acquisition de la société de biotechnologies Esperion pour environ 1,3 milliard de dollars US en 2004. Lors des tests réalisés à l'époque par Esperion, l'ETC-216 avait démontré une diminution statistiquement significative du volume de l'athérome dans un essai clinique de 47 patients post-SCA. En raison de la petite taille de l'échantillon, cette étude n'avait pas démontré de signification statistique par rapport au placebo.

⁶⁸ Etude SAMBA

Par la suite, le développement clinique a été interrompu prématurément en phase II par Pfizer en raison de problèmes de sécurité sérieux liés⁶⁹ au processus de purification de l'apoA-I_{Milano} (des protéines contaminantes issues de la souche *E. Coli* exprimant l'apoA-I_{Milano} étaient purifiées en même temps que l'apoA-I_{Milano}). Pour résoudre ces problèmes de contamination Pfizer a développé une nouvelle souche génétiquement modifiée d'*E. coli* qui n'exprimait pas ces protéines bactériennes contaminantes et développait un nouveau procédé de fabrication. Après de si nombreux changements importants, The Medicines Company a dû refaire toute l'évaluation de la sécurité et un essai clinique de phase I, comme s'il s'agissait d'un nouveau produit. Cependant, The Medicines Company se heurte à un obstacle réglementaire majeur, à savoir démontrer la sécurité du MDCO-216. The Medicines Company conduit actuellement une petite étude IVUS pour comparer le MDCO-216 à l'historique des données obtenues avec l'ETC-216⁷⁰. MDCO-216 est 5 à 7 fois moins puissant que CER-001) pour la mobilisation du cholestérol.

MDCO-216 n'est pas protégé par un brevet de *composition of matters*.

CSL-111 et CSL-112

CSL, une société australo-suisse (cotée en Australie), utilise une technique différente pour la fabrication de son mimétique d'HDL. CSL-111 et CSL-112 sont des complexes d'apoA-I purifiée à partir d'échantillons de plasma humain regroupés et mélangés, reconstitués en particules HDL par l'addition d'un phospholipide à la protéine (lécithine), et assemblés en complexes par une dialyse utilisant un détergent (cholate).

La dernière étude IVUS ayant fait l'objet d'une publication⁷¹ a donné des résultats mitigés, et montré des problèmes de troubles hépatiques à la plus forte dose (80mg/kg) qui a dû être interrompue. A la suite de cette étude, CSL a redéveloppé son processus de fabrication pour diminuer la présence de détergents dans CSL-111 (cholate), devenant CSL-112⁷²

A la date d'enregistrement du présent document de référence, une phase IIb⁷³ sur 1 200 patients est en cours pour CSL-112, dont l'objectif primaire est de déterminer la sécurité au niveau du foie et des reins.

Par ailleurs, il semble, au vu des données publiques, que CSL-112 soit 6 à 10 fois moins puissant que CER-001 et que la cinétique ne soit pas satisfaisante. L'utilisation d'apoA-I purifiée à partir de plasma humain induit un risque potentiel des risques de réaction immunitaire contre des isoformes d'apoA-I et un risque potentiel de contamination via des virus et/ou prions issus de donneurs contaminés.

CSL-112 n'est pas protégé par un brevet de *composition of matter*.

La particule de CER-001, par contre, contient de l'apoA-I humaine recombinante, rendant les réponses immunitaires beaucoup plus improbables.

⁶⁹ Unexpected long-term effects of ETC-216 (ApoA-I Milano /POPC) on serum lipids and lipoproteins, Herman Kempen

⁷⁰ Kallend, D. G. et al. European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy, 2015, doi:10.1093/ehjcvp/pvv041

⁷¹ Tardif, J.-C., et al Effects of Reconstituted High-Density Lipoprotein Infusion on Coronary Atherosclerosis JAMA 200, 1675-82.

⁷² Wright, S. W., NJ, US), Imboden, Martin (Münsingen, CH), Bolli, Reinhard (Guemligen, CH), Waelchli, Marcel (Gwatt, CH),. Reconstituted high density lipoprotein formulation and production method thereof. United States, CSL Limited (Parkville, Victoria, AU). 2015. 8999920 <http://www.freepatentsonline.com/8999920.html>

⁷³ AEGIS Phase 2b Study of CSL112 in Subjects With Acute Myocardial Infarction, *ClinicalTrials.com*, September 2014

La teneur en phospholipides chargés et la complexation en une population homogène de particules discoïdales entraînent la même pharmacocinétique entre l'apoA-I et le cholestérol mobilisé, ce qui indique une intégrité des particules significativement plus élevée. Enfin, les données de la phase I démontrent que la mobilisation de cholestérol dans la fraction HDL est 10 fois supérieure à celle observée avec les mimétiques d'HDL de la génération précédente, mais sans signe d'augmentation de la toxicité hépatique (en phase I jusqu'à 45 mg/kg, dans l'étude CHI SQUARE de phase II sur 507 patients, et dans les deux études SAMBA et MODE de traitement chronique sur 6 mois). Cela indique que si une population homogène de particules similaires à des HDL pré-β discoïdales (telles que les particules de CER-001) est administrée, une grande quantité du cholestérol peut être mobilisée et éliminée par le foie sans atteinte hépatique apparente.

D'autres sociétés telles que Cardigant, Esperion Therapeutics, et Artery Therapeutics sont en train de développer des stratégies de mimétiques d'HDL (par exemple, apoA-I résistante à l'oxydation, apoA-I trimérique) mais se trouvent encore en phase préclinique précoce.

Enfin, HDL Therapeutics développe une nouvelle technologie HDL consistant en l'administration de perfusions hebdomadaires de particules de HDL autologues délipidées⁷⁴ (en utilisant un dispositif exclusif qui avait été mis au point par Lipid Sciences), également chez des patients post-SCA. C'est une technologie aussi contraignante que la dialyse pour le patient.

6.8.1.2. **Resverlogix : une approche par une petite molécule devant théoriquement induire la synthèse de l'ApoA-1**

Resverlogix est une société de biotechnologie cotée sur le Toronto Stock Exchange.

L'étude de phase II sur 299 patients, ASSERT, dans laquelle le RVX-208 a été administré pendant 12 semaines, n'a pas atteint son objectif primaire, à savoir augmenter les HDL dans la mesure attendue. La plus forte dose de RVX-208 (300 mg/jour) n'a augmenté le taux d'apoA-I que d'environ 4,5 % et celui des HDL d'environ 7 %.

De plus un certain nombre de patients traités ont présenté des élévations des transaminases, un marqueur des lésions hépatiques, au moins trois fois plus grandes que la valeur supérieure de la normale, contre aucune élévation dans le groupe placebo.

Le composé de Resverlogix ne semble pas faire régresser la plaque d'athérome. Resverlogix a récemment rapporté les résultats de son essai de phase IIb⁷⁵, ASSURE, qui a examiné l'effet du RVX-208 sur la régression de la plaque d'athérome chez 324 patients à haut risque cardiovasculaire traités pendant 6 mois⁷⁶. L'étude n'a pas atteint son objectif principal, qui stipulait une diminution minimum à atteindre de 0,6 % en pourcentage de volume d'athérome (PAV) tel que déterminé par l'échographie intravasculaire (IVUS)⁷⁷.

Resverlogix a ensuite annoncé dans un communiqué de presse les données d'analyses *post-hoc* supplémentaires de l'étude ASSURE :

⁷⁴ Waksman, R., et al. A first-in-man, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and feasibility of autologous delipidated High-Density Lipoprotein plasma infusions in patients with Acute Coronary Syndrome. JACC 2010, 55:2727-35

⁷⁵ Puri R., et al. Effects of an apolipoprotein A-I inducer on progression of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with elevated inflammatory markers. J Am Coll Cardiol. 2014, 63, 12_S.

⁷⁶ Nicholls. S.J., et al. ApoA-I induction as a potential cardioprotective strategy: rationale for the SUSTAIN and ASSURE studies Cardiovasc Drugs Ther. 2012 26:181-7.

⁷⁷ http://www.Resverlogix.com/media/press-release.html?id=487#.VMQ_icZqWhk Jun 27, 2013

- Resverlogix a affirmé que la régression de la plaque d'athérome a été observée chez les patients présentant des taux élevés de protéine C-réactive de haute sensibilité (hsCRP) traités par RVX-208, telle que mesurée par le pourcentage de volume d'athérome (PAV -0,75 %) et par la diminution du volume total d'athérome (TAV - 6,3 mm³) par rapport au début du traitement. La comparaison avec le placebo n'a pas été rapportée.

Lorsque les données des MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) (n = 499) ont été combinées pour les études SUSTAIN et ASSURE, la société a rapporté que le traitement par RVX-208 conduit à une réduction significative des MACE. Les patients traités par RVX-208 (n = 331) ont présenté moins d'événements cumulatifs : 6,74 % de MACE au lieu de 15,09 % dans le groupe placebo (n = 168). En outre, chez les patients présentant des taux élevés de hsCRP, supérieurs à 2,0 mg/dl (n = 283), l'avantage du traitement par RVX-208 (n = 179) semble avoir été un taux cumulatif de hsCRP de 6,42 % dans le groupe traité contre 20,53 % dans le groupe placebo (n = 104)⁷⁸. BETonMACE Une étude de phase III vient d'être lancée⁷⁹.

6.8.1.3. Inhibiteurs de la CETP

L'activité de la classe « -cetrapib » est basée sur l'inhibition de la CETP (« Cholesteryl Ester Transfer Protein », protéine de transfert de l'ester de cholestérol), une protéine qui joue un rôle clé dans la modulation des échanges des esters de cholestérol (CE) et des triglycérides.

Un débat anime la communauté scientifique afin de déterminer si l'inhibition de ce mécanisme, qui augmente la teneur en cholestérol et donc la taille des particules HDL par un meilleur transfert des esters de cholestérol via les particules LDL, est réellement efficace pour l'amélioration de la voie RLT et en fin de compte pour la régression de la plaque d'athérome.

Certains experts soutiennent que toutes les particules HDL deviennent tellement surchargées en cholestérol par ce mécanisme que les particules « constipées » deviennent inefficaces et incapables de décharger le cholestérol dans le foie.

Différents produits sont en cours de développement:

- Torcetrapib a été développé par Pfizer comme successeur potentiel du Lipitor® pour être combiné avec l'atorvastatine (Lipitor®, Pfizer). Le torcetrapib a diminué les taux de cholestérol LDL d'environ 15 % et a augmenté le taux de cholestérol HDL de 50 à 100 % selon la dose. Un effet secondaire critique de torcetrapib est une augmentation significative de la tension artérielle. Le composé a été testé dans une étude de phase III de grande taille, l'étude ILLUMINATE⁸⁰ (« Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact on Atherosclerotic Events », investigation de la gestion des taux de lipides) afin de comprendre son impact sur les événements athérosclérotiques. Malgré l'augmentation du cholestérol HDL et la réduction du cholestérol LDL, la combinaison de l'atorvastatine et de torcetrapib n'a pas empêché la progression de l'athérosclérose coronarienne ou carotidienne plus efficacement que l'atorvastatine seule. L'essai a été interrompu avant son terme en raison de taux trop élevés d'événements cardiovasculaires et de mortalité dans le groupe de

⁷⁸ http://www.Resverlogix.com/media/press_releases.html#2014 "RVX-208 treated patients have significant lower MACE events in high risk CVD patients" Jan 15, (2014)

⁷⁹ <https://www.resverlogix.com/programs/rvx-208-clinical-development/#.VuTeHhj-CY4>

⁸⁰ Barter, P.J., Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *New Engl J Med.* 2007, 357:2109-22.

torcetrapib. D'autres études cliniques et des analyses de suivi ont précisé que les événements cardiovasculaires indésirables observés étaient spécifiques au composé et que la poursuite du développement clinique pourrait être possible avec d'autres composés⁸¹.

- Dalcetrapib a été développé par Roche qui l'a acquis auprès de Japan Tobacco. Il a provoqué des effets relativement modestes sur le profil lipidique dans la phase II. Le 7 mai 2012, Roche a annoncé qu'elle avait arrêté le développement de dalcetrapib suite à une analyse intermédiaire ayant conclu à la futilité des résultats de l'étude clinique de phase III dal-OUTCOMES en ce qu'elle n'avait pas réussi à montrer une quelconque efficacité de dalcetrapib pour la réduction des événements cardiovasculaires. Dans un essai de phase II appelé dal-PLAQUE, dalcetrapib n'a fait preuve que d'une diminution modeste du volume de la plaque d'athérome après 24 mois, qui était encore plus faible que l'effet sur la même période d'un traitement par statine à haute dose^{82 83}. Le produit a été ensuite licencié à Dalcor Therapeutics, une nouvelle start-up, pour tester dalcetrapib sur une population présentant un défaut génétique⁸⁴.
- Anacetrapib est actuellement en phase III de développement. Merck a annoncé les résultats de son étude de phase II, DEFINE, en novembre 2010⁸⁵. À 24 semaines, l'anacetrapib a diminué le cholestérol LDL de 40 % et a augmenté le cholestérol HDL de 138 % chez les patients déjà traités par une statine. Les résultats n'ont pas montré de différence significative pour la pression artérielle entre les patients traités par placebo et par Anacetrapib. Merck est actuellement engagé dans une étude clinique à grande échelle et prévoit de déposer le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché en 2017. Fait important, Merck a récemment annoncé que l'anacetrapib s'accumule dans les tissus adipeux en raison de la forte lipophilie intrinsèque du composé. Bien qu'aucune constatation de sécurité spécifique n'ait été notée jusqu'à présent, cette découverte pourrait avoir des implications importantes sur son développement clinique futur⁸⁶.
- Evacetrapib a été développé jusqu'à la phase III puis arrêté. Lilly a rapporté en 2011 les données d'une étude de phase II sur 400 patients visant à évaluer l'impact de l'ajout de différentes doses du composé à des doses standard de statine sur les taux de cholestérol LDL et HDL ainsi que sur la sécurité⁸⁷. Dans cette étude, l'evacetrapib a été testé pendant 12 semaines, seul ou en addition avec 40 mg/jour de simvastatine, 20 mg/jour d'atorvastatine ou 10 mg/jour de rosuvastatine chez 400 patients présentant un taux élevé de cholestérol LDL ou un taux faible de cholestérol HDL. L'evacetrapib a produit une augmentation du taux de cholestérol HDL dépendant de la dose, de 53,6 à 128,8 % lorsqu'il est utilisé seul et de 78,5 à 88,5 % en combinaison, et une réduction du taux de cholestérol LDL dépendant de la dose, de 13,6 à 35,9 %. En octobre 2015, Eli Lilly a interrompu le développement d'evacetrapib pour le traitement de la maladie athérosclérotique à très haut risque

⁸¹ Barter, P.J., Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *New England Journal of Medicine*. 2007, 357(21):2109-22.

⁸² Fayed ZA, et al Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial. *Lancet* 2011 378:1547-59.

⁸³ Schwartz, G.G., et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2012, ;367(22):2089-99.

⁸⁴ <http://dalcorpharma.com/wp-content/uploads/2015/07/Cq%C3%A9-de-presse-ICM-et-Dalcor-VF-FR.pdf>

⁸⁵ Cannon CP et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010, 363:2406–15.

⁸⁶ Gotto, A.M. Jr, et al. Lipids, safety parameters, and drug concentrations after an additional 2 years of treatment with anacetrapib in the DEFINE study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014 19(6):543-9; Gotto, A.M. Jr., et al. Evaluation of lipids, drug concentration, and safety parameters following cessation of treatment with the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2014, 113(1):76-83.

⁸⁷ Nicholls, S.J., et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011,306(19):2099-109.

cardiovasculaire (ASCVD) après avoir arrêté l'étude de phase III ACCELERATE à son début suite à la recommandation d'un comité indépendant d'analyse de données en raison d'une efficacité insuffisante.

- Le TA-8995 est un composé moins lipophile dont la licence a été accordée par Mitsubishi Tanabe Pharma à Dezima, une société de biotechnologie néerlandaise. Il a récemment été annoncé que ce produit s'est montré efficace pour augmenter le cholestérol HDL dans une petite étude de phase IIb⁸⁸. Les données ne sont pas encore disponibles. En 2015, Amgen a fait l'acquisition de Dezima.

Implications de ce paysage concurrentiel

Il est à noter que Merck, Amgen/Dezima et Dalcor ne présentent plus leurs inhibiteurs de la CETP dans le contexte de l'« augmentation des HDL ». Au lieu de cela, elles en soulignent principalement les propriétés hypolipémiantes et les positionnent comme complémentaires aux statines chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, presque indépendamment de leur large impact sur le profil des lipides plasmatiques. Notons qu'après le début du développement de cette classe de médicaments, une population de patients en carence de CETP a été identifiée par le professeur Matsuzawa au Japon ; malgré l'absence d'activité de la CETP et des niveaux élevés de cholestérol HDL, ces patients ont présenté des événements cardiovasculaires à un taux similaire au taux habituel, mettant ainsi en cause la théorie qui justifie le bénéfice attendu de cette stratégie thérapeutique. Trois inhibiteurs de CETP ont maintenant échoué à démontrer une amélioration lors de d'études cliniques de grande envergure et de longue durée. À ce stade, on ne peut qu'attendre les résultats des études cliniques de phase III REVEAL de Merck pour voir si l'inhibition de la CETP peut contribuer à la gestion du risque de maladie cardiovasculaire.

Ces études portant sur de longues périodes laissent entendre une utilisation chronique à long terme. Ce qui différencie nettement CER-001 qui a vocation, en premier traitement, à agir dans les premiers mois.

Dans tous les cas, même si les inhibiteurs de la CETP s'avéraient réduire les événements cardiovasculaires, étant donné que l'accumulation de cholestérol dans la maladie athérosclérotique dure la vie entière, de nombreux patients démarrant ces traitements dans la pratique clinique auront déjà subi une accumulation substantielle de cholestérol dans le système vasculaire, bien avant d'avoir commencé ces traitements. Le fait que les études de phase III ont été conçues pour recueillir des événements sur une période de traitement de 4 ans maximum est une indication tacite que cette classe de médicaments ne sera probablement efficace que pour une utilisation chronique à long terme ; c'est-à-dire que l'effet principal est un ralentissement progressif de l'accumulation de cholestérol. Les effets de régression potentiels dans le système vasculaire ne deviennent manifestes qu'au bout d'une certaine période. Au contraire, CER-001 améliore le transport retour des lipides et participe directement à l'élimination du cholestérol accumulé dans le corps. Dans les essais cliniques et chez différentes populations de patients, une réduction statistiquement significative de l'accumulation de cholestérol sur la paroi vasculaire a été démontrée après seulement 4 à 6 semaines de traitement.

6.8.2. Traitements hypolipémiants

Plusieurs composés utilisant de nouveaux modes d'action sont actuellement en développement. Toutefois, les mécanismes d'action sont tous axés sur un paradigme traditionnel, à savoir abaisser

⁸⁸ <http://www.dezimapharma.com/dezima-reports-positive-results-in-its-phase-2b-tulip-trial>

encore davantage les niveaux de cholestérol LDL. Ces nouveaux traitements sont en concurrence uniquement entre eux et avec les traitements hypolipidémifiants existants, mais pas avec CER-001 : CER-001 est destiné à faire régresser la plaque d'athérome par le transport retour des lipides, et en tant que tel, CER-001 est positionné pour être administré en supplément des traitements hypolipidémifiants – existants ou futurs.

Pour tous les médicaments qui pourraient être un jour utilisés de façon concomitante avec CER-001, après que ces médicaments auront reçu leur autorisation de mise sur le marché, Cerenis effectuera de manière proactive de brèves études de pharmacocinétique et pharmacodynamique d'interaction médicamenteuse, selon le besoin, dans le cadre de la gestion du cycle de vie du produit. En outre, Cerenis envisagera la conduite d'études supplémentaires d'efficacité ou d'expérience post-commercialisation (phase IV) impliquant de nouveaux traitements hypolipidémifiants chroniques approuvés, pour explorer les opportunités de nouveaux paradigmes de prise en charge des patients qui permettraient de compléter l'utilisation de CER-001.

Inhibiteurs de la PCSK9 (Pro-protéine Convertase Subtilisine-like Kexin de type 9)

La PCSK9 régule et dégrade les récepteurs de LDL du foie. Le nombre de récepteurs de LDL situés sur l'hépatocyte est un point de contrôle clé du taux de cholestérol LDL plasmatique circulant. Ainsi, l'action normale de la PCSK9 permet la réduction du nombre de récepteurs de LDL et diminue le taux d'élimination des LDL en circulation, ce qui augmente la concentration de cholestérol LDL. Les objectifs des programmes de développement de médicaments inhibiteurs de la PCSK9 sont soit d'arrêter la synthèse de PCSK9, soit de bloquer la liaison de la PCSK9 au récepteur de LDL afin de prévenir sa dégradation ; le plus grand nombre de récepteurs de LDL permettrait ainsi une plus grande diminution des taux plasmatiques de cholestérol LDL. Trois programmes sont actuellement en phase III de développement : l'Alirocumab (Sanofi/Regeneron), l'Evolocumab (Amgen) et le Bococizumab (Pfizer).

Les résultats d'une série d'études de phase II et phase III ont été présentés pour ces trois agents au cours des dernières années, montrant des réductions importantes du cholestérol LDL, le biomarqueur, chez des patients divers. Amgen a obtenu l'homologation de Repatha® auprès de la FDA en 2014 et auprès de l'EMA en 2015, visant initialement les patients intolérants aux statines et ceux chez lesquels elles n'arrivent pas à faire baisser le taux de cholestérol au niveau recommandé par les autorités médicales (y compris les patients présentant des défauts génétiques entraînant l'hypercholestérolémie familiale). Cependant, les autorités réglementaires ont demandé qu'une grande étude clinique de mortalité/morbidité soit conduite avant de donner leur agrément pour le traitement d'une plus large population. Sanofi/Regeneron a annoncé également l'agrément de leur produit en 2015, et a déjà commencé une étude clinique à grande échelle qui se terminera en 2017. Pfizer a également commencé une étude clinique sur 22 000 patients. Il faut remarquer que les effets indésirables neurocognitifs qui ont été identifiés au cours des essais cliniques font maintenant l'objet d'une attention intense des organismes de réglementation et pourraient modifier le calendrier selon lequel ces médicaments entreront peut-être sur le marché.

Thérapies en phases de R&D

| Classe de thérapie | Nom du produit | Indication | Phase de R&D | Société | Chiffre d'affaires 2013 de la société |
|--|--------------------------------|-------------------------------------|---|---|---------------------------------------|
| Thérapies HDL | | | | | |
| Mimétiques de HDL | CER-001 | Post SCA FPHA | IIa terminée II terminée | Cerenis Therapeutics | - |
| | MDCO-216 | Post SCA | II interrompue pour des raisons de sécurité liée à des contaminants | The Medicine Company (Etats-Unis, NASDAQ) | 688 millions USD |
| | CSL-112 | Post SCA | IIb en cours | CSL Limited (Australie, ASE) | 4,95 milliards USD |
| | <i>Non précisé</i> | <i>Non précisé</i> | Préclinique | Cardigant (Etats-Unis, séquence génétique de l'ApoA-1,) | <i>Non communiqué</i> |
| | 4WF | Athérosclérose | Préclinique | Esperion Therapeutics (Etats-Unis, NASDAQ) | - |
| | Artpep2™ (peptide) | Prévention de SCA | Préclinique | Artery Therapeutics (Etats-Unis) | <i>Non communiqué</i> |
| | PDS-2™ System (medical device) | Post SCA | Préclinique | HDL Therapeutics (Etats-unis) | <i>Non communiqué</i> |
| Petite molécule inductrice de l'apo-A1 | RVX-208 | Post SCA | IIb en cours | Resverlogix (Canada, Toronto SE) | - |
| Inhibiteurs de la CETP | Torcetrapib | Risque élevé d'événement coronarien | III interrompue pour des raisons de sécurité | Pfizer (Etats-Unis, NYSE) | 51,6 milliards USD |
| | Dalcetrapib | Post SCA | III interrompue pour manque d'efficacité | Roche (Suisse, SIX) | 47,8 milliards CHF |
| | Anacetrapib | Post SCA | III en cours | Merck & Co (Etats-Unis, NYSE) | 44 milliards USD |
| | Evacetrapib | Post SCA | III interrompue pour manque d'efficacité | Eli Lilly (Etats-Unis, NYSE) | 23,1 milliards USD |
| | TA-8995 | Post SCA | IIb en cours | Dezima Pharma (Pays-Bas) | <i>Non communiqué</i> |
| Thérapies hypolipémiantes | | | | | |
| Inhibiteurs de PCSK9 | Praluent® (Alirocumab) | Excès de LDL | Approuvé, phase III grande échelle en cours | Sanofi (France, Euronext) | 33 milliards EUR |
| | Repatha® (Evolocumab) | Excès de LDL | Approuvé, phase III grande échelle en cours | Amgen | 18,7 milliards USD |
| | Bococizumab | Excès de LDL | III en cours | Pfizer (Etats-Unis, NYSE) | 51,6 milliards USD |

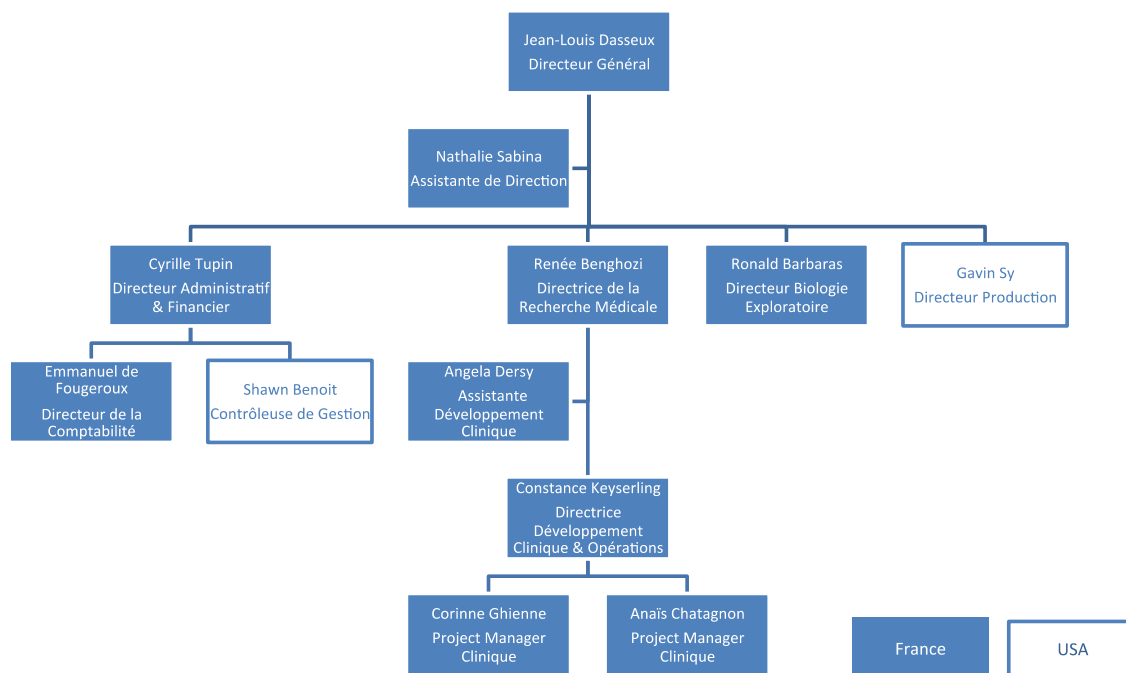
| Classe de thérapie | Nom du produit | Indication | Phase de R&D | Société | Chiffre d'affaires 2013 de la société |
|--------------------|-------------------|--------------|--------------|-----------------------|---------------------------------------|
| | PCSK9 forme orale | Excès de LDL | I | The Medicines Company | |

6.9. UN MANAGEMENT EXPERIMENTE ENTOURE DE SCIENTIFIQUES RECONNUS

Cerenis réunit des experts qui ont fait leurs preuves dans le monde entier. La combinaison d'expérience dont peut tirer parti la Société recouvre les fonctions stratégiques critiques pour la réussite du développement de ses médicaments candidats. La majorité des cadres et des employés de Cerenis ont une large expérience internationale et la Société dispose de personnel et d'une présence opérationnelle en Europe ainsi qu'en Amérique du Nord. Elle exploite également un réseau de partenariats stratégiques allant de la fabrication à des organisations de recherche et développement clinique, afin d'étendre son influence et de maximiser son avantage concurrentiel.

6.9.1. Un management expérimenté et complémentaire

L'organigramme suivant montre l'organisation de la direction de la Société :



A la date d'enregistrement du présent document de référence, Cerenis se compose de 12 employés. Parmi ces employés, sept ont été embauchés pour travailler dans la recherche, le développement préclinique et clinique ou les activités de fabrication et cinq ont été engagés pour les activités financières et administratives générales.

- Jean-Louis Dasseux, PhD, MBA – Fondateur et directeur général

Jean-Louis Dasseux est le fondateur de Cerenis et l'un des plus grands experts mondiaux dans le métabolisme des lipides, les interactions protéines-lipides et les maladies cardiovasculaires. Avec plus de 25 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, Jean-Louis Dasseux est à l'origine de plus de 69 brevets liés aux HDL, à la voie RLT et au traitement des maladies cardiovasculaires. Il est l'inventeur d'un mimétique d'HDL peptidique de grande capacité pour le transport inverse des lipides (l'ETC-642) et d'une série de petites molécules qui augmentent les HDL dans le sang (ETC-1001 et ETC-1002). Il a occupé un poste de directeur (« Senior Vice-President of Business Development and Technologies », « Vice-President of Chemistry and Technologies ») chez Esperion Therapeutics, qui a développé la première génération de mimétiques d'HDL (pro-apoA-I, apoA-I_{Milano}, peptide apoA-I) jusqu'à son acquisition par Pfizer pour 1,3 milliard de dollars US. Avant de rejoindre Esperion, il était directeur de la recherche pour le groupe pharmaceutique français Fournier, pour lequel il a établi et dirigé le centre de recherche d'Heidelberg, en Allemagne. Jean-Louis Dasseux est titulaire d'un MBA de la Ross School of Business de l'Université du Michigan, aux États-Unis. Il a obtenu sa maîtrise en biochimie à l'Université de Bordeaux II et son doctorat en chimie physique à l'Université de Bordeaux I. Il a occupé des postes de chercheur postdoctoral au Département de chimie de l'Université de Laval au Québec, dans le Département de physique de l'Université du Tennessee à Knoxville, Tennessee, et dans le Laboratoire européen de biologie moléculaire à Heidelberg en Allemagne.

- Renée Benghozi, MD – Directrice de la recherche clinique

Renée Benghozi a plus de 30 ans d'expérience dans le développement clinique de molécules dans les domaines cardiovasculaire et diabète. Elle est médecin cardiologue diplômée de l'Université Paris XII. Après l'obtention de ses diplômes, elle pratique la cardiologie à l'hôpital Henri Mondor (Créteil) puis en parallèle en 1982, commence une carrière dans l'industrie pharmaceutique (Sanofi puis Novartis) en tant que médecin de Recherche et Développement, chef de projet puis chef de groupe (domaines Cardiovasculaire et Diabète). Elle a acquis, en intégrant le siège de Novartis en 1997 à Bâle (Suisse), puis celui de Hoffmann-La Roche, une solide expérience internationale de la phase I à la phase III des essais cliniques, en particulier la responsabilité d'études de phase II et III (morbidity-mortality) dans le domaine de la dyslipidémie pour la fluvastatine et un modulateur du CETP, le dalcetrapib. Chez Roche, elle était en charge de l'élaboration de la stratégie cardiovasculaire et de l'évaluation des offres de licence. Elle était responsable en tant que clinicien du développement (préclinique et clinique) de différentes molécules ciblant l'inflammation, le diabète, la plaque d'athérosclérose et la dyslipidémie. Elle a occupé différents postes à responsabilité et en dernier lieu le poste de *International Medical Director* aux Affaires Médicales (Recherche et Développement), pour dalcetrapib, un agoniste PPAR et un anti-PCSK9 jusqu'en décembre 2014, date de son départ de Roche.

- Cyrille Tupin – Directeur administratif et financier

M. Tupin était auparavant Directeur de l'Audit chez Sygnatures, cabinet d'audit et de conseil privé à Toulouse, France. Il a passé plus de sept ans chez PriceWaterhouseCoopers avec une expérience internationale au Canada d'une durée de 2 ans. Il a travaillé sur un certain nombre de transactions d'entreprise de haut niveau, y compris l'offre publique d'achat du groupe Alcan pour Pechiney et la consolidation de l'audit de Pechiney pour Alcan. M. Tupin est expert-comptable français depuis 2002. Son mémoire d'expertise comptable est publié : « Incidence sur les états financiers de coûts de restructuration, théorie et approche pratique pour les entreprises ».

- Constance Keyserling – Directrice développement clinique et opérations

Constance Keyserling a plus de 25 années d'expérience mondiale en développement clinique, allant des premières études sur l'humain des nouveaux médicaments de recherche aux études de marketing post-AMM. Avant de rejoindre Cerenis, elle a été directrice des opérations de développement chez QuatRx, directrice principale des opérations chez Esperion, et responsable mondiale des opérations de recherche clinique chez Parke-Davis/Pfizer. Ses domaines d'expertise couvrent un large éventail d'activités, y compris : la conception et la gestion de programmes cliniques internationaux ; la conception, la gestion, l'analyse et le résumé des études clinique ; la surveillance clinique des centres ; l'administration et la gestion financière clinique ; l'externalisation clinique ; les activités de réglementation ; et le développement des modes opératoires standardisés. Ses domaines d'expertise thérapeutique comprennent les maladies cardiovasculaires, infectieuses et dermatologiques, ainsi que la santé masculine et la santé des femmes. Constance Keyserling est titulaire d'un Mastère en biostatistique de l'Université Harvard.

- Ronald Barbaras, Ph.D. — Directeur biologie exploratoire

Docteur en biochimie, Ronald Barbaras a plus de 30 années d'expérience dans le métabolisme des lipides, les interactions des HDL et les maladies cardiovasculaires, y compris la liaison des lipoprotéines et la synthèse du cholestérol. Ronald Barbaras était auparavant directeur de recherche et chef de groupe pour l'ATP synthase, le métabolisme des HDL et de l'immuno-modulation à l'Institut National de la Santé et de la Recherche médicale (INSERM), l'organisme public de recherche français dédié à la recherche biologique, médicale et sur la santé publique. Il a publié plus de 45 articles dans des journaux internationaux à comité de lecture.

6.9.2. Conseil consultatif scientifique

Cerenis s'entoure actuellement des services de conseillers scientifiques que la Société consulte en matière de planification scientifique à long terme et de recherche et développement, en examinant périodiquement les programmes de recherche et développement pour apporter des conseils sur certains aspects stratégiques, y compris, mais sans s'y limiter, la conception des essais cliniques et le positionnement potentiel de produits candidats. Est actuellement conseiller scientifique :

| Nom | Âge | Position |
|------------------------|-----|--|
| Pr John J.P. Kastelein | 62 | Professeur de médecine, président stratégique pour la génétique des maladies cardiovasculaires, et président du Département de médecine vasculaire à l'Academic Medical Center de l'Université d'Amsterdam |

- Le Pr John J.P. Kastelein

Le Pr Kastelein est président du Comité scientifique national pour l'Hypercholestérolémie Familiale (EHC), membre de la Société hollandaise Royale de Médecine et de Physique, membre du Conseil des sciences fondamentales de l'American Heart Association et de la Société européenne d'athérosclérose, membre du conseil du Groupe de travail International pour la Prévention des maladies cardiovasculaires, membre du Comité de direction de la Société internationale d'athérosclérose (IAS) et investigateur principal pour les consortiums Bloodomics et CardioGenics.

Actuellement, le Pr Kastelein s'intéresse particulièrement à l'hypertriglycéridémie, à l'hypercholestérolémie et au déficit en cholestérol HDL, toutes conditions qui sont associées à l'athérosclérose et aux maladies cardiovasculaires. En 1995, le Pr Kastelein a créé la fondation StOEH (« up Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie ») et sert actuellement au sein de son conseil d'administration. Depuis sa création, StOEH a diagnostiqué l'hypercholestérolémie familiale (FH) chez plus de 12 000 patients.

Il a publié plus de 570 articles de recherche dans des journaux avec comité de lecture et a récemment développé l'utilisation de l'échographie en mode B, non invasive, pour l'étude des artères carotides aux fins de diagnostic et d'évaluation de nouveaux traitements pour l'athérosclérose. Le Centre médical universitaire à Amsterdam (AMC) est le leader mondial de cette technique, maintenant utilisée dans de nombreux pays européens.

Le Pr Kastelein a reçu son diplôme de médecine et suivi sa formation en médecine interne à Amsterdam dans les années 1980.

De nouveaux conseillers scientifiques sont consultés en fonction des questions et sujets importants pour la société. A la date du dépôt du dossier, la Société est en cours de recrutement.

6.9.3. Leaders scientifiques consultés pour des programmes spécifiques de Cerenis

6.9.3.1. CARAT post-SCA

- Pr Stephen Nicholls

Le Pr Stephen Nicholls, MBBS, Ph.D., FRACP, FACC, FESC, FAHA, FCSANZ, est professeur de cardiologie de l'Université d'Adélaïde et directeur adjoint, chargé du thème de la santé cardiovasculaire, au South Australian Health & Medical Research Institute (SAHMRI). Il est également cardiologue consultant au Royal Adelaide Hospital (Hôpital Royal d'Adélaïde). Il a été lauréat de plusieurs subventions et prix, notamment de l'American Heart Association. Il est l'auteur de plus de 400 articles et résumés. Il est le responsable du laboratoire central d'imagerie par échographie intravasculaire (IVUS) du SAHMRI, qui a effectué l'analyse indépendante et en aveugle des données de l'étude CHI SQUARE.

- Comité directeur exécutif de CARAT

Géré par le South Australian Health and Medical Research Institute (Institut de recherche médicale de l'Australie du Sud), en collaboration avec les organisations de recherche universitaires opérationnelles régionales. Le Comité directeur de CARAT, qui est impliqué dans le contrôle de l'étude et présidé par le Pr Stephen Nicholls, comprend les membres universitaires indépendants suivants :

- Pr Stephen Nissen (Cleveland Clinic, USA)
- Pr John Kastelein (Academic Medical Center, Amsterdam)
- Pr Kausik Ray (Professor of Public Health, Department of Primary Care and Public Health, Imperial College London, Londres, Royaume-Uni)
- Pr Gregory Schwartz (Professor of Medicine, University of Colorado, Denver, États-Unis)
- Pr Béla Merkely (Centre cardiaque et vasculaire, Université Semmelweis, Budapest, Hongrie)
- Pr Stephen Worthley (CVIU, Royal Adelaide Hospital, Adélaïde, Australie)

6.9.3.2. Maladies rares / Hypoalphalipoprotéinémie familiale primaire

- Pr Erik Stroes, MD PhD

Pr Stroes est professeur et président du département de médecine vasculaire à l'Amsterdam Medical Center (AMC), Université d'Amsterdam et préside actuellement la Société Néerlandaise de l'Athérosclérose. Il a publié plus de 195 Articles dans des publications revues par des pairs. Les recherches d'Erik Stroes mettent l'accent sur le rôle de la paroi des vaisseaux dans le développement de l'athérogenèse. Il a participé à de nombreuses études utilisant des marqueurs de substitution comme l'épaisseur de l'intima média et la technique IRM 3 Tesla. Récemment, il s'est concentré sur les troubles lipidiques concernant l'athérogenèse, parmi lesquels de nouvelles déficiences génétiques en HDL et des triglycérides contribuant aux maladies cardiovasculaires.

- Autres experts indépendants sur la FPHA
 - Dr Alan Remaley, National Heart, Lung, and Blood Institute, Washington, DC, États-Unis
 - Pr Daniel Rader, Université de Pennsylvanie, Philadelphie, Pennsylvanie, États-Unis
 - Pr Bryan Brewer, MedStar Institut, Washington, DC, États-Unis
 - Pr Samia Mora, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, États-Unis

7. ORGANIGRAMME

7.1. Organigramme juridique

La Société détient une filiale à 100 % aux Etats-Unis et ne détient aucune autre participation.

L'actionnariat de la Société est décrit au chapitre 21 du présent document de référence.

7.2. Sociétés du Groupe

Cerenis Therapeutics Inc., société située 900 Victors Way, Suite 180, Ann Arbor, MI 48108, USA

Téléphone : +1 (734) 769-1110

Fax : +1 (734) 769-1132

7.3. Flux financiers du Groupe

Cerenis Therapeutics Inc., une filiale détenue à 100 % par Cerenis Therapeutics Holding SA, conduit une activité de programmes de recherche et de développement pour Cerenis Therapeutics Holding SA ; Cerenis Therapeutics Inc. participe à la supervision de certains contrats conclus par Cerenis Therapeutics Holding SA. Cerenis Therapeutics Holding SA est l'unique partenaire commercial de Cerenis Therapeutics Inc.. Toutes les activités de Cerenis Inc. sont liées aux programmes de recherche et développement de Cerenis Therapeutics Holding SA.

Cerenis Inc. prend toutes ses directives de Cerenis Therapeutics Holding SA. Cerenis Therapeutics Holding SA accorde à Cerenis Therapeutics Inc. son soutien matériel et financier.

Cerenis Therapeutics Holding SA est l'unique propriétaire de tous les droits de propriété relatifs aux recherches effectuées par Cerenis Therapeutics Inc., quelle que soit leur forme. Ces droits naissent automatiquement dès que les résultats des recherches sont produits.

Toutes les dépenses et frais engendrés par Cerenis Inc. le sont dans le cadre du contrat de services conclu entre Cerenis Therapeutics Holding SA et Cerenis Therapeutics Inc.. Les dépenses correspondent aux frais réels et non à des frais budgétés. Les dépenses représentent les montants exacts dépensés par Cerenis Inc. dans la réalisation des services et ne sont pas être prédéterminés.

Périodiquement, pour aider Cerenis Therapeutics Inc. à gérer ses activités, Cerenis Therapeutics Holding SA verse une avance. Cette avance est basée sur une revue budgétaire et est considérée comme une avance sur les « Services Fees ». En contrepartie des services, Cerenis Therapeutics Holding SA paie à Cerenis Therapeutics Inc. une rémunération égale au montant des dépenses augmenté d'une marge de 5 % (« Services Fees »).

Cerenis Therapeutics Inc. soumet à Cerenis Therapeutics Holding SA des factures à la fin de chaque mois, avec toute documentation que pourrait raisonnablement demander Cerenis Therapeutics Holding SA sur l'évaluation des dépenses. Cerenis Therapeutics Inc. ne perçoit aucun autre revenu de ses activités. L'ERP utilisé par Cerenis Therapeutics Inc. est le même que celui utilisé par Cerenis Therapeutics SA, ce qui permet un strict contrôle des flux financiers engagés par la filiale.

Les sommes versées au titre de ce contrat au cours de l'exercice 2015 se sont élevées à 434.199 €.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1. Propriétés immobilières et équipements

8.1.1. Propriétés immobilières louées

Les locaux utilisés par la Société sont occupés :

- au 265 rue de la Découverte, bâtiment A, 31670 Labège, France (siège social) ;
- à Suite 180, MI 48108, Ann Arbor, Etats-Unis (bureaux de Cerenis Therapeutics Inc.) ;
- à 401 W. Morgan Road, MI 48408, Ann Arbor, Etats-Unis (espace de stockage de matériel de laboratoire).

En France, les locaux sont loués dans le cadre d'un bail commercial conclu avec un tiers n'ayant aucun lien avec la Société et ses dirigeants ; ils comprennent une surface de 710 m² au rez-de-chaussée du Bâtiment A et 30 emplacements de stationnement non couverts.

Ce bail a été conclu le 1er septembre 2011 pour une durée initiale de neuf années avec faculté de résiliation triennale. Par un avenant, signé le 11 juin 2015, la Société a renoncé à la demande de résiliation du bail à compter du 30 juin 2015, ainsi le bail poursuivra ses effets jusqu'au terme initialement convenu soit, le 14 décembre 2020.

Le loyer annuel s'établit à 83.475,96 euros HT.

Aux Etats-Unis, les locaux sont loués dans le cadre de baux conclus avec des tiers n'ayant aucun lien avec la Société et ses dirigeants ; ils comprennent une surface de respectivement environ 180 m² et environ 150 m².

Ces baux ont été conclus respectivement le 12 février 2014 et le 14 février 2014.

Les loyers annuels s'établissent à respectivement à 54.014 US dollars et 16.520 US dollars.

8.2. Questions environnementales

La nature des activités de la Société n'entraîne pas de risque significatif pour l'environnement.

Les données environnementales du rapport sur la Responsabilité Sociétale de l'Entreprise, sont présentées au chapitre 17.

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

9.1. Présentation générale

9.1.1. Présentation générale

Cerenis est une société de biotechnologies dont l'activité principale est la recherche et le développement de nouvelles thérapies HDL ("bon cholestérol") pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques.

Jusqu'à ce jour, la Société a été en phase de recherche et développement, et n'a donc réalisé aucun chiffre d'affaires.

La Société conduit ses activités à Toulouse (France) et à Ann Arbor (Etats Unis). Le siège social est basé à Toulouse.

Depuis sa création en 2005, la Société a été financée par :

- des augmentations de capital
- les remboursements reçus au titre du crédit impôt recherche
- des avances remboursables accordées par Bpifrance (ex-Oséo)
- des produits financiers issus des placements des comptes à terme.

Le présent chapitre est consacré à la présentation du résultat et de la situation financière de Cerenis pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015.

Ces éléments financiers sont issus des comptes consolidés du Groupe qui comprennent Cerenis Therapeutics Holding SA (société mère – France) et Cerenis Therapeutics Inc. (filiale détenue à 100% - Etats Unis).

Ces comptes consolidés couvrent une période de 12 mois, à la fois pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 et pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 et sont établis conformément aux normes IFRS, telles qu'approuvées par l'UE.

Le lecteur est invité à lire le présent Chapitre au regard de l'ensemble du présent document de référence.

Il est en particulier invité à prendre connaissance du descriptif de l'activité de la Société exposé au Chapitre 6.

De la même manière le lecteur est invité à prendre connaissance de la situation financière et des résultats de Cerenis pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015 avec les états financiers de Cerenis, les notes annexées aux états financiers présentés au Chapitre 20 du présent document de référence et tout autre information financière figurant dans le présent document.

9.1.2. Chiffre d'affaires et produits opérationnels

Au cours des deux exercices présentés, la Société a été en phase de recherche et développement, et n'a donc réalisé aucun chiffre d'affaires.

9.1.3. Recherche et développement – Sous-traitance

Les frais de recherche se sont élevés à 12 561 K€ au 31 décembre 2015.

Les frais de recherche comprennent principalement les éléments suivants :

- les frais de personnel incluant les coûts directs et indirects des salariés du Groupe en charge des travaux de recherche et de développement ;
- les dépenses de sous-traitance et de consultants. Ces frais comprennent les frais d'études, les frais de dépôts et de maintien des brevets et les honoraires des experts ;
- les amortissements des immobilisations utilisées dans le cadre des activités de recherche ;
- le crédit d'impôt recherche qui est présenté en diminution des frais de recherche.

9.1.4. Frais généraux et administratifs

Les frais généraux et administratifs se sont élevés à 2 913 K€ au 31 décembre 2015.

Les frais généraux et administratifs comprennent principalement les éléments suivants :

- les frais de personnel administratifs ;
- les honoraires d'avocats, d'audit et de conseils ;
- les frais de déplacements ;
- les frais de location des locaux du siège ainsi que ceux de la filiale américaine.

9.1.5. Charges et produits financiers :

Le résultat financier ressort déficitaire de 1 164 K€ au 31 décembre 2015.

Le résultat financier est essentiellement composé des éléments suivants :

- les produits financiers liés aux placements de trésorerie sur des comptes à terme ;
- les gains et les pertes de changes correspondant aux effets des changements de parités monétaires lors des règlements effectués en devises auprès de prestataires étrangers ;
- les charges et les produits financiers relatifs aux avances remboursables BPI-OSEO qui sont traitées conformément aux normes comptables internationales IAS 20 "Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique" et IAS 39 "Instruments financiers : comptabilisation et évaluation".

9.1.6. Principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité

Les principaux facteurs ayant eu une incidence sur l'exercice 2015 sont les suivants :

Etude clinique « CARAT »

Cerenis a annoncé le démarrage des activités de l'étude clinique de phase II (CARAT) dans le cadre de son introduction en bourse. Cette étude se déroule sur 292 patients dans 4 pays : Australie, Hongrie, Pays-Bas et Etats unis.

Le 8 septembre 2015, la Société a annoncé l'inclusion des premiers patients dans l'étude Clinique de phase II CARAT qui évalue l'efficacité de CER-001 dans la régression de la plaque d'athérome chez les patients post Syndrome Coronarien Aigu (SCA). Le critère de jugement principal («primary endpoint») de l'étude CARAT est le changement du pourcentage du volume d'athérome (PAV), comparé au placebo chez les patients ayant un PAV \geq 30%.

Etude clinique « LOCATION »

Cerenis a annoncé les résultats de l'étude clinique LOCATION qui démontre la fonctionnalité de CER-001. Cette étude a été menée au cours du premier semestre 2015.

Etude clinique « TANGO »

Une étude de Phase III (TANGO) pour l'indication de maladie orpheline FHPA destinée à évaluer l'effet de six mois de traitement chronique par CER-001 chez 30 patients atteints de déficience en HDL.

Le 10 décembre 2015, la Société a annoncé l'inclusion du premier patient dans l'étude clinique de phase III TANGO qui évalue la sécurité et l'efficacité de CER-001 dans la régression de la plaque d'athérome chez les patients atteints d'Hypoalphalipoprotéïnémie Familiale Primaire (FPHA). Le critère de jugement principal (« Primary endpoint») de l'étude TANGO est l'effet de 24 semaines de traitement avec CER-001 sur la paroi vasculaire de la carotide, comparé au placebo et mesuré par imagerie par résonance magnétique (IRM).

9.2. Comparaison des comptes des deux derniers exercices

9.2.1. Formation du résultat opérationnel et du résultat net

9.2.1.1. Chiffre d'affaires et produits opérationnels

Au cours des deux exercices présentés, la Société a été en phase de recherche et développement, et n'a donc réalisé aucun chiffre d'affaires.

9.2.1.2. Charges opérationnelles par fonction

Cerenis a choisi une présentation par fonction de son compte de résultat qui fournit une meilleure information financière.

Les charges opérationnelles comprennent les frais de recherche et les frais généraux et administratifs. La Société n'ayant pas d'activité commerciale, il n'y a pas de frais commerciaux.

Le montant total des frais de personnel et dotation aux amortissements et aux provisions qui sont ventilés entre les différentes fonctions s'élève à 3.639 K€ pour 2015 et 3.773 K€ pour 2014.

Les frais de recherche évoluent de la manière suivante entre le 31 décembre 2014 et le 31 décembre 2015 :

| | 31/12/2015 (K€) | 31/12/2014 (K€) |
|--|-----------------|-----------------|
| Frais de personnel | 1 734 | 1 911 |
| Paiements en actions | 192 | 228 |
| Sous traitance, consultants | 11 339 | 970 |
| Honoraires | 1 190 | 814 |
| Subvention OSEO-BPI | (117) | 0 |
| Frais de déplacements | 269 | 128 |
| Dotations aux amortissements et aux provisions | 50 | 224 |
| Crédit d'impôt recherche | (2 096) | (1 177) |
| TOTAL | 12 561 | 3 098 |

Les frais de recherche se sont élevés à 12 561 K€ au 31 décembre 2015 à comparer à 3 098 K€ au 31 décembre 2014.

Cette augmentation de 9 463 K€ est expliquée par :

- la hausse des dépenses de recherche et développement suite au lancement des études « CARAT », « TANGO » et « LOCATION » ;
- l'augmentation des frais de déplacements et des honoraires suite au développement des nouvelles études.

En revanche, les dotations aux amortissements et aux provisions diminuent de 174 K€. Cette baisse est principalement imputable à la comptabilisation, au 31 décembre 2014, d'une provision relative à des frais de justice et d'avocats sur un litige en cours.

Le crédit d'impôt recherche augmente de 919 K€ compte tenu de l'accroissement des frais de recherche comptabilisés au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Les frais généraux et administratifs évoluent de la manière suivante entre le 31 décembre 2014 et le 31 décembre 2015 :

| | 31/12/2015 (K€) | 31/12/2014 (K€) |
|--|-----------------|-----------------|
| Frais de personnel | 1 444 | 920 |
| Paiements en actions | 319 | 141 |
| Honoraires | 320 | 749 |
| Locations | 204 | 203 |
| Frais de déplacements | 253 | 221 |
| Dotations aux amortissements et aux provisions | (100) | 349 |
| Autres | 473 | 388 |
| TOTAL | 2 913 | 2 971 |

Les frais généraux et administratifs se sont élevés à 2 913 K€ au 31 décembre 2015 à comparer à 2 971 K€ au 31 décembre 2014.

Cette baisse de 58 K€ s'explique par :

- une diminution de 429 K€ des honoraires. Au 31 décembre 2014, le montant de 749 K€ d'honoraires était essentiellement imputable aux opérations d'ouverture de capital initiées par Cerenis ;
- l'évolution des dotations et reprises de provisions, dont le montant s'élevait à une dotation nette de 349 K€ au 31 décembre 2014 et qui ressort à une reprise nette de 100 K€ au 31 décembre 2015. Cette reprise a été constatée compte tenu des coûts d'avocats comptabilisés au cours de l'exercice ;
- la masse salariale augmente de 524 K€. Cette variation s'explique d'une part par une modification de la répartition du salaire du Directeur Général entre les frais de recherche et développement et les frais administratifs et d'autre part par un montant de bonus plus important au 31 décembre 2015, du fait du respect des critères définis par le conseil d'administration du 16 janvier 2015.

Le résultat opérationnel est passé d'une perte de 6 069 K€ au 31 décembre 2014 à une perte de 15 474 K€ au 31 décembre 2015, compte tenu de la hausse des charges de recherche et de développement au cours de l'exercice 2015.

9.2.1.3. Résultat financier

Le résultat financier ressort déficitaire de 1 164 K€ au 31 décembre 2015 à comparer à un déficit de 531 K€ au 31 décembre 2014.

Le résultat financier se décompose de la manière suivante :

| | 31/12/2015 (K€) | 31/12/2014 (K€) |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|
| Produits des dépôts | 408 | 236 |
| Gain de change | 697 | 146 |
| Autres | 153 | 272 |
| Total Produits Financiers | 1 258 | 654 |
| Pertes de change | 1 038 | 267 |
| Frais financiers sur avances | 1 217 | 918 |
| Autres | 167 | 0 |
| Total Charges Financières | 2 422 | 1 185 |
| RESULTAT FINANCIER | (1 164) | (531) |

Les produits financiers comptabilisés se composent principalement des éléments suivants :

- Produits financiers liés à la rémunération des comptes à terme et produits de placements. Ce produit financier ressortait à 236 K€ au 31 décembre 2014, il ressort à 408 K€ au 31 décembre 2015. Cette augmentation s'explique par la hausse de l'encours moyen de trésorerie suite à l'introduction en bourse du 30 mars 2015.
- Les gains de changes correspondent aux effets des changements de parités monétaires lors des règlements effectués en devises auprès de prestataires (Dollar américain, Dollar canadien, Livre anglaise, Yen japonais et Dollar australien).

- Les autres produits financiers concernent pour 2014, les produits sur avances remboursables BPI, qui résultent des accords de rééchelonnement intervenus en 2014 pour BPI 2012, et de la charge annuelle de désactualisation de ces avances.

| | Charge annuelle de désactualisation | Produit de rééchelonnement | Produits sur avances remboursables | exercice 2014 |
|----------|-------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|---------------|
| BPI 2012 | (176) | 442 | 266 | |

Au 31 décembre 2014, suite à l'accord de rééchelonnement conclu avec BPI, l'échéancier de remboursement de l'avance BPI 2012 a été revu afin de tenir compte d'un décalage de 2 ans. Compte tenu du rééchelonnement du plan de remboursement, le Groupe a constaté un produit financier de 442 K€ au 31 décembre 2014 résultant de l'actualisation des flux futurs ainsi décalés de deux ans.

Les autres produits financiers pour l'exercice 2015 concernent les bonis sur achats d'actions propres.

Les charges financières comprennent principalement :

- les pertes de change (se référer au paragraphe ci-dessus relatif aux « Gains de change ») et
- la charge d'intérêt annuelle sur avances remboursables BPI résultant de la désactualisation de l'avance BPI 2010 pour 1 074 K€ et de l'avance BPI 2012 pour 143 K€, soit un montant total de 1 217 K€ au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.
- les autres charges financières pour l'exercice 2015 concernent les malis sur achats d'actions propres.

9.2.1.4. Impôt sur les sociétés

Compte tenu des déficits constatés au cours des exercices présentés, le Groupe n'a pas comptabilisé de charge d'impôt sur les sociétés.

9.2.1.5. Résultat de base par action

Le résultat net s'élève respectivement à (16 638) K€ au 31 décembre 2015 et (6 563) K€ au 31 décembre 2014.

La perte par action émise (nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice) ressort respectivement à 0.50 € au 31 décembre 2014 et à 1.00 € au 31 décembre 2015.

9.2.2. Analyse du bilan

9.2.2.1. Actifs non courants

Les actifs non courants nets s'élèvent respectivement à 446 K€ au 31 décembre 2015 et 73 K€ au 31 décembre 2014.

Ils regroupent les actifs incorporels, corporels et financiers non courants.

Les actifs incorporels nets qui s'élèvent respectivement à 8 K€ au 31 décembre 2015 et 0 K€ au 31 décembre 2014 sont constitués des logiciels utilisés par Cerenis. Les frais de recherche engagés par la Société ne remplissant pas encore les critères d'activation prévus par IAS 38, ils ont été intégralement comptabilisés en charges.

Les actifs corporels se décomposent de la manière suivante :

| | 31/12/2015 (K€) | 31/12/2014 (K€) |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|
| Matériel de bureau | 9 | 15 |
| Matériel informatique | 29 | 33 |
| Matériel de laboratoire | 1 | 3 |
| Autres équipements | 130 | 10 |
| TOTAL | 169 | 61 |

Les Autres actifs non courants sont composés des dépôts relatifs à la location des bureaux du site de Labège, ainsi que d'un contrat de liquidité. Le Groupe a conclu un contrat de liquidité au cours de l'exercice 2015. Le compte courant dédié à ce contrat ressort à 257 K€ au 31 décembre 2015. Les actions propres achetées dans le cadre de ce contrat s'élèvent à 18 663 au 31 décembre 2015 et sont valorisées à 229 K€. Ces actions propres ont été imputées en réduction des capitaux propres.

9.2.2.2. Actifs courants

Les actifs courants nets s'élèvent respectivement à 45 661 K€ au 31 décembre 2015 et 10 764 K€ au 31 décembre 2014.

Ils regroupent les comptes bancaires et équivalents de trésorerie ainsi que les autres actifs courants.

Les disponibilités comprennent les comptes courants bancaires ainsi que des dépôts à court terme qui se répartissent de la manière suivante :

| | 31/12/2015 (K€) | 31/12/2014 (K€) |
|---------------------------|-----------------|-----------------|
| Compte courants bancaires | 2 505 | 1 184 |
| Dépôts à court terme | 40 446 | 6 659 |
| TOTAL | 42 951 | 7 843 |

L'évolution de la trésorerie sur la période est présentée en Partie 10.

Les autres actifs se décomposent de la manière suivante :

| | 31/12/2015 (K€) | 31/12/2014 (K€) |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|
| Créances fiscales | 178 | 432 |
| Créances sociales | 0 | 0 |
| Crédit d'impôt Recherche | 2 096 | 1 177 |
| Charges constatées d'avance | 436 | 1 312 |
| Autres | 0 | 0 |
| TOTAL | 2 710 | 2 921 |

Les créances fiscales correspondent à de la TVA (Taxe sur la Valeur Ajoutée) à récupérer auprès de l'administration fiscale.

Le crédit d'Impôt Recherche (CIR) est accordé aux entreprises par l'état français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Le CIR est déterminé sur la base d'une quote-part des frais de recherche et de développement engagés par Cerenis. Le remboursement du CIR 2014 est intervenu en mai 2015 pour un montant de 1 177 K€. Le remboursement du CIR 2015 d'un montant de 2 096 K€ devrait intervenir au cours de l'exercice 2016.

Les charges constatées d'avance concernent essentiellement des commandes de matières liées aux activités de recherche qui ont été facturées mais non encore livrées au 31 décembre 2015.

9.2.2.3. **Capitaux propres**

Au 31 décembre 2015 et au 31 décembre 2014, le montant des capitaux propres ressort respectivement à 33 198 K€ et 12 K€.

Les capitaux propres se composent des éléments suivants et ont été reconstitués suite à l'opération d'introduction en bourse :

- Capital social pour 890 K€ au 31 décembre 2015 et 658 K€ au 31 décembre 2014 ;
- Primes d'émission liées au capital, 166 032 K€ au 31 décembre 2015 et 116 784 K€ au 31 décembre 2014 ;
- Pertes cumulées et autres, des exercices 2005 à 2015, soit un montant de (133 833) K€ au 31 décembre 2015 ;
- Réserves de conversion relatives aux opérations avec la filiale américaine qui établit ses comptes annuels en Dollar Américain, soit un montant de 110 K€ (vs.47 K€ au 31 décembre 2014).

9.2.2.4. **Passifs non courants**

Au 31 décembre 2015 et au 31 décembre 2014, le montant des passifs non courants ressort respectivement à 7 120 K€ et 6 124 K€.

Ces passifs correspondent principalement aux :

- avances accordées par la BPI (Banque Publique d'Investissement) ;
- provisions pour litiges ;
- provisions pour engagements de retraite.

Les passifs non courants relatifs aux avances remboursables accordées par la BPI ressortent à 6 094 K€ au 31 décembre 2015 à comparer à 4 992 K€ au 31 décembre 2014. Cerenis a reçu trois avances remboursables au titre de ses activités de recherche.

L'avance «BPI « 2009 » - OSEO Innovation d'un montant de 2 500 K€ a été reçue en 2009 et 2010. Son remboursement s'est achevé au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

L'avance « BPI 2010 » - Projet ISI d'un montant de 6 384 K€ a été reçue au cours de l'exercice 2010. Au 31 décembre 2014, Cerenis a encaissé un montant de 4 602 K€. Le solde d'un montant de 1 782 K€ n'a pas encore été encaissé. Cette avance concerne le développement (CER-001) clinique d'une Phase IIb pour le traitement du syndrome coronarien aigu et le développement (CER-001) d'un médicament visant à traiter des maladies rares.

L'avance « BPI 2012 » - OSEO Innovation d'un montant de 1 500 K€ a été reçue en 2012. Au 31 décembre 2014, Cerenis a encaissé un montant de 500 K€. Le solde sera versé au moment de la notification de la finalisation du programme.

Cette aide de la part de la BPI concerne le développement pré clinique d'un nouveau candidat médicament (CER-209), dans le cadre de la thérapie HDL ainsi que l'étude de Phase 1 clinique.

Les provisions sont détaillées de la manière suivante :

| | 31/12/2015 (K€) | 31/12/2014 (K€) |
|-------------------------|-----------------|-----------------|
| Engagements de retraite | 94 | 94 |
| Autres | 931 | 1 037 |
| TOTAL | 1 025 | 1 131 |

La provision pour engagements de retraite a été comptabilisée en conformité avec la norme IAS 19.

Les reprises nettes de provisions s'élèvent à 106 K€ au titre de l'exercice 2015. Cette reprise de provision a été utilisée au cours de l'exercice.

Au 31 décembre 2015, le management de la Société a procédé à une estimation des risques encourus concernant les litiges avec des tiers et un ancien salarié et les a provisionnés. Cerenis a provisionné le risque correspondant à une action en justice.

9.2.2.5. Passifs courants

Au 31 décembre 2015 et au 31 décembre 2014, le montant des passifs courants ressort respectivement à 5 790 K€ et 4 701 K€.

Ce poste du bilan regroupe principalement les dettes d'exploitation comme suit :

- dettes fournisseurs 5 071 K€ au 31 décembre 2015 (4 269 K€ au 31 décembre 2014) ;
- dettes fiscales et sociales : 719 K€ au 31 décembre 2015 (432 K€ au 31 décembre 2014).

Le délai de règlement des dettes fournisseurs est de 30 jours fin de décade. Au 31 décembre 2015, les dettes fournisseurs sont soit non échues soit au delà de 30 jours du fait du litige décrit au paragraphe 20.7 du présent document de référence.

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

Le lecteur est invité à se reporter également aux notes III-G et III-H en annexe des comptes consolidés établis selon les normes IFRS figurant au paragraphe 20.1 « Comptes IFRS établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 ».

10.1. Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement.

10.1.1. Financement par le capital

Préalablement à son introduction en bourse en date du 30 mars 2015, la Société avait réalisé trois levées de fonds.

En juillet 2005, la Société a réalisé une première levée de fonds d'un montant de 25 M€.

Celle-ci fut suivie d'une deuxième levée de fonds en novembre 2006 pour un montant de 42 M€. Cette deuxième augmentation de capital a été divisée en trois tranches :

- 14 M€ en novembre 2006 ;
- 14 M€ en décembre 2007 ;
- 14 M€ en décembre 2008.

Enfin, une troisième augmentation de capital a été réalisée entre juillet 2010 et décembre 2011 pour un montant total de 50 M€. Cette troisième augmentation de capital a été divisée en deux tranches :

- 25 M€ en juillet et octobre 2010 ;
- 24,5 M€ en décembre 2011.

En date du 30 mars 2015, le Groupe a réalisé son introduction en bourse sur le compartiment B du marché réglementé d'Euronext à Paris (« Euronext Paris »), en levant 53,4 M€ par voie d'augmentation de capital.

Au total, le nombre d'actions émises s'est établi à 4 207 316, permettant la réalisation d'une augmentation de capital de 53,4 M€, sur lequel a été imputé un montant de 4.0 M€ de frais d'augmentation de capital, correspondants aux coûts générés par l'introduction en bourse.

10.1.2. Financement par emprunts et autorisation de découvert

La Société n'a pas eu recours à l'emprunt.

10.1.3. Financement par avances remboursables et subventions

Il convient de se référer au paragraphe 9.2.2.4 « Passifs non courants ». La Société a bénéficié de trois avances remboursables de la part de la Bpifrance (ex-Oséo). Ces avances sont détaillées aux notes II-Q et III-M en annexe des comptes consolidés établis selon les normes IFRS figurant au paragraphe 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015 ».

| (milliers d'euros) | Date opération | Avances remboursables octroyées | Dates | Remboursements effectués | Avances remboursables à percevoir |
|--|----------------|--|--|--|-----------------------------------|
| BPI 2009 - OSEO Innovation Signature Etape clé Achèvement des travaux | 2008 | 2 500 1 000 1 000 500 | mars 2009 juillet 2009 juin 2010 | -2 500 Montants versés en 2011 : 750 Montants versés en 2012 : 1 600 Montants versés en 2013 : 750 | 0 |
| BPI 2010 - Projet ISI Signature Etape clé n°1 Etape clé n°2 Etape clé n°3 | 2010 | 6 384 553 4 050 823 958 | août 2010 mai 2012 | | 1 781 823 958 |
| BPI 2012 - OSEO Innovation Signature Etape clé Achèvement des travaux | 2012 | 1 500 500 750 250 | mars 2012 | | 1 000 750 250 |
| TOTAL | | 10 384 | | -2 500 | 2 781 |

10.1.4. Financement par le crédit d'impôt recherche

La Société n'ayant pas inscrit à l'actif du bilan ses dépenses de recherche, le CIR est intégralement comptabilisé dans le compte de résultat, en déduction des frais de recherche.

Le remboursement du crédit d'impôt recherche 2014 est intervenu en mai 2015 pour un montant de 1 177 K€.

Le remboursement du crédit d'impôt recherche 2015 devrait intervenir au cours de l'exercice 2016 pour un montant de 2 096 K€.

10.1.5. Engagements hors bilan

Les engagements hors bilan sont décrits dans la Note IV-C de l'annexe aux comptes consolidés qui figurent au chapitre 20.1 du présent document de référence.

La Société a signé un contrat de location pour les locaux de son siège social. Le montant des loyers futurs s'élève à 350 K€ au 31 décembre 2015.

10.2. Flux de trésorerie

| <i>(milliers d'euros)</i> | 31 Décembre 2015 | 31 décembre 2014 |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Résultat Net consolidé de la période | (16 638) | (6 563) |
| Dotations Nettes aux amortissements | 56 | 88 |
| Dotations Nettes aux provisions | (106) | 495 |
| Reprise au résultat de la subvention BPI | (117) | 0 |
| Paieement en actions (IFRS 2) | 511 | 369 |
| Mise à la juste valeur | 1 217 | 652 |
| Variation du BFR | 1 230 | 1 619 |
| Autres variations | 135 | 37 |
| Flux de Trésorerie lié à des activités opérationnelles | (13 711) | (3 303) |
| Cession d'immobilisations corporelles | 0 | 4 |
| Cession d'immobilisations incorporelles | 0 | 0 |
| Acquisitions d'immobilisations Corporelles | (161) | (3) |
| Acquisition d'immobilisations Incorporelles | (10) | 0 |
| Flux de trésorerie lié à des activités d'investissement | (171) | 1 |
| Augmentation de capital | 49 478 | 0 |
| Encaissement de nouveaux emprunts | 0 | 0 |
| Rachat d'actions (contrat de liquidité) | (485) | 0 |
| Remboursement d'emprunts | 0 | 0 |
| Encaissement des avances BPI | 0 | 0 |
| Remboursement des avances BPI | 0 | 0 |
| Flux de Trésorerie lié à des activités de financement | 48 993 | 0 |
| Variation de Trésorerie Nette | 35 111 | (3 302) |
| Effet de change | (2) | 4 |
| Trésorerie à l'ouverture | 7 843 | 11 141 |
| Trésorerie à la clôture | 42 951 | 7 843 |

La présentation du tableau de flux de trésorerie conduit à classer les flux de trésorerie en trois catégories :

- flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles ;
- flux de trésorerie lié aux activités d'investissements ;
- flux de trésorerie lié aux activités de financement.

10.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2015 et 31 décembre 2014 s'est élevée respectivement à 13 711 K€ et à 3 303 K€.

Cette augmentation s'explique principalement par la hausse de l'activité sur 2015 du fait du lancement des études « CARAT », « TANGO » et « LOCATION ».

10.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les exercices clos les 31 décembre 2015 et 31 décembre 2014 s'est élevée respectivement à 171 K€ et (1) K€.

Les acquisitions ayant eu lieu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015 correspondent à du matériel de transport pour 171 K€.

10.2.3. Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014, la consommation de trésorerie au titre des activités de financement est nulle.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, l'apport de trésorerie relatif aux activités de financement ressort à 48 993 K€. Ce montant se répartit de la manière suivante :

- Augmentation de capital : 49 478 K€ ;
- Contrat de liquidité et rachat d'actions propres : (485) K€.

10.3. Conditions d'emprunt et structure de financement

Depuis sa création, le groupe a assuré sa croissance essentiellement par recours à des augmentations de capital successives et dans une moindre mesure par le remboursement du crédit d'impôt recherche et par l'encaissement d'avances remboursables.

De ce fait, le Groupe ne dispose pas de ressources de type bancaire.

10.4. Restrictions éventuelles à l'utilisation des capitaux

Néant.

10.5. Sources de financement attendues pour les investissements futurs

Au 31 décembre 2015, le montant net de la trésorerie du Groupe s'établissait à 42 951 K€ pour une consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles de 13 711 K€ sur l'année 2015.

La totalité de la trésorerie de la Société est mobilisable (dépôts à terme et comptes bancaires courants).

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE

11.1. POLITIQUE D'INNOVATION

La Société développe des produits, des procédés ou des méthodes destinés à présenter un caractère innovant et à intégrer des solutions techniques offrant des résultats uniques afin de lui permettre de bénéficier d'un avantage concurrentiel. Valorisant sa propre propriété intellectuelle concédée sous licence par Nippon Chemiphar et par l'Institut de Cardiologie d'Ottawa (suite à la cession des actifs détenus par ImaSight), la Société a défini, depuis de nombreuses années, une stratégie dont l'objectif est la découverte, le développement et la commercialisation d'une lipoprotéine de haute densité (HDL), visant à promouvoir des thérapies pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques, notamment des maladies exacerbées par la présence de plaques d'athérome.

Les maladies cardiovasculaires (MCV) étant la principale cause de mortalité dans le monde, les technologies permettant d'augmenter le HDL pourraient apporter des solutions dans les domaines de la médecine préventive, de la médecine thérapeutique et de la recherche. Il s'agirait, par exemple, d'améliorer les soins de santé en développant de nouveaux médicaments plus efficaces pour augmenter le HDL et en élargissant notre compréhension de la pathogénèse et du traitement des MCV. Ces nouvelles approches pourraient contribuer à la mise en place de pratiques médicales susceptibles d'augmenter significativement la qualité et l'espérance de vie des personnes atteintes de troubles cardiovasculaires.

Le Chapitre 22 du présent document de référence traite des conventions de partenariat signées avec des tiers dans le champ d'application des projets de R&D.

11.2. PROTECTION DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE

Le tableau ci-dessous synthétise les familles de brevets sur lesquelles la Société détient des droits, détaillés aux paragraphes 11.2.1 et suivants.

| Familles de brevets | Nom | Produit concerné | Propriété des brevets |
|---------------------|--|------------------|--|
| Famille 1 | Complexes lipoprotéiques chargés et leurs utilisations | CER-001 | Cerenis Therapeutics |
| Famille 2 | Complexes lipoprotéiques ainsi que leur fabrication et les utilisations possibles | CER-001 | Cerenis Therapeutics |
| Famille 4 | Compositions de phospholipide chargé et méthodes d'utilisation | CER-001 | Sous licence exclusive concédée à Cerenis Therapeutics par ImaSight sur un brevet de concédé en licence par l'Institut de Cardiologie d'Ottawa |
| Famille 5 | Méthodes de production de sphingomyéline synthétique | CER-001 | Cerenis Therapeutics Holding S.A. |
| Famille 7 | Agonistes du récepteur P2Y13 et leurs utilisations | CER-209 | Cerenis Therapeutics Holding S.A. |
| Famille 6 | Mimétiques de HDL basé sur des analogues peptidiques de l'ApoA-1 et leurs utilisations | CER-522 | Cerenis Therapeutics Holding S.A. |
| Famille 8 | Agonistes du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosome (PPAR) | CER-002 | Licence exclusive concédée à Cerenis Therapeutics par Nippon Chemiphar Co., Ltd. pour l'Europe et l'Amérique du Nord |
| Famille 3 | Marqueurs de thérapie HDL | Aucun à ce jour | Cerenis Therapeutics |

| Familles de brevets | Nom | Produit concerné | Propriété des brevets |
|---------------------|--|------------------|---|
| Famille 9 | Procédés de préparation de particules HDL synthétiques qui contiennent des médicaments hydrophobes et les particules ainsi préparées | Aucun à ce jour | Sous licence exclusive concédée à Cerenis Therapeutics par ImaSight sur un brevet concédé en licence par l'Institut de Cardiologie d'Ottawa |
| Famille 10 | Utilisation de complexes de lipoprotéines comme transporteur de médicament pour délivrance oculaire | Aucun à ce jour | Cerenis Therapeutics |

11.2.1. Résumé des familles de brevets par produit

CER-001

La Société détient des droits de propriété ou de licence sur cinq familles de brevets relatives au CER-001, une particule de lipoprotéine de haute densité (HDL) pré-bêta, basée sur l'apolipoprotéine A-I humaine recombinante avec une charge négative qui simule les propriétés biologiques des particules naturelles de HDL pré-bêta en mobilisant le cholestérol et en favorisant, en toute sécurité, le transport inverse des lipides (TIL), la voie naturelle du corps pour le métabolisme et l'élimination du cholestérol. Le CER-001 est en cours d'investigation clinique pour le traitement du syndrome coronarien aigu (SCA) et de deux maladies rares : l'Hypoalphalipoprotéïnémie Familiale Primaire (FPHA) et l'Hypercholestérolémie Familiale (FH).

Le CER-001 est un composé d'un mélange d'un lipide, la sphingomyéline (Sph), d'un phospholipide neutre et du dipalmitoyl phosphatidylglycerol (DPPG), un phospholipide chargé négativement, complexé avec de l'apolipoprotéine A-I humaine recombinante (apoA-I). De tels complexes de lipoprotéine et leur utilisation pour le traitement des dyslipidémies sont l'objet de la Famille 1, détenue en pleine propriété par la Société.

La Société détient également en pleine propriété la Famille 2, axée sur plusieurs inventions concernant le CER-001, notamment les méthodes de fabrication du CER-001, la Famille 3 axée sur des tests de diagnostics compagnons et la sélection de doses qui optimisent les effets thérapeutiques, et la Famille 5 axée sur les molécules synthétiques de Sph susceptibles d'être intégrées dans les complexes de CER-001 et leurs méthodes de fabrication.

La Société détient des droits sur la Famille 4 concernant l'utilisation de phospholipides chargés négativement pour le traitement des dyslipidémies, par l'intermédiaire d'une licence de l'Institut de Cardiologie d'Ottawa.

CER-209 Agonistes du P2Y13

La Famille 7 concerne les agonistes qui activent le récepteur P2Y13 et favorisent le transport inverse du cholestérol (RCT), entraînant le métabolisme et l'élimination du cholestérol. Ces agonistes du récepteur P2Y13 sont couverts par la Famille 7 ci-après. Cette famille est la pleine propriété de la Société.

CER-522

Le CER-522 est un mimétique du HDL basé sur un peptide analogue de l'apoA-1. Les mimétiques du HDL font actuellement l'objet d'évaluations pour le traitement ou la prévention des dyslipidémies, des maladies cardiovasculaires, des dysfonctionnements endothéliaux, des troubles macrovasculaires

ou microvasculaires. Le CER-522 est prêt à entrer dans la Phase 1 de développement clinique pour le traitement de la sténose valvulaire aortique (SVA). Les mimétiques du HDL sont couverts par la Famille 6 ci-après, qui est la pleine propriété de la Société.

CER-002 (agonistes du PPAR)

En 2005, la Société a concédé des brevets et des demandes de brevet sous licence exclusive, axés sur la technologie de l'agoniste du récepteur activé par les proliférateurs de peroxydase (PPAR) de Nippon Chemiphar Co., Ltd. qui est le propriétaire des brevets et des demandes de brevet. Le composant principal couvert par ces brevets et demandes de brevet est le CER-002 dont la Phase I d'essais cliniques s'est achevée. Cette famille est classée Famille 8 comme indiqué ci-après.

La Famille 9 est une autre famille de brevets concédés sous licence par l'Institut de Cardiologie d'Ottawa. Elle concerne un procédé d'incorporation de médicaments hydrophobes dans des particules de HDL synthétique et les produits résultants. La Société envisage d'utiliser cette technologie comme une plateforme pour les développements de produits à venir.

11.2.2. Brevets et demandes de brevet

Le succès commercial de la Société dépendra, dans une large mesure, de sa capacité à protéger sa technologie, en particulier, par l'obtention et le maintien de brevets en France et dans le monde. Depuis sa création en 2005, la Société a mis en œuvre une stratégie dont l'objet est la réalisation, la protection et l'acquisition de nouvelles inventions ainsi que la protection de ses produits et procédés par le dépôt et l'instruction de demandes de brevet, l'acquisition de technologies sous licences exclusives de tiers, et le maintien des brevets délivrés.

Depuis 2005, la Société a mis en place des programmes de recherche afin de promouvoir l'utilisation de la technologie des mimétiques du HDL, qu'elle a inventée et développée, ainsi que des droits qui lui sont concédés sous licence par l'Institut de Cardiologie d'Ottawa, des agonistes du récepteur P2Y13 de la Société, et de la technologie de l'agoniste du récepteur activé par les proliférateurs de peroxydase (PPAR) qui lui est concédée sous licence exclusive depuis 2005 par Nippon Chemiphar pour le traitement de la dyslipidémie avec un faible taux de HDL.

L'objectif de ces programmes est la mise au point de thérapies innovantes et améliorées qui ont pour ambition de constituer des avancées majeures dans le traitement et la prévention des maladies cardiovasculaires et métaboliques.

De plus, la Société a élaboré une stratégie afin que ses innovations soient protégées aux États-Unis et en Europe ainsi que sur d'autres marchés significatifs, comme l'Inde et la Chine.

Famille 1 : la formulation du CER-001 et son utilisation

La Famille 1 est basée sur la découverte selon laquelle une petite quantité de phospholipide chargé dans un complexe lipoprotéique (dans le cas du CER-001, 3 % en poids du phospholipide total) est suffisante, voire optimale pour augmenter l'efficacité du complexe dans la mobilisation du cholestérol. Cette famille inclut les revendications liées aux complexes lipoprotéiques comprenant le Sph, le phospholipide primaire dans le CER-001, et une faible quantité de phospholipide chargé négativement comme le DPPG, le phospholipide chargé négativement dans le CER-001, les compositions pharmaceutiques contenant ces complexes et leur utilisation pour le traitement du syndrome coronaire aigu et les dyslipidémies comme l'hypercholestérolémie.

La Famille 1 est détenue en pleine propriété par la Société.

| FAMILLE 1 | | |
|---|-------------------------|---|
| Titre : Complexes Lipoprotéiques Chargés et leurs utilisations | | |
| Demande prioritaire : 60/665,180 | | |
| Demande PCT No. : PCT/IB2006/000635 | | |
| Date de dépôt PCT : 23 mars 2006 | | |
| Date d'expiration prévue du brevet : 23 mars 2026 | | |
| Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA | | |
| Concessionnaire de la licenc : Non applicable | | |
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Australie | 2006226045 | Délivré |
| Australie | 2012202223 | Délivré |
| Brésil | PI 0607728-5 | En cours d'examen |
| Canada | 2,602,024 | Délivré |
| Chine | 200680015137.8 | Délivré |
| Chine | 201210518647.4 | En cours d'examen |
| Convention sur le Brevet Européen | 06727346.6 | Délivré Validé en Autriche, Belgique, Bulgarie, ⁸⁹ Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Monaco, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Espagne, Suède, Slovaquie, Slovénie, Suisse, Turquie, ⁹⁰ Royaume-Uni |
| Convention sur le Brevet Européen | 10010660.8 | Délivré Validé en Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Monaco, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Espagne, Suède, Slovaquie, Slovénie, Suisse, Turquie, Royaume-Uni |
| Hong Kong | 08111912.4 | Délivré |
| Hong Kong | 11109046.2 | Délivré |
| Israël | 186169 | Délivré |
| Israël | 219721 | En cours d'examen |
| Inde | 1721/MUMNP/2007 | Délivré |
| Japon | 2008-502504 | Délivré |
| Japon | 2012-63853 | Délivré |
| Corée | 10-2007-7024377 | Délivré |
| Corée | 10-2014-7015584 | En cours d'examen |
| Mexique | MX/A/2007/011851 | Délivré |
| Mexique | MX/A/2012/000082 | Délivré |
| Nouvelle Zélande | 562346 | Délivré |
| Nouvelle Zélande | 582888 | Délivré |
| Etats-Unis | 11/388,135 | Délivré |
| Etats-Unis | 13/463,582 | Délivré |
| Etats-Unis | 14/085,685 | En cours d'examen |

Famille 2 : Méthodes de fabrication des particules de HDL reconstituées et populations résultantes très homogènes de particules de HDL reconstituées

La Famille 2 porte sur plusieurs technologies issues du développement d'un procédé de fabrication commercial du CER-001. La première technologie concerne l'utilisation du cyclage thermique des composants lipidiques et protéiques d'un complexe lipoprotéique jusqu'à ce qu'une population de complexes homogènes soit produite. Ce procédé permet d'obtenir par reproduction des complexes

⁸⁹ Selon les données de l'Office Européen des Brevets, la partie Bulgare de ce brevet européen aurait expiré en raison du non paiement des annuités.

⁹⁰ Selon les données de l'Office Européen des Brevets, la partie Turque de ce brevet européen aurait expiré en raison du non paiement des annuités.

extrêmement homogènes, exempts des impuretés propres à d'autres conditions de fabrication où les protéines et les lipides sont soumis à des produits chimiques ou à des conditions physiques difficiles. De plus, la Famille 2 couvre les complexes extrêmement homogènes qui sont activés par le procédé de cyclage thermique. Elle concerne également les complexes lipoprotéiques dont le rapport protéine/phospholipide est de 1:2.7 (pondéré selon le poids), cette caractéristique ayant été identifiée comme optimale lors du développement du CER-001 pour la complexation des composants lipidiques et protéiques.

La Famille 2 est détenue en pleine propriété par la Société.

| FAMILLE 2 | | |
|--|-------------------------|-------------------|
| Titre : Complexes Lipoprotéiques ainsi que leur fabrication et les utilisations possibles | | |
| Demandes prioritaires : 61/440,371; 61/452,630; and 61/487,263 | | |
| Demande PCT No.: PCT/US12/24020 | | |
| Date de dépôt PCT : 06 février 2012 | | |
| Date d'expiration prévue du brevet : 06 février 2032 | | |
| Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA | | |
| Concessionnaire de la licence : Non applicable | | |
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Australie | 2012214672 | En cours d'examen |
| Australie | 2015271986 | En cours d'examen |
| Brésil | BR1120130200286 | En cours d'examen |
| Canada | 2,826,158 | En cours d'examen |
| Chine | 201280015257.3 | En cours d'examen |
| Chine | 201510717344.9 | En cours d'examen |
| Chine | 201510711086.3 | En cours d'examen |
| Convention sur le brevet européen | 12703947.7 | En cours d'examen |
| Convention sur le brevet européen | 14150349.0 | En cours d'examen |
| Hong Kong | 14105669.3 | En cours d'examen |
| Hong Kong | 14112302.2 | En cours d'examen |
| Indonésie | W00201304046 | En cours d'examen |
| Israël | 227634 | En cours d'examen |
| Inde | 7828/DELNP/2013 | En cours d'examen |
| Japon | 2013-552722 | En cours d'examen |
| Corée | 10-2013-7023430 | En cours d'examen |
| Mexique | MX/A/2013/009083 | En cours d'examen |
| Nouvelle Zélande | 613524 | Délivré |
| Philippines | 1-2013-501644 | En cours d'examen |
| Fédération de Russie | 2013139066 | En cours d'examen |
| Singapour | 201306051-2 | En cours d'examen |
| Afrique du Sud | 2013/05628 | Délivré |
| Taiwan | 101103979 | En cours d'examen |
| Etats-Unis | 14/103,686 | Délivré |
| Etats-Unis | 14/334,519 | En cours d'examen |
| Etats-Unis | 14/884,115 | En cours d'examen |

Famille 3 : Diagnostics compagnons et dosage du CER-001

La Famille 3 décrit et revendique les tests de diagnostics compagnons et l'optimisation des dosages pour la thérapie du CER-001. La première demande provisoire américaine de la Famille 3 a été déposée en 2014 et a servi de document prioritaire aux Etats Unis et pour les demandes PCT (Patent Cooperation Treaty) en 2015. Les demandes sont basées sur la découverte d'une courbe de la relation dose-effet en forme de U pour la thérapie du CER-001 et le mécanisme d'action associé. Il a été notamment établi que le CER-001 inhibait l'expression des transporteurs d'efflux du cholestérol (comme l'ABCA1 et l'ABCG1) et modulait aussi l'expression d'autres marqueurs. Fondée sur cette découverte, les demandes de brevet de la Famille 3 décrivent et revendiquent les tests de

diagnostics compagnons et les tests de dosage du CER-001 et d'autres produits thérapeutiques HDL qui opèrent selon ce mécanisme d'action.

La Famille 3 est détenue en pleine propriété par la Société.

| | | |
|--|-------------------------|-------------------|
| FAMILLE 3 Titre : Marqueurs de thérapie HDL Demande prioritaire : 61/988,095 Demande PCT No. : PCT/IB15/000854 Date de dépôt PCT : 30 avril 2015 Date d'expiration prévue du brevet : 30 avril 2035 Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA Concessionnaire de la licence : Non applicable | | |
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Etats-Unis | 14/700,351 | En cours d'examen |

Famille 4 : Traitement des Dyslipidémies

La Famille 4 décrit en général l'utilisation des phospholipides chargés négativement pour le traitement d'une grande diversité de conditions. Les revendications du brevet américain N° 7 390 783, qui est le plus pertinent dans cette famille pour le CER-001, et qui est issue de la demande américaine n° 10/956,065, concernent l'utilisation de phospholipides chargés négativement (tels que le composant DPPG du CER-001), pour le traitement des dyslipidémies comme l'hypercholestérolémie.

La Famille 4 a été concédée sous licence à Cerenis par l'Institut de Cardiologie d'Ottawa. Le contrat conclu entre cet institut et Liponex qui a été cédé à Cerenis, est décrit en aux paragraphes 22.3 et 22.4 du document de référence.

| | | |
|--|-------------------------|---|
| FAMILLE 4 Titre : Composition de phospholipides chargé et méthodes d'utilisation Demande prioritaire : 61/988,095 Demande PCT No. : PCT/CA2001/001102 Date de dépôt PCT : 31 juillet 2001 Dates d'expiration prévues du brevet : 31 juillet 2021 et 07 juin 2022 Propriétaire : Ottawa Heart Institute Concessionnaire de la licence: Cerenis Therapeutics Holding SA | | |
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Etats-Unis | 10/148,391 | Délivré (date d'expiration prévue le 31 juillet 2021) |
| Etats-Unis | 10/956,065 | Délivré (date d'expiration prévue le 7 juin 2022) |

Famille 5 : Méthodes de synthèse/production de sphingomyéline synthétique

La Famille 5 concerne les sphingomyélines synthétiques qui forment des complexes avec l'apoA-I et les analogues du peptide pour produire des mimétiques du HDL ainsi que les méthodes de synthèse.

La Famille 5 est détenue en pleine propriété par la Société.

| | | |
|---|-------------------------|-------------------|
| FAMILLE 5 Titre : Méthodes de synthèse de sphingomyéline et Dihydrosphingomyéline Demande prioritaire : 61/801,641 Demande PCT No. : PCT/IB2014/000494 Date de dépôt PCT : 14 mars 2014 Date d'expiration prévue du brevet : 15 mars 2033 ou 14 mars 2034 Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA Concessionnaire de la licence : Aucun | | |
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Australie | 2014229638 | En cours d'examen |
| Bresil | 1120150235581 | En cours d'examen |

| FAMILLE 5 Titre : Méthodes de synthèse de sphingomyéline et Dihydrosphingomyéline Demande prioritaire : 61/801,641 Demande PCT No. : PCT/IB2014/000494 Date de dépôt PCT : 14 mars 2014 Date d'expiration prévue du brevet : 15 mars 2033 ou 14 mars 2034 Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA Concessionnaire de la licence : Aucun | | |
|---|-------------------------|-------------------|
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Canada | 2900902 | En cours d'examen |
| Chine | 201480015700.6 | En cours d'examen |
| Convention sur le Brevet Européen | 14729036.5 | En cours d'examen |
| Hong Kong | 16100549.8 | En cours d'examen |
| Inde | 7059/DELNP/2015 | En cours d'examen |
| Indonésie | P-00201505039 | En cours d'examen |
| Japon | 2015-562366 | En cours d'examen |
| Mexique | MX/a/2015/012877 | En cours d'examen |
| Nouvelle Zeland | 710696 | En cours d'examen |
| Philippines | 1-2015-501835 | En cours d'examen |
| République de Corée | 10-2015-7025911 | En cours d'examen |
| Singapour | 11201506456V | En cours d'examen |
| Afrique du Sud | 2015/05860 | En cours d'examen |
| Etats-Unis | 13/844,379 | En cours d'examen |
| Etats-Unis | 14/693,250 | En cours d'examen |

Famille 6 : Peptide mimétique du HDL incluant le CER-522

La Famille 6 concerne les mimétiques du HDL basés sur des analogues peptidique de l'apoA-I, incluant le CER-522, et l'utilisation de ces mimétiques du HDL pour le traitement et la prévention de la dyslipidémie, une maladie cardiovasculaire, un dysfonctionnement endothélial, un trouble macrovasculaire ou un trouble microvasculaire.

La Famille 6 englobe les brevets délivrés et les demandes de brevet en cours d'examen dans 18 territoires (y compris l'Europe, où la validation pourrait couvrir plusieurs pays).

La Famille 6 est détenue en pleine propriété par la Société.

| FAMILLE 6 Titre : Mimétiques de l'Apolipoprotéine A-I Demande prioritaire : 61/152,960 Demande PCT No. : PCT/US2010/024096 Date de dépôt PCT : 12 février 2010 Date d'expiration prévue du brevet : 12 février 2030 ou 29 novembre 2030 Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA Concessionnaire de la licence : Aucun | | |
|---|-------------------------|-------------------|
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Australie | 2010213568 | Délivré |
| Australie | 2014268255 | En cours d'examen |
| Brésil | PI1008251-4 | En cours d'examen |
| Canada | 2,752,182 | En cours d'examen |
| Chine | 201080016764.X | Délivré |
| Chine | 201410745103.0 | En cours d'examen |

| FAMILLE 6 Titre : Mimétiques de l'Apolipoprotéine A-I Demande prioritaire : 61/152,960 Demande PCT No. : PCT/US2010/024096 Date de dépôt PCT : 12 février 2010 Date d'expiration prévue du brevet : 12 février 2030 ou 29 novembre 2030 Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA Concessionnaire de la licence : Aucun | | |
|---|-------------------------|--|
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Convention sur le brevet européen | 10741801.4 | Délivré Validé en Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Ancienne République yougoslave de Macédoine, Malte, Monaco, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Saint Marin, Slovaquie, Slovénie, Espagne, Suède, Suisse, Turquie, Royaume-Uni |
| Convention sur le brevet européen | 15157397.9 | En cours d'examen |
| Hong Kong | 12106075.1 | Délivré |
| Hong Kong | 15110156.2 | En cours d'examen |
| Inde | 6109/DELNP/2011 | En cours d'examen |
| Indonésie | W00201102881 | En cours d'examen |
| Indonésie | P00201404162 | En cours d'examen |
| Israël | 214576 | En cours d'examen |
| Israël | 240357 | En cours d'examen |
| Japon | 2011-550271 | Délivré |
| Japon | 2015-058887 | En cours d'examen |
| Mexique | MX/a/2011/008599 | Délivré |
| Mexique | MX/a/2014/006888 | En cours d'examen |
| Nouvelle Zélande | 594516 | Délivré |
| Philippines | 1-2011-501638 | En cours d'examen |
| République de Corée | 10-2011-7021736 | En cours d'examen |
| Russie | 2011138011 | Délivré |
| Russie | 2014134333 | En cours d'examen |
| Singapour | 2011057569 | Délivré |
| Afrique du Sud | 2011/05997 | Délivré |
| Etats-Unis | 12/705,094 | Délivré |
| Etats-Unis | 13/766,561 | Délivré |
| Etats-Unis | 14/614,771 | En cours d'examen |

Famille 7 : Agonistes du récepteur P2Y13 (CER-209)

La Famille 7 concerne les agonistes du récepteur P2Y13 et leur utilisation pour le traitement ou la prévention d'un désordre dans le métabolisme des lipoprotéines, d'un désordre dans le métabolisme du glucose, d'un trouble cardiovasculaire ou d'un trouble vasculaire associé, d'un désordre impliquant une modulation anormale de la protéine C réactive ou d'un trouble associé, du vieillissement, de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson, d'une pancréatite ou d'une production anormale de bile.

La Famille 7 est détenue en pleine propriété par la Société.

FAMILLE 7**Titre : Composés, compositions et méthodes utiles pour la mobilisation du cholestérol****Demande prioritaire : 61/394,136****Demande PCT No. : PCT/US2011/056780****Date de dépôt PCT : 18 octobre 2011****Date d'expiration prévue du brevet : 18 octobre 2031****Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA****Concessionnaire de la licence : Aucun**

| Pays | N° de la demande | Etat |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|
| Australie | 2011317152 | Délivré |
| Australie | 2015227476 | En cours d'examen |
| Brésil | 1120130094850 | En cours d'examen |
| Canada | 2,813,994 | En cours d'examen |
| Chine | 201180061000.7 | En cours d'examen |
| Convention sur le brevet européen | 11835025.5 | En cours d'examen |
| Hong Kong | 13111188.4 | En cours d'examen |
| Inde | 2523/DELNP/2013 | En cours d'examen |
| Indonésie | W00201301081 | En cours d'examen |
| Israël | 225785 | En cours d'examen |
| Japon | 2013-535018 | Délivré |
| Japon | 2015-241010 | En cours d'examen |
| Mexique | MX/a/2013/004265 | Autorisé |
| Mexique | MX/a/2015/004879 | En cours d'examen |
| Mexique | MX/a/2016/001827 | En cours d'examen |
| Nouvelle Zélande | 607928 | Délivré |
| Nouvelle Zélande | 621551 | Délivré |
| Nouvelle Zélande | 705731 | En cours d'examen |
| Philippines | 1-2013-500480 | En cours d'examen |
| République de Corée | 10-2013-7011634 | En cours d'examen |
| Russie | 2013122834 | Autorisé |
| Russie | 2015156469 | En cours d'examen |
| Singapour | 2013020078 | Délivré |
| Singapour | 2014012850 | En cours d'examen |
| Afrique du Sud | 2013/01827 | Délivré |
| Afrique du Sud | 2014/02287 | En cours d'examen |
| Etats-Unis | 13/276,238 | Délivré |
| Etats-Unis | 13/673,799 | Délivré |
| Etats-Unis | 14/729,908 | En cours d'examen |

Famille 8 : Agonistes PPAR (CER-002)

La Famille 8 concerne les agonistes du récepteur activé de proliférateurs de peroxydase (PPAR), y compris les agonistes sélectifs PPAR δ . Cette famille est la propriété de Nippon Chemiphar Co., Ltd., et fait l'objet d'une licence exclusive concédée à la Société pour l'Europe et l'Amérique du Nord. Les essais cliniques de la phase I du composant principal, qui est le CER-002, ont été menés à terme. La Société explore actuellement, pour le CER-002, plusieurs voies de développement pour une indication comme médicament orphelin.

| FAMILLE 8a | | |
|---|-------------------------|--|
| Titre : Activator for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta | | |
| Demande prioritaire : JP2001-243734 | | |
| Demande PCT No. : PCT/JP02/07897 | | |
| Date de dépôt PCT : 2 août 2002 | | |
| Date d'expiration prévue du brevet : 2 août 2022 | | |
| Propriétaire : Nippon Chemiphar Co. Ltd. | | |
| Concessionnaire de la licence : Cerenis Therapeutics Holding SA | | |
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Australie | 2002323776 | Délivré |
| Brésil | PI 0211844-0 | En cours d'examen |
| Canada | 2,457,054 | Délivré |
| Convention sur le brevet européen | 02755779.2 | Délivré Validé en Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Irlande, Italie, Luxembourg, Monaco, Pays-Bas, Portugal, Espagne, Suède, Slovaquie, Suisse, Turquie, Royaume-Uni |
| Israël | 160304 | Délivré |
| Mexique | MX/a/2004/001258 | Délivré |
| Etats-Unis | 10/486,783 | Délivré |
| Etats-Unis | 11/888,492 | Délivré |
| Etats-Unis | 11/888,493 | Délivré |

| FAMILLE 8b | | |
|--|-------------------------|--|
| Titre : Activator for Peroxisome Proliferator-Responsive Receptor Delta | | |
| Demande prioritaire : JP2001-315694 | | |
| Demande PCT No. : PCT/JP02/10472 | | |
| Date de dépôt PCT : 9 octobre 2002 | | |
| Date d'expiration prévue du brevet : 9 octobre 2022 | | |
| Propriétaire : Nippon Chemiphar Co. Ltd. | | |
| Concessionnaire de la licence : Cerenis Therapeutics Holding SA | | |
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Australie | 2002335231 | Délivré |
| Brésil | PI 0213243-5 | En cours d'examen |
| Canada | 2,463,569 | Délivré |
| Convention du brevet européen | 02801515.4 | Délivré Validé en Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Irlande, Italie, Luxembourg, Monaco, Pays-Bas, Portugal, Espagne, Suède, Slovaquie, Suisse, Turquie, Royaume-Uni |
| Israël | 161351 | Délivré |
| Mexique | MX/a/2004/003398 | Délivré |
| Etats-Unis | 10/491,935 | Délivré |
| Etats-Unis | 11/544,505 | Délivré |

| FAMILLE 8c | | |
|--|-------------------------|--|
| Titre : Activating Agent for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta | | |
| Demande prioritaire : JP2006-114561 | | |
| Demande PCT No. : PCT/JP2007/058899 | | |
| Date de dépôt PCT : 18 avril 2007 | | |
| Date d'expiration prévue du brevet : 18 avril 2027 | | |
| Propriétaire : Nippon Chemiphar Co. Ltd. | | |
| Concessionnaire de la licence: Cerenis Therapeutics Holding SA | | |
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Australie | 2007239283 | Délivré |
| Australie | 2013202514 | En cours d'examen |
| Brésil | PI 0710266-6 | En cours d'examen |
| Canada | 2,649,735 | En cours d'examen |
| Convention sur le brevet européen | 07742334.1 | Délivré Validé en Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Monaco, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Espagne, Suède, Slovaquie, Slovénie, Suisse, Turquie, Royaume-Uni |
| Israël | 194847 | Délivré |
| Mexique | MX/a/2008/013292 | Délivré |
| Nouvelle Zélande | 572268 | Délivré |
| Fédération de Russie | 2008145505 | Délivré |
| Afrique du Sud | 2008/09148 | Délivré |
| Etats-Unis | 12/297,436 | Délivré |

| FAMILLE 8d | | |
|---|-------------------------|-------------------|
| Titre : Activator for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta | | |
| Demande prioritaire : JP2008-105899 | | |
| Demande PCT No. : PCT/JP2009/57946 | | |
| Date de dépôt PCT : 15 avril 2009 | | |
| Date d'expiration prévue du brevet : 15 avril 2029 | | |
| Propriétaire : Nippon Chemiphar Co. Ltd. | | |
| Concessionnaire de la licence : Cerenis Therapeutics Holding SA | | |
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Australie | 2009236877 | Délivré |
| Brésil | PI 0911197-2 | En cours d'examen |
| Canada | 2,721,339 | En cours d'examen |
| Convention sur le brevet européen | 09731677.2 | En cours d'examen |
| Israël | 208754 | En cours d'examen |
| Mexique | MX/a/2010/011252 | Délivré |
| Nouvelle Zélande | 588612 | Délivré |
| Fédération de Russie | 2010146166 | Délivré |
| Afrique du Sud | 2010/07392 | Délivré |
| Etats-Unis | 12/297,436 | Délivré |

| FAMILLE 8e | | |
|--|-------------------------|-------------|
| Titre : PPAR Delta Activators | | |
| Demande prioritaire : JP2000-243596 | | |
| Demande PCT No. : PCT/JP01/6836 | | |
| Date de dépôt PCT : 9 août 2001 | | |
| Date d'expiration prévue du brevet : 9 août 2021 | | |
| Propriétaire : Nippon Chemiphar Co. Ltd. | | |
| Concessionnaire de la licence : Cerenis Therapeutics Holding SA | | |
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Etats-Unis | 10/344,496 | Délivré |

| | | |
|---|-------------------------|-------------|
| FAMILLE 8f | | |
| Titre : <i>Activator for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta</i> | | |
| Demande prioritaire : JP2001-86145 | | |
| Demande PCT No. : PCT/JP02/1422 | | |
| Date de dépôt PCT : 19 février 2002 | | |
| Date d'expiration prévue du brevet : 19 février 2022 | | |
| Propriétaire : Nippon Chemiphar Co. Ltd. | | |
| Concessionnaire de la licence : Cerenis Therapeutics Holding SA | | |
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Etats-Unis | 10/472,699 | Délivré |

Famille 9 : Particules porteuses pour l'administration des médicaments

La Famille 9 concerne les procédés de préparation des particules HDL synthétiques qui contiennent des médicaments hydrophobes et les particules ainsi préparées.

La Famille 9 a été concédée sous licence à Cerenis par l'Institut de Cardiologie d'Ottawa. Le contrat conclu entre cet institut et Liponex qui a été cédé à Cerenis, est décrit aux paragraphes 22.3 et 22.4 du présent document de référence.

| | | |
|--|-------------------------|-------------|
| FAMILLE 9 | | |
| Titre : Particules porteuses pour l'administration des médicaments et procédé de préparation | | |
| Demande prioritaire : N/A | | |
| Date de dépôt aux Etats-Unis : 14 février 2000 | | |
| Date d'expiration prévue du brevet : 14 février 2020 | | |
| Propriétaire : Ottawa Heart Institute | | |
| Concessionnaire de la licence : Cerenis Therapeutics Holding SA | | |
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Etats-Unis | 09/503,187 | Délivré |

Famille 10 : Utilisation de complexes de lipoprotéines comme transporteur de médicament pour délivrance oculaire

La Famille 10 concerne les complexes de lipoprotéine utilisés comme transporteur de médicament oculaire et leur utilisation pour le traitement de maladies des yeux.

La Famille 10 est détenue en pleine propriété par la Société.

| | | |
|---|-------------------------|-------------------|
| FAMILLE 10 | | |
| Titre : Utilisation de complexes de lipoprotéines comme transporteur de médicament pour délivrance oculaire | | |
| Demande prioritaire : 62/213,710 | | |
| Demande de PCT No : N/A | | |
| Date de dépôt PCT : Non encore déposé | | |
| Date d'expiration prévue du brevet : 2 septembre 2036 (en considérant que la demande PCT est déposée le 2 septembre 2016) | | |
| Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA | | |
| Concessionnaire de la licence : Non applicable | | |
| Pays | N° de la demande | Etat |
| Etats-Unis | 62/213,710 | En cours d'examen |

11.2.3. Contrats de collaboration, de recherche, de prestations de services et de licences accordés par la Société ou concédés à cette dernière

Se reporter au chapitre 22 du présent document de référence.

11.2.4. Nature et portée des brevets

L'ensemble des brevets et des demandes de brevet présentés ci-dessus, qu'ils fassent l'objet d'une licence exclusive ou qu'ils soient détenus en pleine propriété par la Société, soit au total 78 demandes de brevet en cours d'examen et 190 brevets délivrés.

Cet ensemble de droits se compose de familles de brevets dont les durées varient de 2020 (pour la Famille 9) à 2032 (pour la Famille 2), et jusqu'à 2035 si les brevets sont délivrés sur la Famille 3, ce qui garantit une certaine souplesse dans la gestion des procédés et dans l'utilisation stratégique des droits par la direction de la Société en fonction de ses objectifs.

La production d'une technologie qui peut être protégée par le dépôt et l'instruction de demandes de brevet ainsi que le maintien des brevets délivrés est en cours. La durée requise pour qu'un projet scientifique avance suffisamment et que ses résultats soient considérés comme solides avant qu'une quelconque décision sur des brevets ne puisse être prise, est variable, selon le type de l'invention par exemple.

Les demandes de brevet actuellement en cours d'examen couvrent les composants, les utilisations pour les thérapies humaines ainsi que les méthodes de synthèse chimique.

11.2.5. Territoire protégé

Les demandes de brevet de la Société sont généralement déposées sous la forme de demandes internationales et examinées dans les juridictions des plus grands marchés, notamment les États-Unis, l'Europe et le Japon. De plus, les demandes de brevet de la Société sont souvent examinées au Canada, en Australie, en Chine, en Inde, au Mexique et en Israël.

11.3. Autres éléments de propriété intellectuelle

La Société est titulaire des marques suivantes :

- La marque n°3435966 enregistrée aux États-Unis
- La marque communautaire verbale n°4596805

Cerenis possède l'URL de son site internet : www.cerenis.com

11.4. Litiges en matière de propriété intellectuelle

Néant.

12. INFORMATION SUR LES TENDANCES

12.1. Principales tendances depuis la fin du dernier exercice

La Société poursuit son programme de développement clinique dont les données les plus récentes sont détaillées au chapitre 6 du présent document de référence.

12.2. Tendances connues, incertitude, demande d'engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sur les perspectives de la Société

Néant.

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société ne communique pas de prévisions ou estimations de bénéfice.

14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

14.1. Informations générales relatives aux fondateurs, dirigeants et administrateurs

Jusqu'au 12 juillet 2005, la Société était constituée sous forme de société par actions simplifiée.

L'assemblée générale du 12 juillet 2005 a décidé la transformation de la Société en société anonyme à conseil d'administration et a adopté de nouvelles règles de gouvernance.

Un descriptif résumé des principales stipulations des statuts de la Société et du règlement intérieur relatif au conseil d'administration et aux Comités spécialisés figure respectivement aux paragraphes 21.2 « Acte constitutif et statuts » et 16.3 « Comités spécialisés » du présent document de référence.

14.1.1. Composition du conseil d'administration

A la date du présent document de référence, le Conseil d'administration de la Société est composé comme suit :

| Nom | Mandat dans la Société | Autres fonctions dans la Société | Dates de nomination et de renouvellement | Fin de mandat |
|-----------------------------|--|--|---|---------------|
| Richard Pasternak | Président du Conseil Administrateur | Comité des Rémunérations (Président) Comité d'Audit Comité de la recherche | Cooptation : CA 26/10/2011 Ratification : AG 09/05/2012 Renouvellement : AG 09/05/2012 Renouvellement : AG 06/02/2015 Nommé Président : CA 28/05/2014 | AG 2018 |
| Jean-Louis Dasseux | Directeur Général Administrateur | - | Nomination : AG 12/07/2005 Renouvellement : AG 29/05/2008 Renouvellement : AG 9/05/2012 Renouvellement : AG 6/02/2015 Nommé Directeur Général : CA 12/07/2005 | AG 2018 |
| Michael Davidson | Administrateur indépendant | Comité de la Recherche (Président) | Cooptation : 16/01/2015 Ratification : AG 06/02/2015 Renouvellement : AG 06/02/2015 | AG 2018 |
| Marc Rivière | Administrateur | Comité des Rémunérations | Cooptation : 16/01/2015 Ratification : AG 06/02/2015 Renouvellement : AG 06/02/2015 | AG 2018 |
| Christian Chavy | Administrateur indépendant | Comité d'Audit (Président) | Nomination: AG 06/02/2015 | AG 2018 |
| Catherine Moukheibir | Administrateur indépendant | Comité d'Audit | Cooptation : CA 27/05/2015 Ratification : AG 29/09/2015 | AG 2018 |

| | | | | |
|--|----------------------------|--|--|---------|
| Laura A. Coruzzi | Administrateur indépendant | Comité des Rémunérations Comité de la recherche | Cooptation : CA 27/05/2015 Ratification : AG 29/09/2015 | AG 2018 |
| Bpifrance Participations représentée par Olivier Martinez | Censeur | | Nomination : AG 20/07/2010 Renouvellement : AG 06/02/2015 Changement de Représentant permanent : CA 27/05/2015 | AG 2018 |

Les administrateurs sont nommés pour une durée de 3 années, renouvelable. Le Président est nommé pour la durée de son mandat d'Administrateur.

Le Président du Conseil d'administration et le Directeur Général ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

Les adresses professionnelles des autres administrateurs sont les suivantes :

Marc Rivière : 2 Place Alexis Nihon, Suite 902, 3500 Blvd De Maisonneuve West, Westmount, Quebec H3Z 3C1, Canada

Michael Davidson : University of Chicago, Pritzker School of Medicine, 924 East 57th Street #104, Chicago, IL 60637, États-Unis

Christian Chavy : 6 rue Alexis de Tocqueville, 92183 Antony cedex

Catherine Moukheibir : Immeuble la Perle Bleue, rue Furn El Hayek Achrafieh – Beyrouth (Liban)

Laura A. Coruzzi : 70 Est 10th Street Apt 15M – New York, NY 10003 (Etats-Unis)

Bpifrance Participations : 27/31, avenue du général Leclerc, 94710 Maisons Alfort Cedex

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles exercent et qu'elles ont précédemment exercées (se référer au paragraphe 14.1.5 du présent document de référence).

Il n'existe entre les personnes listées ci-dessus aucun lien familial.

A la connaissance de la Société et au jour de l'établissement du présent document, aucun des membres du conseil d'administration et de la Direction Générale, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associé en sa qualité de dirigeant ou Administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur;

- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris par des organismes professionnels désignés).

14.1.2. Autres mandats sociaux en cours

A la date du présent document de référence, les autres mandats sociaux en cours exercés par les membres du Conseil d'administration sont :

| Nom | Société | Nature du mandat | Cadre du mandat |
|-----------------------------|---|--|---|
| Richard Pasternak | Essentialis Therapeutics Magenta Medical Ltd | Administrateur Administrateur | Société de droit américain Société de droit israélien |
| Jean-Louis Dasseux | Cerenis Therapeutics Inc | CEO | Société de droit américain |
| Christian Chavy | <i>A titre personnel</i> Stallergenes Ixaltis | Administrateur et Directeur Général Administrateur | Société anonyme cotée Société par actions simplifiée |
| Michael Davidson | <i>A titre personnel</i> Corvidia Therapeutics | CEO | Société de droit américain |
| Marc Rivière | <i>A titre personnel</i> GLWL Ins Esperas Inc Colucid | Administrateur Administrateur Censeur | Société de droit canadien Société de droit canadien Société de droit américain cotée |
| Catherine Moukheibir | <i>A titre personnel</i> Ablynx nv Creabilis Zealand Pharma Innate Pharma | Administrateur Président du conseil Administrateur Membre du directoire | Société de droit belge cotée Société de droit anglais Société de droit américain cotée Société anonyme cotée |
| Laura A. Coruzzi | <i>A titre personnel</i> Taaneh | Administrateur | Société de droit américain |

Pour mémoire, les administrateurs dont les fonctions ont cessé en 2015, exerçaient par ailleurs les mandats suivants :

| Nom | Société | Nature du mandat | Forme sociale |
|-------------------------|---|--|--|
| Alexandra Goll | Biovertis AG Albireo Ltd | Administrateur Administrateur | Société de droit autrichien Société de droit anglais |
| Guy P. Nohra | Bioventus Carbylan USGI Vertiflex | Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur | Société de droit américain Société de droit américain Société de droit américain Société de droit américain |
| Olivier Martinez | <i>A titre personnel</i> Cytheris Adocia Cerenis Therapeutics Holding SA <i>En tant que représentant permanent de Bpifrance</i> | Membre et Président du Conseil de surveillance Administrateur Administrateur | Société anonyme Société anonyme cotée Société anonyme cotée |

| | | | |
|--------------------------|---|--|---|
| | <i>Investissement</i> Genticef Poxel FAB PHARMA Alizé Pharma <i>En tant que représentant permanent de Bpifrance</i> <i>Participations</i> Innate Pharma | Membre du Conseil de surveillance Administrateur Membre du Comité de Direction Administrateur Censeur | Société anonyme cotée Société anonyme cotée Société par actions simplifiée Société par actions simplifiée Société anonyme |
| Johan Christenson | <i>A titre personnel</i> Trimb AB Oncopeptides AB Nexstim OY Oncopeptides AB Benechill, Inc <i>A titre personnel</i> Ancilla AB | Administrateur | Société de droit suédois Société de droit suédois Société de droit finlandais Société de droit suédois Société de droit américain Société de droit suédois |
| Denis Lucquin | <i>A titre personnel</i> Sofinnova Partners SAS Avantium Holding BV (Pays-Bas) Noxxon Pharma AG (Allemagne) Green Biologics Ltd (Royaume Uni) <i>En tant que représentant permanent de Sofinnova Partners</i> EnobraQ | Administrateur et Président Administrateur Membre du conseil de surveillance Administrateur Administrateur | Société par actions simplifiée Société de droit hollandais Société de droit allemand Société de droit anglais Société par actions simplifiée |

14.1.3. Administrateurs dont le mandat a pris fin en 2015

A la date du présent document de référence, les administrateurs dont le mandat a pris fin au cours de l'exercice 2015 sont :

Madame Alexandra Goll a démissionné le 16 janvier 2015.

Monsieur Guy P. Nohra a démissionné le 16 janvier 2015.

La société HealthCap IV Bis, LP, représentée par Johan Christenson, a démissionné le 27 mai 2015.

Monsieur Olivier Martinez a démissionné le 27 mai 2015.

La société Sofinnova Partners, représentée par Denis Lucquin, a démissionné le 26 décembre 2015.

14.1.4. Autres mandats sociaux exercés au cours des 5 derniers exercices mais ayant pris fin

A la date du présent document de référence, les autres mandats sociaux exercés par les membres du Conseil d'administration au cours des 5 derniers exercices mais ayant pris fin sont :

| Mandats exercés au cours des cinq derniers exercices mais ayant cessé à ce jour | | |
|---|--|--|
| Nom | Société | Nature du mandat |
| Richard Pasternak | Real Endpoints Galien Foundation Haptocure Ltd Association of Black Cardiologists | Membre du Comité consultatif Administrateur Administrateur Administrateur |
| Jean-Louis Dasseux | - | - |
| Christian Chavy | A titre personnel Gedeon Richter Preglem Greer Laboratoires Inc | Administrateur Administrateur |
| Michael Davidson | - | - |
| Marc Rivière | Aptalis (anciennement Axcan) Canada | Administrateur |
| Catherine Moukheibir | A titre personnel OctoPlus, NL (société ayant fait l'objet d'une cession) | Administrateur |
| Laura A. Coruzzi | - | - |

14.1.5. Biographies des Administrateurs



Richard PASTERNAK

Président du Conseil d'administration et Administrateur

Richard C. Pasternak a passé les 35 dernières années comme clinicien-chercheur académique et biopharmaceutique. Il est actuellement professeur (Département de médecine et de pharmacologie) au Weill Cornell Medical College, Senior Advisor de Bay City Capital, et consultant en stratégie. Il a siégé à plusieurs conseils d'administration et est actuellement membres des conseils de Founder's Affiliate of the American Heart Association, l'Association of Black Cardiologists, Essentialis Therapeutics (PDG, 2012-3).

Le Docteur Pasternak a quitté Merck et Co. en 2010, après avoir occupé les postes de vice-président Clinical Research and Head Cardiovascular Therapeutic Area (2004-2008) et vice-président Head of Global Scientific Affairs and Scientific Leadership (2008-2010). Avant de rejoindre Merck, le Docteur Pasternak était directeur du Preventive Cardiology and Cardiac Rehabilitation au Massachusetts General Hospital, et professeur agrégé de médecine à la Harvard Medical School, après avoir été membre de la faculté de Harvard depuis 1983. Il a reçu son B.A. et MD de l'Université de Yale et a complété sa formation médicale et de cardiologie au Massachusetts General Hospital. Le Docteur Pasternak a été membre du NIH's Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program (NCEP) et de la troisième Adult Treatment Panel (ATP III).



Jean-Louis DASSEUX

Directeur Général, Administrateur

Jean-Louis Dasseux est le fondateur de Cerenis et l'un des plus grands experts mondiaux dans le métabolisme des lipides, les interactions protéines-lipides et les maladies cardiovasculaires. Avec plus de 25 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, Jean-Louis Dasseux est à l'origine de plus de 69 brevets liés aux HDL, à la voie RLT et au traitement des maladies cardiovasculaires. Il est l'inventeur d'un mimétique d'HDL peptidique de grande capacité pour le transport inverse des lipides (l'ETC-642) et d'une série de petites molécules qui augmentent les HDL dans le sang (ETC-1001 et ETC-1002). Il a occupé des postes de direction chez Esperion Therapeutics (Sr Vice President of Business Development & Technologies, et Vice President of Chemistry & Technologies), société qui a développé la première génération de mimétiques d'HDL (pro-apoA-I, apoA-I Milano, peptide apoA-I) jusqu'à son acquisition par Pfizer pour 1,3 milliard de dollars. Avant de rejoindre Esperion, il était directeur de la recherche pour le groupe pharmaceutique français Fournier, pour lequel il a établi et dirigé le centre de recherche d'Heidelberg, en Allemagne. Jean-Louis Dasseux est titulaire d'un MBA de la Ross School of Business de l'Université du Michigan, aux États-Unis. Il a obtenu sa maîtrise en biochimie à l'Université de Bordeaux II et son doctorat en chimie physique à l'Université de Bordeaux I. Il a occupé des postes de chercheur postdoctoral au Département de chimie de l'Université de Laval au Québec, dans le Département de physique de l'Université du Tennessee à Knoxville, États-Unis, et au sein le Laboratoire européen de biologie moléculaire à Heidelberg en Allemagne.



Marc RIVIERE

Administrateur

Marc Rivière rejoint l'équipe TVM Capital Life Science basée à Montréal en 2013, après vingt ans de développement international de médicaments précédés par dix ans de pratique médicale et de santé publique en Europe et au Moyen-Orient. L'expertise de Marc Rivière englobe tous les aspects du développement de médicaments dans différentes indications cliniques, du développement pré-clinique à la surveillance post commercialisation. Chez TVM Capital Life Science, il se concentre sur l'évaluation des opportunités de transactions et la gestion d'investissement dans la thérapeutique. Avant de rejoindre TVM Capital Life Science, Marc Rivière était Vice-Président au sein d'Axcan Pharma Inc., en charge du développement clinique, des affaires médicales et de pharmacovigilance et membre du Licensing Committee. Il a également occupé le poste de Vice-Président, Développement Clinique chez Caprion Pharmaceuticals, Chief Medical Officer de Bioniche Life Sciences Inc., Directeur Général de Xenon Genetics Inc., Vice-Président des Affaires Cliniques, Aeterna Labs et Vice-Président exécutif et Directeur Régional,

Quintiles Inc. Marc Rivière a obtenu son doctorat en médecine de l'Université Paul Sabatier, Toulouse et son diplôme de spécialiste en maladies tropicales de l'Université de Bordeaux II.



Christian CHAVY

Administrateur

Christian Chavy est Directeur Général du groupe Stallergenes depuis 2014.

Auparavant, il a occupé dès 2010 des fonctions stratégiques au sein du fonds d'investissement ARES Life Science, dédié à la Santé. Il a également occupé la fonction de Président des Opérations Mondiales pour Actelion Pharmaceuticals (Etats-Unis, Europe, Japon et reste du monde). Avant de rejoindre Actelion, il a été Vice-Président de l'Unité Stratégique médecine de la reproduction de Serono à Genève et Président de la filiale France de Serono. Il a également passé cinq années dans le Groupe Rhône Poulenc Rorer en tant que Président de Rorer Canada après avoir été PDG de Rorer France. Christian CHAVY est diplômé de l'ESSEC et ancien élève de l'Institut de Contrôle de Gestion de Paris (ICG).



Michael DAVIDSON

Administrateur

Michael H. Davidson est professeur de médecine et directeur de la Lipid Clinic à l'Université de Chicago. Il est également médecin chef et vice-président exécutif d'Omthera Pharmaceuticals, une filiale de Astra Zeneca Pharmaceuticals.

Le Docteur Davidson est un expert de premier plan dans le domaine de la lipidologie. Il a mené plus de 1 000 essais cliniques, publié plus de 300 articles dans des revues médicales et écrit trois livres sur la lipidologie. Son expérience en recherche englobe à la fois des essais cliniques pharmaceutiques et en nutrition y compris des recherches approfondies sur les statines, de nouvelles thérapies visant à faire baisser le taux de lipides, et les acides gras oméga-3. Il est un des membres fondateurs de la National Lipid Association et a lancé les modules d'autoformation conduisant au certificat en lipidologie. Il a également été le CEO fondateur du Chicago Center for Clinical Research, le plus grand site de recherche clinique aux États-Unis et racheté par Pharmaceutical Product Development en 1996. Le Docteur Davidson était également médecin chef co-fondateur de Omthera Pharmaceuticals en 2008, acquise par Astra Zeneca en 2013 pour 440 M\$.

Le Docteur Davidson est titulaire d'un certificat de spécialiste en médecine interne, cardiologie et lipidologie clinique. Il est membre de l'American College of Cardiology et de l'American College of Chest Physicians. En outre, il a été président (2010-2011) de la National Lipid

Association. Les experts classent le Docteur Davidson au quatrième rang mondial des experts en lipides. Il a été cité dans le magazine "The Best Doctors in America" au cours des 10 dernières années et a été nommé Father of the Year par l'American Diabetes Association en 2010.



Catherine MOKHEIBIR

Administrateur

Catherine Moukheibir a plus de 20 ans d'expérience en finance dont 15 dans l'industrie des biotechnologies, ayant occupé de nombreux postes de direction et d'Administrateur. Chez Innate Pharma, où elle est membre du Comité Exécutif, elle a été responsable d'une restructuration financière majeure. Avant de rejoindre Innate, Mme Moukheibir était DAF de Movetis, société de biotechnologies belge (de 2008 à 2010), au sein de laquelle elle a accompagné l'introduction en bourse sur Euronext Bruxelles et par la suite l'acquisition par Shire. Auparavant elle était directeur des marchés de capitaux du groupe Zeltia (2001-2007), société espagnole de biopharmacie et de chimie, où elle dirigeait la stratégie financière. Avant de rejoindre Zeltia, elle a été consultante en management puis directeur exécutif pour deux banques d'investissement de premier plan : Salomon Smith Barney et Morgan Stanley.



Laura A. CORUZZI

Administrateur

Laura A. Coruzzi est Senior Vice President of Intellectual Property chez RegenXbio. Avant de rejoindre RegenXbio, Mme Coruzzi était associée du cabinet Jones Day, un cabinet d'avocats international. Sa pratique inclut tous les aspects du droit des brevets, ce qui se rapporte à une multitude de disciplines des Sciences de la Vie, dont l'ingénierie génétique, la biologie moléculaire, la virologie, les vaccins, l'immunologie, les anticorps thérapeutiques, biologiques et les petites molécules thérapeutiques, les diagnostics, la découverte de médicaments et l'administration de médicaments. Avant de rejoindre Jones Day, elle a exercé chez Pennie & Edmonds LLP où elle a été l'un des premiers membres du département Sociétés de biotechnologie, fondé par S. Leslie Misrock, connu comme « le père du droit des brevets des biotechnologies »... Plus récemment, elle a été membre de l'équipe qui a défendu Myriad dans le cadre de l'affaire opposant Myriad Genetics à l'Association for Molecular Pathology. Mme Coruzzi a obtenu un Doctorat en biologie à l'Université de Fordham, New-York, et a suivi un programme de recherche post-doctorale à la Mount Sinai School of Medicine, New-York, avant de se lancer dans le droit.



Olivier MARTINEZ

Représentant de Bpifrance Participations, Censeur

Olivier Martinez est Directeur d'investissements au sein de la Direction de l'Innovation de Bpifrance Investissement.

De 1992 à 1997, Olivier Martinez a été étudiant-chercheur à l'Institut Pasteur puis à l'Institut Curie dans le domaine de la biologie cellulaire. Après une formation en management, Olivier a rejoint le groupe Sciences de la Vie de Gemini Consulting où, pendant deux ans, il se consacre aux projets des secteurs pharmaceutiques et santé. En 2000, il rejoint Bioam Gestion en tant que Chargé d'affaires et est nommé Directeur d'Investissement et membre du Directoire en 2004. Suite à l'absorption de Bioam Gestion par CDC Entreprises en juillet 2010, Olivier Martinez intègre l'équipe Sciences de la Vie de CDC Entreprises qui gère les fonds InnoBio et Bioam et conseille le Fonds Stratégique d'Investissement (FSI) pour ses investissements dans les entreprises de biotechnologies. CDC Entreprises, le FSI, FSI Régions et Oséo sont désormais regroupés au sein de Bpifrance, la banque publique d'investissement.

Olivier Martinez est diplômé de l'Ecole Normale Supérieure (Ulm), il détient un doctorat de Biologie Cellulaire de l'Université de Paris XI, ainsi qu'un diplôme du Collège des Ingénieurs en 1998.

14.1.6. Opération sur titre des dirigeants

| Déclarant | Nature de l'opération | Date de l'opération | Date de réception de la déclaration | Lieu de l'opération | Prix unitaire | Montant de l'opération |
|--|-----------------------|---------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------|------------------------|
| Richard Pasternak, Président du Conseil d'administration | Acquisition d'actions | 05 mai 2015 | 18 mai 2015 | Euronext | 11,5352 € | 6.004,6 € |

14.2. Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de la direction générale

A la connaissance de la Société et au jour de l'établissement du présent document, aucun conflit d'intérêts n'est identifié entre les devoirs de chacun des membres du conseil d'administration et de

la direction générale à l'égard de la Société en leur qualité de mandataire social et leurs intérêts privés ou autres devoirs.

A la connaissance de la Société et au jour de l'établissement du présent document, il n'existe pas d'arrangement ou d'accord conclu avec les principaux actionnaires, des clients ou des fournisseurs aux termes desquels l'un des membres du conseil d'administration et de la direction générale a été sélectionné en cette qualité.

A la connaissance de la Société et au jour de l'établissement du présent document, il n'existe aucune restriction acceptée par les membres du conseil d'administration et de la direction générale concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société.

15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1. Rémunérations des administrateurs et dirigeants

Tableaux n°1 : Tableaux de synthèse des rémunérations, des bons de souscription d'actions (BSA) et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE), des stock-options (SO) et actions gratuites (AGA) attribués à chaque dirigeant mandataire social

| Tableau de synthèse des rémunérations et des bons de souscription d'actions (BSA) et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE), des stock-options (SO) et actions gratuites (AGA) attribués à chaque dirigeant mandataire social | | |
|---|------------------|------------------|
| | Exercice 2014 | Exercice 2015 |
| Monsieur Jean-Pierre Garnier, Président du Conseil d'administration* | | |
| Rémunérations dues au titre de l'exercice | 16 666 € | |
| Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice | | |
| Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4) | | |
| Valorisation des actions attribuées gratuitement (détaillées au tableau 6) | | |
| Total | 16 666 € | 0 € |
| Monsieur Richard Pasternak, Président du Conseil d'administration** | | |
| Rémunérations dues au titre de l'exercice | 23 333 € | 80 000 € |
| Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice | | |
| Valorisation des BSA, BSPCE et/ou stock-options attribués au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4) | | |
| Valorisation des actions attribuées gratuitement (détaillées au tableau 6) | | |
| Total | 23 333 € | 80 000 € |
| Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général | | |
| Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2) | 409 812 € | 618 070 € |
| Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice | | |
| Valorisation des BSA, BSPCE et/ou stock-options attribués au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4) | | |
| valorisation des actions attribuées gratuitement (détaillées au tableau 6) | | 185 137 € |
| Total | 409 812 € | 803 207 € |

* mandat en cours jusqu'au 1er juin 2014

** mandat en cours à compter du 1er juin 2014 et administrateur avant cette date

Tableau n°2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015 et les rémunérations versées au profit de ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

| | Exercice 2014 | | Exercice 2015 | |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | montants dus ⁽¹⁾ | montants versés ⁽²⁾ | montants dus ⁽¹⁾ | montants versés ⁽²⁾ |
| Monsieur Jean-Pierre Garnier, Président du Conseil d'administration* | | | | |
| Rémunération fixe (1) | 16 667€ | 12 868 € | | |
| Rémunération variable annuelle | | | | |
| Rémunération variable pluriannuelle | | | | |
| Rémunération exceptionnelle | | | | |
| Jetons de présence | | | | |
| Avantages en nature | | | | |
| TOTAL | 16 667€ | 12 868 € | | |
| Monsieur Richard Pasternak, Président du Conseil d'administration** | | | | |
| Rémunération fixe | 23 333 € | 18 636 € | 40 000 € | 40 000 € |
| Rémunération variable annuelle | | | | |
| Rémunération variable pluriannuelle | | | | |
| Rémunération exceptionnelle | | | 40 000 € | 30 000 € ⁵ |
| Jetons de présence | 10 417 € | 16 667 € | | |
| Avantages en nature | | | | |
| TOTAL | 33 750 € | 35 303 € | 80 000 € | 70 000 € |
| Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général | | | | |
| Rémunération fixe ⁽³⁾ | 378 400 € | 378 400 € | 361 446 € | 361 446 € |
| Rémunération variable annuelle ⁽⁴⁾ | 31 412 € | | 166 262 € | 66 412 € |
| Rémunération variable pluriannuelle | | | | |
| Rémunération exceptionnelle | | | 52 082€ ⁶ | 52 082 € ⁶ |
| Jetons de présence | | | | |
| Avantages en nature | | | 38 280 ^{6,7} | 11 697 ^{6,7} |
| TOTAL | 409 812 € | 378 400 € | 618 070 € | 483 900€ |

* mandat en cours jusqu'au 1er juin 2014

** mandat en cours à compter du 1er juin 2014 et administrateur avant cette date

(1) au titre de l'exercice.

(2) au cours de l'exercice.

(3) La rémunération de Monsieur Dasseux se décompose en une rémunération fixe au titre de son mandat social qui s'est élevée à 275.346,45 € au titre de l'exercice 2014, et en honoraires au titre de son contrat de prestations de services qui se sont élevés à 103.053,48 € HT au titre de l'exercice 2014 (cf. paragraphe 16.2.1 « Contrat de prestations de services avec Jean-Louis Dasseux, Administrateur et Directeur Général » du document de référence). Cette convention a pris fin en 2015 suite à l'introduction en Bourse

Pour l'exercice 2015, le conseil d'administration, réuni le 16 janvier 2015, a fixé la rémunération annuelle brute de Monsieur Dasseux à 361.446 €, étant rappelé qu'il a été mis fin à la convention de prestation de services.

(4) Le bonus 2014 reposait sur 5 critères : (i) identification des opportunités de développement CER-001 (30%), (ii) organisation de réunions d'évaluation de CER-001 avec des experts internationaux (25%), (iii) mise en place d'une stratégie de financement de la Société (15%), (iv) restructuration de la Société avant mai 2014 (25%), et (v) fermeture des deux laboratoires (5%). Ce bonus a été assorti d'une partie discrétionnaire équivalente à 35 000 € corrélée au lancement du processus d'introduction en bourse. Cette partie lui a été versée en mars 2015. L'appréciation de l'atteinte des critères a été faite par le conseil d'administration sur recommandation du comité des rémunérations.

Le conseil d'administration réuni le 16 janvier 2015 a fixé l'objectif de bonus de Monsieur Dasseux à 40% de sa rémunération annuelle brute pour 2015 et fixé les critères suivants : (i) réussite de l'introduction en bourse (40%), (ii) production des lots cliniques de CER-001 (20%), (iii) inclusion du premier patient dans l'étude de phase II CARAT-HDL (20%) et (iv) inclusion du premier patient dans l'étude de phase II/III TANGO (20%).

(5) Le Conseil d'administration du 27 mai 2015 a décidé d'octroyer à M. Richard Pasternak, en sa qualité de président du Conseil d'administration, un bonus de 10.000 euros bruts pour son accompagnement passé et un bonus de 20.000 euros bruts pour les travaux accomplis pendant l'introduction en bourse.

(6) Le Conseil d'administration du 27 mai 2015 a décidé d'octroyer 90.362 euros bruts à M. Jean-Louis Dasseux, en qualité de Directeur général, qui prendra la forme de la prise en charge par la Société d'une voiture de fonction (calcul des coûts sur 18 mois : avantage en nature et amortissement du véhicule acquis par la Société) et d'un versement en numéraire pour le solde.

Cette rémunération exceptionnelle a été versée suite au succès de l'introduction en Bourse

(7) Le montant indiqué au titre de l'avantage en nature correspond au montant pris en charge par la Société concernant la mise à disposition d'une voiture de fonction, coût appliqué pendant 5.5 mois en 2015 sur l'évaluation totale calculée sur 18 mois

Tableau n°3 : Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non-dirigeants

| Mandataires sociaux non dirigeants | Rémunérations | Montants nets versés au cours de l'exercice 2014 | Montants nets versés au cours de l'exercice 2015 |
|---|----------------------|--|--|
| Richard Pasternak* | Jetons de présence | 16 667 € | |
| | Autres rémunérations | 18 636 € | |
| Guy Paul Nohra ¹ | Jetons de présence | | |
| | Autres rémunérations | | |
| Sofinnova Partners représentée par Denis Lucquin ³ | Jetons de présence | | |
| | Autres rémunérations | | |
| HealthCap IV Bis représentée par Johan Christenson ² | Jetons de présence | | |
| | Autres rémunérations | | |
| Alexandra Goll ¹ | Jetons de présence | | |
| | Autres rémunérations | | |
| Marc Rivière ⁴ | Jetons de présence | | |
| | Autres rémunérations | | |
| Michael Davidson ⁴ | Jetons de présence | | 17 378 € |
| | Autres rémunérations | | |
| Christian Chavy ⁵ | Jetons de présence | | 15 875 € |
| | Autres rémunérations | | |
| Catherine Moukheibir ⁶ | Jetons de présence | | 15 000 € |
| | Autres rémunérations | | |
| Laura A. Coruzzi ⁶ | Jetons de présence | | |
| | Autres rémunérations | | |
| TOTAL | | 35 303 € | 48 253 € |

* mandat de Président du Conseil en cours à compter du 1^{er} juin 2014

¹ Administrateur jusqu'au 16 janvier 2015

² Administrateur jusqu'au 27 mai 2015

³ Administrateur jusqu'au 26 décembre 2015

⁴ Administrateur depuis le 16 janvier 2015 (cooptation par le Conseil du 16 janvier 2015, ratifiée par l'Assemblée du 6 février 2015)

⁵ Administrateur depuis le 6 février 2015 (nomination par l'Assemblée du 6 février 2015)

⁶ Administrateur depuis le 27 mai 2015 (cooptation par le Conseil du 27 mai 2015, ratifiée par l'Assemblée du 28 septembre 2015)

Le Conseil a décidé, lors de sa réunion du 25 août 2015, de fixer à 25.000 euros bruts par an la rémunération des administrateurs indépendants sur la base d'une participation effective, en personne ou par moyens de télécommunication, à l'ensemble des réunions du Conseil ; ce montant devant être réduit au prorata du nombre total de réunions en cas d'absence.

Le Conseil a décidé, par ailleurs, le principe d'une attribution de BSA à hauteur de 33.250 BSA à l'arrivée d'un administrateur indépendant, l'exercice desdits BSA devant être soumis aux mêmes critères de performance que ceux qui seront fixés pour les octrois faits au bénéfice des dirigeants et salariés de la Société.

Le censeur ne perçoit pas de jetons de présence.

Tableau n°4 : Bons de souscription d'actions (BSA) et/ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) et/ou stock-options (SO) attribués à chaque dirigeant mandataire social par la Société ou toute société de son Groupe durant les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015.

Au cours des exercices 2014 et 2015 la Société n'a attribué aucun BSA, BSPCE et SO aux dirigeants mandataires.

Tableau n° 5 : Bons de souscription d'actions (BSA) et/ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) et/ou stock-options (SO) exercés par chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015

| Nom du mandataire | Date d'attribution | Date d'exercice | Nature des bons | Nombre de bons exercés | Caractéristiques |
|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|------------------------|---|
| Jean-Louis Dasseux | 14 juin 2005 | 13 janvier 2015 | BCE 1 | 245.594 | 1 bon donne le droit de souscrire 1 action au prix de 0,05 euro |
| Jean-Louis Dasseux | 14 juin 2005 | 13 janvier 2015 | BCE 2 | 174.180 | 1 bon donne le droit de souscrire 1 action au prix de 0,05 euro |

Par ailleurs, il est précisé qu'aucun autre dirigeant mandataire n'a exercé de BSPCE, ni de SO au cours des exercices 2014 et 2015.

Tableau n°6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015

| Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social | | | | | | |
|--|-------------------------|---|---|--------------------|-----------------------|---|
| Actions de performance attribuées par l'assemblée générale des actionnaires durant l'exercice à chaque mandataire social par l'émetteur et par toute société du groupe | N° et date du plan | Nombre d'actions attribuées durant l'exercice | Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés | Date d'acquisition | Date de disponibilité | Conditions de performance |
| Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général | Plan du 3 décembre 2015 | 200.000 | 185 137 € | 3 décembre 2016 | 3 décembre 2017 | L'attribution définitive n'est soumise à aucune condition de performance, cette attribution étant faite au résultat du succès de l'introduction en Bourse |

Le Directeur Général devra conserver, au nominatif 10% des actions ainsi attribuées jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Tableau n°7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015

Néant.

Tableau n°8 : Historique des attributions de bons de souscription d'actions (BSA) ou de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) et stock-options (SO) attribués aux mandataires sociaux

Se reporter aux tableaux figurant aux paragraphes 21.1.4.1 « Plan de bons de souscription d'actions » et 21.1.4.2 « Plan de BSPCE » et 21.1.4.3 « Plan d'options » du présent document de référence.

Tableau n°9 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) et stock-options (SO) consentis aux 10 premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et bons exercés par ces derniers

| | 2014 | | | 2015 | | |
|---|-------|---------|-----|-------|---------|-----|
| | BSPCE | Options | BSA | BSPCE | Options | BSA |
| Date du conseil d'administration | - | - | - | - | - | - |
| Prix moyen pondéré | - | - | - | - | - | - |
| Nombre de BSPCE, SO ou BSA consentis au cours de chacun de ces exercices aux dix salariés du Groupe attributaires du plus grand nombre de BSPCE, SO ou BSA ainsi consentis à la date du Document de Référence | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nombre de BSPCE, SO ou BSA exercés au cours de chacun de ces exercices par les dix salariés du Groupe attributaires du plus grand nombre de BSPCE, SO ou BSA ainsi exercés à la Date du Document de Référence | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

* : La totalité des BSPCE et des options octroyés le 15 avril 2013 sont caducs.

Tableau n°10 : Historique des attributions d'actions gratuites.

| HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS GRATUITES D'ACTIONS | | | |
|--|--------------------------|---------------------------|---|
| INFORMATION SUR LES ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT | | | |
| Date d'assemblée | 28/09/2015 | 28/09/2015 | 28/09/2015 |
| Date du conseil d'administration | 3/12/2015 | 21/01/2016 | 21/01/2016 |
| Nombre total d'actions attribuées gratuitement dont le nombre attribuées à : | 365.000 | 40.000 | 160.000 |
| <i>Jean-Louis Dasseux, Directeur Général</i> ⁽⁴⁾ | 200.000 | 18.683 | 52.580 |
| Date d'acquisition des actions | 3/12/2016 ⁽¹⁾ | 21/01/2017 ⁽²⁾ | ⁽³⁾ |
| Date de fin de période de conservation | 3/12/2017 | 21/01/2018 | 1 an après la date d'attribution définitive |
| Nombre d'actions attribuées définitivement au 1 mars 2016 | - | - | - |
| Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques au 1 mars 2016 | 0 | 0 | 0 |
| Actions attribuées gratuitement en période d'acquisition au 1 mars 2016 | 365.000 | 40.000 | 160.000 |

(1) L'attribution définitive n'est soumise à aucune condition de performance, cette attribution étant faite au résultat du succès de l'introduction en Bourse. Elle est en revanche subordonnée au respect d'une condition de présence

(2) L'attribution définitive n'est soumise à aucune condition de performance. Elle est en revanche subordonnée au respect d'une condition de présence.

(3) L'attribution définitive interviendra à la plus lointaine des deux dates suivantes: (i) un an à compter de la date d'attribution (soit le 21 janvier 2017) ou (ii) au moment de la constatation de l'atteinte du critère principal de l'étude CARAT, sous réserve du respect d'une condition de présence

(4) Le Directeur général devra conserver, au nominatif, 10% des actions ainsi attribuées et ce, jusqu'à cessation des ses fonctions.

Tableau n° 11

Le tableau suivant apporte des précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants :

| Tableau fixant les conditions de rémunération et autres avantages consentis aux dirigeants mandataires sociaux | | | | | | | | |
|--|--------------------|-----|-----------------------------------|-----|--|-----|--|-----|
| | Contrat de travail | | Régime de retraite complémentaire | | Indemnités ou avantages dus ou susceptible d'être dus en raison de la cessation ou du changement de fonction | | Indemnités dues au titre d'une clause de non concurrence | |
| | Oui | Non | Oui | Non | Oui | Non | Oui | Non |
| Richard Pasternak Président du Conseil et Administrateur | | x | | x | | X | | x |

Date de début de mandat : Cooptation CA du 26 octobre 2011, ratifiée par l'AG du 9 mai 2012

Date de fin de mandat : AG appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017

| | Oui | Non | Oui | Non | Oui | Non | Oui | Non |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Jean-Louis Dasseux Directeur Général et Administrateur | | x | | x | x | | | x |

Date de début de mandat : AG du 12 juillet 2005

Date de fin de mandat : AG appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017

Note: cf. paragraphe 15.3 ci-dessous pour le détail de l'indemnité de cessation de fonctions

15.2. Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages au profit des administrateurs et dirigeants

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux.

La Société n'a pas versé de primes d'arrivée ou de départ aux mandataires sociaux.

15.3. Eléments de rémunérations et avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison ou postérieurement à la cessation des fonctions de dirigeants de la Société

Le Conseil du 27 février 2015 a modifié les conditions de versement de l'indemnité de rupture à Monsieur Dasseux, après recommandations du Comité des Rémunérations, au regard du caractère

essentiel de la présence de du Directeur général à la poursuite des études cliniques de la Société et au bon développement de ses activités.

Les nouvelles conditions d'indemnité de rupture sont les suivantes :

En cas de (i) révocation du mandat de Directeur Général de Monsieur Dasseux non consécutif à une violation de la loi ou des statuts de la Société ou à une faute grave ou lourde ou (ii) non renouvellement auquel n'aurait pas consenti Monsieur Dasseux et non consécutif à une violation de la loi ou des statuts de la Société ou à une faute grave ou lourde, le Conseil d'administration pourra lui verser une indemnité dont le montant brut sera égal à la somme des rémunérations brutes qu'il aura perçues de la Société, à quelque titre que ce soit, au cours des vingt-quatre (24) mois précédant le départ si les deux critères suivants sont remplis à la date du départ :

- une structure de management permettant la conduite d'au moins l'une des deux études cliniques TANGO ou CARAT, étant précisé que ce critère sera considéré comme rempli si, à la date de départ, un directeur médical en charge des deux études a été recruté, la Société dispose du financement nécessaire à l'une des deux études au moins et le premier patient d'une des deux études au moins a été recruté ; et

- une capitalisation boursière moyenne au moins égale à 80 millions d'euros pendant trois mois à compter de l'introduction en bourse de la Société.

15.4. Prêts et garanties accordés aux dirigeants

Néant.

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1. Direction de la Société

La Société est une société anonyme à Conseil d'administration.

Par décision en date du 12 juillet 2005, le Conseil d'administration a décidé de dissocier les fonctions de Président et de Directeur Général. Depuis cette date, le Conseil d'administration est présidé par un Président du Conseil, actuellement Monsieur Richard Pasternak. Monsieur Jean-Louis Dasseux représente la Société à l'égard des tiers en qualité de Directeur Général.

La composition détaillée du Conseil d'administration faisant apparaître la date de fin de mandat des mandataires figure au paragraphe 14.1.1 « Composition du Conseil d'administration » du présent document de référence.

16.2. Contrats de service entre les administrateurs et la Société

A la connaissance de la Société et au jour de l'établissement du présent document, il n'existe aucun contrat de prestation de services liant les administrateurs et le Directeur Général à la Société, ni à l'une de ses filiales.

Pour mémoire, il est rappelé que jusqu'au 31 décembre 2014, il existait un contrat de prestation de services avec le Directeur Général.

16.3. Comités spécialisés

Lors de sa réunion en date du 9 mars 2007, le Conseil d'administration a décidé d'instaurer deux Comités spécialisés en vue d'assister le Conseil d'administration dans ses travaux. Le rôle et les modalités de fonctionnement du Comité d'Audit et du Comité des Rémunérations sont précisés dans le règlement intérieur du conseil selon les termes rappelés ci-après.

16.3.1. Comité d'audit

16.3.1.1. Missions – Attributions

Le Comité d'audit assure le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières. Le Comité d'audit a notamment pour attribution, sans préjudice des compétences du Conseil d'administration, de :

- Assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière ;
- Assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- Assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;
- Emettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation de l'assemblée générale et de revoir leurs conditions de rémunération ;
- Assurer le suivi de l'indépendance des commissaires aux comptes ;
- De prendre connaissance périodiquement des contentieux importants et,
- De manière plus générale d'apporter tout Conseil et formuler toutes recommandations appropriées dans les domaines ci-dessus.

Le Conseil d'administration ou le Président du Conseil d'administration pourront également décider de lui soumettre pour avis toute autre question. De même, le Comité d'audit pourra se saisir de toute question et formuler tous avis.

Dans ce cadre, les membres du Comité d'audit peuvent convier tout invité, sous réserve de s'assurer du respect de la confidentialité des débats par ce dernier.

Le Comité d'audit peut décider d'entendre le Directeur Général de la Société et procéder à tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission, sous réserve d'en informer préalablement le Conseil d'administration. Il a également la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle (directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière).

Le Comité d'audit peut procéder également à l'audition des commissaires aux comptes qu'il peut entendre en dehors de la présence de tout représentant de la Société.

En tout état de cause, le Comité d'audit n'a qu'un pouvoir consultatif.

16.3.1.2. Composition – Statut - Rémunération

Le Comité d'audit est composé de trois (3) membres au minimum désignés par le Conseil d'administration de la Société, après avis du Comité des rémunérations. L'ensemble des membres du Comité d'audit doivent être choisis parmi les membres du Conseil d'administration de la Société à l'exclusion de ceux exerçant des fonctions de direction, dont un membre au moins doit présenter des compétences particulières en matière financière ou comptable et être indépendant, au sens qui est donné à ce terme conformément aux dispositions du code de gouvernement d'entreprise de MiddleNext, étant précisé que tous les membres possèdent des compétences minimales en matière financière et comptable.

Le Président du Comité d'audit est désigné par les membres du Comité d'audit pour la durée de son mandat de membre du Comité.

La durée des mandats des membres du Comité d'audit coïncide avec celle du mandat de membre du Conseil d'administration et prend fin lors de la première réunion du Conseil d'administration se tenant après l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle appelée à statuer sur les comptes au cours de laquelle le mandat d'administrateur est arrivé à expiration.

Le mandat des membres du Comité d'audit est renouvelable.

En outre, le Conseil d'administration pourra mettre fin à tout moment aux fonctions d'un membre du Comité, sans préavis et sans avoir à justifier sa décision, le membre ne pouvant prétendre à aucune indemnité. De même, tout membre pourra à tout moment renoncer à ses fonctions, sans avoir à motiver sa décision.

Les membres du Comité d'audit ne seront pas rémunérés pour l'exercice de leur mission. Leur fonction au sein du Comité d'audit peut être prise en compte pour la répartition des jetons de présence en tant qu'administrateur.

En cas de décès ou de démission d'un membre en cours de mandat, pour quelque raison que ce soit, le Conseil d'administration peut procéder au remplacement de ce membre pour la durée du mandat d'administrateur du nouveau membre désigné.

Les dispositions prévues par le règlement intérieur du Conseil d'administration concernant les obligations de discrétion, de réserve, de secret professionnel ainsi que celles relatives au conflit d'intérêt sont applicables aux membres du Comité d'audit.

Le Comité peut inviter toute personne, interne ou externe à la Société, à participer à ses réunions et participer à ses travaux.

16.3.1.3. Modalités de fonctionnement

16.3.1.3.1. Convocation – Réunions

Le Comité d'audit se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire et au moins deux (2) fois par an avant la réunion du Conseil d'administration arrêtant les comptes annuels, les comptes consolidés, les comptes semestriels de la Société et le cas échéant, trimestriels, sur convocation de son Président.

Les convocations sont adressées par tous moyens écrits (notamment par e-mail) avec un délai de prévenance de cinq (5) jours sauf urgence par le Président du Comité d'audit. Le Comité d'audit peut être également convoqué verbalement. Si tous les membres du Comité d'audit sont présents ou représentés, les réunions peuvent se tenir sans préavis. Le Comité d'audit peut se réunir également à la demande de deux de ses membres ou du Président du Conseil d'administration de la Société.

Les réunions du Comité d'audit auront lieu au siège social ou dans tout autre lieu indiqué dans la convocation. Elles peuvent également se tenir par visioconférence ou par tous moyens de télécommunications tels que précisés dans le Règlement Intérieur du Conseil d'administration.

16.3.1.3.2. Quorum et majorité

Le Comité d'audit ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présent ou participe par des moyens de visioconférence ou de télécommunication ou est représenté.

Les décisions sont prises à la majorité des membres participants ou représentés, la voix du Président n'est pas prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres peuvent se faire représenter par tout autre membre du Comité d'audit dans la limite d'un mandat de représentation par membre.

16.3.1.3.3. Rapport

Le Président du Comité d'audit fait en sorte que les comptes rendus d'activités du Comité d'audit au Conseil d'administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du Comité au cours de l'exercice écoulé.

Si au cours de ses travaux, le Comité d'audit détecte un risque significatif qui ne lui paraît pas être traité de façon adéquate, le Président du Comité d'audit en alerte sans délai le Président du Conseil d'administration.

16.3.2. Comité des rémunérations

16.3.2.1. Missions – Attributions

Le Comité des rémunérations est notamment chargé :

- d'examiner les principaux objectifs proposés par la direction générale en matière de rémunération des dirigeants non mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;
- d'examiner la rémunération des dirigeants non mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature
- de formuler, auprès du Conseil d'administration, des recommandations et propositions concernant :
 - la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, des mandataires sociaux. Le Comité propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché ; et
 - les plans d'actions gratuites, d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives aux mandataires sociaux éligibles à ce type de mécanisme ;
- d'examiner le montant total des jetons de présence et leur système de répartition entre les administrateurs, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du conseil d'administration ;
- de préparer et de présenter les rapports, le cas échéant, prévus par le Règlement intérieur du Conseil d'administration ;
- de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le Conseil d'administration en matière de rémunération ; et
- de manière générale, le Comité des rémunérations apporte tout conseil et formule toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Dans l'attente de la mise en place d'un éventuel Comité de Nominations, le Comité de Rémunérations pourra assister le Conseil d'administration, à sa demande, dans l'identification, l'évaluation et la proposition de nomination d'administrateurs indépendants.

Le Conseil d'administration ou le Président du Conseil d'administration pourront également décider de lui soumettre pour avis toute autre question. De même, le Comité des rémunérations pourra se saisir de toute question et formuler tous avis.

Dans ce cadre, les membres du Comité des rémunérations peuvent convier tout cadre dirigeant de la Société dont les compétences pourraient faciliter le traitement d'un point à l'ordre du jour, sous réserve de s'assurer du respect de la confidentialité des débats par ce dernier.

16.3.2.2. Composition – Rémunération

Le Comité des rémunérations est composé de trois (3) membres au minimum désignés par le Conseil d'administration de la Société. L'ensemble des membres du Comité des rémunérations doivent être choisis parmi les membres du Conseil d'administration de la Société à l'exclusion de ceux exerçant des fonctions de direction, dont un membre au moins doit être indépendant au sens qui est donné à ce terme conformément aux dispositions du Code de gouvernement d'entreprise Middlenext.

Le Président du Comité des Rémunérations est désigné par les membres du Comité des Rémunérations pour la durée de son mandat de membre du Comité.

La durée des mandats des membres du Comité des rémunérations coïncide avec celle du mandat de membre du Conseil d'administration et prend fin lors de la première réunion du Conseil d'administration se tenant après l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle appelée à statuer sur les comptes au cours de laquelle le mandat d'administrateur est arrivé à expiration.

Le mandat des membres du Comité des rémunérations est renouvelable.

En outre, le Conseil d'administration pourra mettre fin à tout moment aux fonctions d'un membre du Comité, sans préavis et sans avoir à justifier sa décision, le membre ne pouvant prétendre à aucune indemnité. De même, tout membre pourra à tout moment renoncer à ses fonctions, sans avoir à motiver sa décision.

Les membres du Comité des rémunérations ne seront pas rémunérés pour l'exercice de leur mission. Leur fonction au sein du Comité des rémunérations peut être prise en compte pour la répartition des jetons de présence en tant qu'administrateur.

En cas de décès ou de démission d'un membre en cours de mandat, pour quelque raison que ce soit, le Conseil d'administration peut procéder au remplacement de ce membre pour la durée du mandat d'administrateur du nouveau membre désigné.

Les dispositions prévues par le règlement intérieur du Conseil d'administration concernant les obligations de discrétion, de réserve, de secret professionnel ainsi que celles relatives au conflit d'intérêt sont applicables aux membres du Comité des rémunérations.

16.3.2.3. Modalités de fonctionnement

16.3.2.3.1. Convocation – Réunions

Le Comité des rémunérations se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire et au moins deux (2) fois par an, sur convocation de son Président.

Les convocations sont adressées par tous moyens écrits (notamment par e-mail) avec un délai de prévenance de cinq (5) jours sauf urgence par le Président du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations peut être également convoqué verbalement. Si tous les membres du Comité des rémunérations sont présents ou représentés, les réunions peuvent se tenir sans préavis.

Le Comité des rémunérations peut se réunir également à la demande de deux de ses membres ou du Président du Conseil d'administration de la Société.

Les réunions du Comité des rémunérations auront lieu au siège social ou dans tout autre lieu indiqué dans la convocation. Elles peuvent également se tenir par visioconférence ou par tous moyens de télécommunications tels que précisés dans le Règlement Intérieur du Conseil d'administration.

Le Président du Conseil d'administration de la Société pourra être convié à chaque réunion du Comité des rémunérations s'il n'est pas membre, mais sans voix délibérative. Il n'assiste pas aux délibérations relatives à sa propre situation.

Les administrateurs non dirigeants, qui ne sont pas membres du Comité des rémunérations, peuvent participer librement à ses réunions.

16.3.2.3.2. Quorum et majorité

Le Comité des rémunérations ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présent ou participe par des moyens de visioconférence ou de télécommunication ou est représenté.

Les décisions sont prises à la majorité des membres participants ou représentés, la voix du Président n'est pas prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres peuvent se faire représenter par tout autre membre du Comité des rémunérations dans la limite d'un mandat de représentation par membre.

16.3.2.3.3. Rapport

Le Président du Comité des rémunérations fait en sorte que les comptes rendus d'activités du Comité des rémunérations au Conseil d'administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du Comité au cours de l'exercice écoulé.

Le Comité des rémunérations examine le projet de rapport de la Société en matière de rémunération des dirigeants.

16.4. Censeurs

La Société est dotée d'un censeur, Bpifrance Participations (anciennement Fonds Stratégique d'Investissement), représenté par Olivier Martinez, nommé le 20 juillet 2010 pour une durée de trois années, renouvelé lors de l'assemblée générale en date du 6 février 2015.

Aux termes de l'article 20 des statuts de la Société, l'Assemblée Générale peut nommer jusqu'à deux censeurs, pour une durée de trois (3) années qui prend fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Ils sont révoqués sur décision de l'assemblée générale ordinaire.

Les censeurs sont convoqués à toutes les séances du Conseil d'administration de la Société selon les mêmes modalités de convocation que les administrateurs. Ils disposent du même droit d'information que les administrateurs.

Ils participent aux séances du Conseil d'administration de la Société avec une voix consultative, non délibérative.

16.5. Rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne

Chers actionnaires,

La loi fait obligation au Président du conseil d'administration des sociétés anonymes dont les titres sont admis aux négociations sur un marché réglementé (Euronext Paris) de rendre compte, dans un rapport joint à celui du conseil :

- des références faites à un code de gouvernement d'entreprise,
- de la composition du conseil et de l'application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes en son sein,
- des conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil,
- des modalités particulières relatives à la participation des actionnaires à l'assemblée générale,
- des éventuelles limitations apportées aux pouvoirs du directeur général,
- des principes et règles arrêtés pour déterminer les rémunérations et avantages de toute nature accordés aux mandataires sociaux,
- des éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique,
- des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

Le présent rapport a fait l'objet d'un examen approfondi par le comité d'audit du 25 février 2016 et a été soumis à l'approbation du conseil d'administration le 1^{er} mars 2016 puis transmis aux commissaires aux comptes.

I - LA GOUVERNANCE D'ENTREPRISE

En matière de Code de gouvernement d'entreprise, notre Société se réfère au Code Middlenext de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites de décembre 2009, disponible sur le site de Middlenext (www.middlenext.com), ci-après le Code de référence.

Le conseil déclare avoir pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « points de vigilance » de ce Code.

Toutefois, les dispositions suivantes de ce Code ont été écartées :

- Le conseil d'administration a décidé lors de sa réunion du 3 décembre 2015 d'attribuer gratuitement des actions notamment au profit du Directeur Général. Lors de cette réunion, le Conseil a expressément décidé de ne pas soumettre cette attribution au respect de conditions de performance, car elle a été décidée suite au succès de l'introduction en Bourse.

Ainsi, la Société n'a pas respecté stricto sensu, la recommandation R.5 du Code Middlenext selon laquelle l'attribution définitive de tout ou partie des actions gratuites doit être soumise au respect de conditions de performance.

Néanmoins, au cas particulier, l'attribution a été décidée suite à la réalisation d'une condition de performance préalable tenant au succès de l'introduction en Bourse.

- De même, le Directeur Général, agissant sur délégation du conseil, a décidé le 22 janvier 2016 d'attribuer des options de souscription d'action au profit du Président du Conseil d'administration. L'exercice desdites options n'est pas subordonné à la réalisation de conditions de performance.

Ainsi, la Société n'a pas respecté stricto sensu, la recommandation R.5 du Code Middlenext selon laquelle l'exercice de tout ou partie des stock-options doit être soumis au respect de conditions de performance.

Néanmoins, au cas particulier, l'attribution a été décidée suite à la réalisation d'une condition de performance préalable tenant au succès de l'introduction en Bourse.

1. Le conseil d'administration et les comités

1.1 Le Conseil d'administration

1.1.1. La composition du conseil

Le conseil est composé de sept membres au 31 décembre 2015 :

| Nom | Fonctions dans la Société | Indépendant | Age | Sexe | Nationalité | Nombre d'actions de la Société détenues | AG 1 ^{ère} nomination / AG renouvellement | Année de fin de mandat* |
|----------------------|--|-------------|----------|------------|-------------|---|--|-------------------------|
| Richard Pasternak | Président C.rem (Pdt) C.audit C. rech. | Non | 68 | H | Américaine | 1 617 | Pdt :CA 28/05/2014 CA 26/10/2011 AG 09/05/2012 AG 06/02/2015 | 2018 |
| Jean-Louis Dasseux | DG Adm | Non | 59 | H | Française | 1 011 919 | DG :CA12/07/2005 AG 12/07/2005 AG 29/05/2008 AG 09/05/2012 AG 06/02/2015 | 2018 |
| Catherine Moukheibir | Adm C.audit | Oui | 57 | F | Britannique | 0 | CA 27/05/2015 AG 29/09/2015 | 2018 |
| Christian Chavy | Adm C.audit | Oui | 67 | H | Française | 2 756 | AG 06/02/2015 | 2018 |
| Laura A. Coruzzi | Adm C.rem. C.rech. | Oui | 64 | F | Américaine | 0 | CA 27/05/2015 AG 29/09/2015 | 2018 |
| Michael Davidson | Adm C. rech. | Oui | 60 | H | Américaine | 1 102 | CA 16/01/2015 AG 06/02/2015 | 2018 |
| Marc Rivière | Adm C.rem | Non | 58 | H | Française | 0 | CA 16/01/2015 AG 06/02/2015 | 2018 |
| Total | 7 | 4 | - | 29% | - | 1 017 394 | - | - |

* A l'issue de l'Assemblée Générale tenue au cours de l'année indiquée dans le tableau, appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé

Modifications dans la composition du conseil au cours de l'exercice 2015:

| Nom | Nature du changement | Date | Impact sur la diversification du conseil |
|--|---|--------------------------------|--|
| Alexandra Goll | Démission | CA 16/01/2015 | - |
| Guy P. Nohra | Démission | CA 16/01/2015 | - |
| Marc Rivière | Cooptation en remplacement d'Alexandra Goll | CA 16/01/2015 | - |
| Michael Davidson | Cooptation en remplacement de Guy P. Nohra | CA 16/01/2015 | Nationalité étrangère |
| Olivier Martinez | Nomination | AG 16/02/2015 | - |
| Christian Chavy | Nomination | AG 06/02/2015 | - |
| HealthCap IV Bis, LP Représentée par Johan Christenson | Démission | CA 27/05/2015 | - |
| Olivier Martinez | Démission | CA 27/05/2015 | - |
| Bpifrance Participations (censeur) | Changement de représentant permanent : Mme Maïlys Ferrère remplacée par M. Olivier Martinez | CA 27/05/2015 | - |
| Catherine Moukheibir | Cooptation en remplacement de Johan Christenson (HealthCap IV Bis, LP) | CA 27/05/2015 AG 28/09/2015 | Féminisation Nationalité étrangère |
| Laura A. Coruzzi | Cooptation en remplacement de Olivier Martinez | CA 27/05/2015 AG 28/09/2015 | Féminisation Nationalité étrangère |
| Sofinova Partners représentée par Denis Lucquin | Démission | 26/12/2015 | - |

- Les mandats exercés par les mandataires sociaux dans d'autres sociétés sont présentés dans la partie 14 du document de référence

➤ **Indépendance des membres du Conseil**

Parmi les membres du conseil, quatre d'entre eux sont considérés comme indépendants conformément aux critères édictés par le Code Middlenext de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites dans sa huitième recommandation (repris à l'article 3 du règlement intérieur du conseil), à savoir : Madame Laura A. Coruzzi, Madame Catherine Moukheibir, Monsieur Michael Davidson et Monsieur Christian Chavy.

Le tableau ci-après présente une synthèse de la situation des administrateurs indépendants au regard des critères d'indépendance retenus :

| Critères d'indépendance | Catherine Moukheibir | Christian Chavy | Laura A. Coruzzi | Michael Davidson |
|---|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Ne pas être, ni avoir été au cours des 3 dernières années, salarié ou dirigeant mandataire de la Société ou d'une Société du Groupe | X | X | X | X |
| Ne pas être client, fournisseur, banquier d'affaires, banquier significatif de la Société ou son Groupe ou pour lequel la Société ou son Groupe représente une part significative de l'activité | X | X | X | X |
| Ne pas être un actionnaire de référence de la Société | X | X | X | X |
| Ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence | X | X | X | X |
| Ne pas avoir été auditeur de l'entreprise au cours des 3 années précédentes | X | X | X | X |
| Conclusion sur l'indépendance | Indépendant | Indépendant | Indépendant | Indépendant |

Il est précisé qu'aucun administrateur indépendant n'entretient de relation d'affaires avec la Société et son groupe.

➤ **Représentation des femmes et des hommes au sein du Conseil**

A titre préalable, il est rappelé que le Conseil comporte parmi ses membres deux femmes et cinq hommes, soit un taux de féminisation de 29 %.

Le conseil a souhaité renforcer la représentation des femmes en son sein et a donc décidé de coopter Mesdames Coruzzi et Moukheibir le 27 mai 2015. Ces cooptations ont été ratifiées par l'Assemblée Générale du 29 septembre 2015.

Les objectifs de la Société en matière de diversification de la composition du conseil sont les suivants : A l'issue de l'Assemblée Générale tenue en 2017 à l'effet de statuer sur les comptes de l'exercice écoulé, l'écart entre le nombre de membres de chaque sexe ne pourra être supérieur à 2 si le conseil comprend au plus 8 membres. En revanche, si le nombre d'administrateurs est supérieur à 8, alors le conseil devra comprendre au moins 40% de membres de chaque sexe, conformément à la réglementation.

1.1.2 Les conditions de préparation des travaux du conseil

Pour permettre aux membres du conseil de préparer utilement les réunions, le Président s'efforce de leur communiquer toutes informations ou documents nécessaires préalablement.

C'est ainsi que le projet des comptes annuels a été transmis aux administrateurs 15 jours avant la réunion du conseil appelée à les arrêter.

1.1.3. La tenue des réunions du conseil

Les convocations ont été faites par écrit 5 jours au moins à l'avance, conformément aux dispositions de l'article 16 des statuts.

Le conseil s'est réuni dix fois au cours de l'exercice 2015.

Sur l'exercice 2015, le taux de présence moyen des administrateurs aux réunions du conseil s'élève à 88%.

Le détail de la participation des administrateurs à chaque réunion est présenté dans le tableau ci-dessous pour les réunions du conseil tenues en 2015 :

| Nom \ Date | 16 janv 2015 | 6 février 2015 | 27 février 2015 | 9 mars 2015 | 25 mars 2015 | 5 mai 2015 | 27 mai 2015 | 18 août 2015 | 25 août 2015 | 3 déc 2015 | Total |
|----------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|-------|
| Alexandra Goll | Abs. | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Guy P. Nohra | X | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 100 % |
| Richard Pasternak | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | 100 % |
| Jean-Louis Dasseux | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | 100 % |
| Sofinnova Partners | X | Abs | X | Abs | Abs | X | X | Abs | X | X | 60 % |
| HealthCap | X | X | X | X | X | Abs | Abs | - | - | - | 71 % |
| Marc Rivière | - | X | X | X | X | X | X | X | X | X | 100 % |
| Michael Davidson | - | X | X | Abs | X | X | X | X | X | X | 89 % |
| Christian Chavy | - | X | X | X | X | X | X | X | X | X | 100 % |
| Olivier Matinez | - | X | X | Abs | X | X | X | - | - | - | 83 % |
| Catherine Moukheibir | - | - | - | - | - | - | - | X | X | X | 100 % |
| Laura A. Coruzzi | - | - | - | - | - | - | - | X | X | X | 100 % |
| Total | 83 % | 87 % | 100 % | 62 % | 87 % | 87 % | 87 % | 87 % | 100 % | 100 % | |

Les commissaires aux comptes ont été convoqués à la réunion du conseil d'administration qui arrête les comptes annuels et les comptes semestriels.

Ils ont effectivement participé au conseil du 16 janvier 2015 ayant arrêté les comptes annuels.

Par ailleurs, une session du Conseil d'administration, dite exécutive, s'est tenue le 25 août 2015 hors la présence de Monsieur Dasseux, au cours de laquelle il a été demandé de modifier le format des présentations envoyées au Conseil en avance des réunions, afin d'y introduire un résumé des décisions à prendre et afin que toute décision requérant une dépense supplémentaire par rapport au budget soit mise en perspective par rapport à son impact sur le budget global.

1.1.4. Le règlement intérieur du conseil

Le conseil d'administration du 16 janvier 2015 a adopté un règlement intérieur, applicable depuis l'introduction en Bourse.

Le règlement intérieur du conseil est disponible sur le site Internet de la Société : <http://www.cerenis.com/fr/a-propos-de-cerenis/conseil-d-administration>

1.1.5. La gestion des conflits d'intérêts au sein du Conseil

Concernant la prévention et la gestion des conflits d'intérêts, l'article 2.5 du règlement intérieur du conseil prévoit que :

« Chaque administrateur a le devoir et l'obligation de faire part spontanément au Conseil d'administration de toute situation de conflit d'intérêt, même potentielle ou à venir avec la Société, ou une de ses filiales, dans laquelle il se trouve ou est susceptible de se trouver. Il doit s'abstenir de participer aux débats ainsi qu'au vote de la ou des délibérations correspondantes.

Le Président du Conseil d'administration ou la moitié des administrateurs présents peut également décider que l'administrateur devra s'abstenir des débats et du vote de la ou des délibérations correspondantes. L'administrateur s'engage, par ailleurs, dans cette hypothèse, à quitter la séance du Conseil d'administration le temps des débats et du vote de la ou des délibérations concernées. [...]

Un administrateur ou le représentant permanent si l'administrateur est une personne morale, ne peut s'engager à titre personnel, dans des entreprises ou des affaires concurrentes à la Société, sans en informer préalablement le Conseil d'administration et avoir recueilli son autorisation.

Un administrateur qui ne s'estimerait plus en mesure de remplir sa fonction au sein du Conseil ou des Comités dont il est membres, doit démissionner. »

1.1.6. Thèmes débattus lors des réunions du conseil et bilan d'activité

Les thèmes effectivement débattus lors des réunions du conseil ont été les suivants :

- Arrêté du capital suite à l'exercice de BCE,
- Arrêté des comptes annuels et semestriels,
- Préparation et Convocation de l'Assemblée Générale Annuelle appelée également à se prononcer sur des délégations financières,
- Réalisation d'une augmentation de capital par offre au public dans le cadre de l'introduction en Bourse,
- Constat de la démission d'administrateurs et cooptations en remplacement,
- Examen de l'indépendance des administrateurs,
- Point sur la représentation équilibrée entre les hommes et les femmes au sein du conseil,

- Point sur la composition des comités,
- Confirmation des mandats du Directeur général et du Président du conseil,
- Adoption d'un nouveau règlement intérieur du conseil,
- Fixation de la rémunération des mandataires -
- Attribution gratuite d'actions et délégations données au Directeur Général à l'effet d'attribuer des stock-options et BSA,
- Adoption d'une charte de déontologie,
- Point sur les activités de recherche et développement et les études en cours,
- Fixation de l'ordre du jour et convocation de l'assemblée générale mixte du 28 septembre 2015,
- Création d'un comité de la recherche,
- Point sur la composition des équipes cliniques.

1.1.7. Évaluation des travaux du conseil

Lors de sa réunion du 1^{er} mars 2016, le conseil a procédé à une évaluation de son fonctionnement en vue d'en améliorer les conditions.

Cette évaluation s'est faite de manière interne au moyen de questionnaires d'auto évaluation adressés aux administrateurs portant sur les sujets suivants et suivis d'entretiens individuels entre le Président du conseil et chacun de ses membres : les principaux défis auxquels la Société est confrontée, les opportunités à évaluer, les questions non ou insuffisamment débattues lors des réunions du conseil, la performance du management, la revue du code de déontologie et l'amélioration des travaux du conseil.

Au regard des résultats de cette évaluation, le fonctionnement du conseil a été jugé : très satisfaisant.

La présentation des résultats d'évaluation a fait l'objet d'un débat au conseil.

A cette occasion, le conseil a envisagé les pistes d'amélioration suivantes : une plus grande préparation des réunions par les membres du conseil et la mise en place - la veille de chaque réunion du conseil - d'une réunion du comité de la recherche ouverte à tous les membres du conseil.

1.2 Organisation et fonctionnement des comités spécialisés

Le conseil a constitué trois comités :

1.2.1. Le comité d'audit

Concernant le comité d'audit, la Société se réfère au rapport du groupe de travail de l'AMF présidé par M. Poupart Lafarge sur le comité d'audit du 22 juillet 2010.

Ce comité est composé de trois membres : Monsieur Chavy, administrateur indépendant, Monsieur Pasternak, Président du conseil, et Madame Moukheibir, administrateur indépendant.

Les critères retenus pour qualifier l'indépendance des membres des comités, et notamment du comité d'audit, sont les mêmes que ceux retenus pour apprécier l'indépendance des membres du conseil précités.

Monsieur Chavy (président du comité) et Madame Moukheibir sont considérés comme indépendants et compétents en matière financière et comptable.

Leur compétence en la matière a été retenue par le conseil compte tenu de leurs fonctions actuelles et passées décrites au chapitre 14 du présent document de référence.

Par ailleurs, le troisième membre du comité justifie également de compétences minimales en matière financière ou comptable.

La présidence du comité est confiée à : Monsieur Chavy.

Les missions du comité d'audit, les règles de fonctionnement et de composition dudit comité sont exposées au paragraphe 16.3.1 du présent document

Le comité s'est réuni quatre fois depuis le 1^{er} janvier 2015 et a réalisé les travaux suivants : Point sur l'utilisation des fonds levés lors de l'introduction en bourse, Revue du budget pour 2015 et préparation du budget pour 2016 et 2017, discussion sur le budget et la stratégie de nouvelles opportunités, revue des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015, revue du rapport de gestion, du projet de document de référence et des différents documents se rapportant à l'approbation des comptes, revue des procédures de contrôle interne.

Le taux de participation à ce comité s'élève à : 100 %

Les membres du comité ont disposé de délais suffisants pour examiner les documents financiers et comptables, ont eu la possibilité d'entendre les commissaires aux comptes, le directeur financier, le responsable de la comptabilité et de la trésorerie.

Le comité a rendu compte de ses travaux au conseil qui en a pris acte et a suivi l'ensemble de ses recommandations.

Lors de son évaluation annuelle, le conseil a évalué les travaux du comité d'audit au regard des objectifs qui lui avaient été fixés. Le conseil a considéré très satisfaisants les travaux du comité et a formulé les pistes d'amélioration suivantes : travailler à une anticipation des différents scénarii de succès ou d'échec des études cliniques en cours.

1.2.2. Le comité des rémunérations

Le comité des rémunérations, est composé de trois membres : Monsieur Pasternak, Président du conseil, Monsieur Rivière et Madame Coruzzi, administrateur indépendant.

La présidence du comité est confiée à : Monsieur Pasternak.

Les missions du comité des rémunérations, les règles de fonctionnement et de composition dudit comité sont exposées au paragraphe 16.3.2 du présent document

Le comité s'est réuni huit fois depuis le 1^{er} janvier 2015.

Il a notamment réalisé les travaux suivants : Discussions en matière d'augmentation de salaires, de bonus pour 2014 et de plans de stock-options à la suite de l'introduction en bourse, points sur les objectifs pour 2015, examen des indemnités de départ de Messieurs Jean-Louis Dasseux et Cyrille Tupin, propositions d'attribution de stock-options, examen de nouveaux candidats, comité ad hoc chargé de délivrer une recommandation au Conseil en matière d'allocation de bonus et stock-options, benchmark relatif aux membres indépendants et rémunération du Président, réexamen de l'octroi de bonus exceptionnels post introduction en bourse, présentation du degré de réalisation des objectifs pour 2015, revue des performances individuelles et des augmentations de salaires, recommandations en matière de bonus individuels, proposition d'objectifs pour 2016.

Le taux de participation à ce comité s'élève à : 100 %

Le comité a rendu compte de ses travaux au conseil qui en a pris acte et a suivi l'ensemble de ses recommandations

1.2.3 Le comité de la recherche

Le comité de la recherche est composé de trois membres : Monsieur Davidson, administrateur indépendant, Madame Coruzzi, administrateur indépendant, et Monsieur Pasternak.

La présidence du comité est confiée à Monsieur Davidson.

Le Comité de la recherche est notamment chargé :

- D'assister le Conseil dans le suivi des études en cours et tenir informé le Conseil du déroulement des études, et notamment d'examiner le plan d'audit, définir avec le management le format de reporting au conseil, examiner les résultats, revoir la stratégie de publication,
- D'assister le Conseil dans l'identification et l'analyse de nouvelles opportunités de développement,
- De faciliter les communications du Conseil avec le *Scientific Advisory Board*.

Le Comité s'est réuni quatre fois depuis le 25 août 2015, date de sa création, et a réalisé les travaux suivants : suivi du déroulement des études cliniques et programmes et suivi des audits menés sur les études en cours, les centres d'investigation et les systèmes.

Le taux de participation à ce comité s'élève à : 100 %.

2. Direction Générale et Présidence du Conseil

2.1 Modalités d'exercice de la Direction Générale

Les fonctions de Directeur Général et de Président du conseil sont dissociées depuis le 12 juillet 2005.

Le conseil lors de sa réunion du 6 février 2015 a confirmé la dissociation des fonctions et renouvelé les Président et Directeur Général dans leur fonction.

Monsieur Richard Pasternak assure la Présidence du conseil et Monsieur Jean-Louis Dasseux, la Direction Générale de la Société.

2.2 Limitation des pouvoirs du directeur général

Conformément à l'article 1 du règlement intérieur, le Conseil d'administration, approuve, préalablement à leur mise en œuvre par la Direction Générale des opérations significatives de la Société :

- Toute décision de procéder à un transfert de tout actif substantiel ou de toute propriété intellectuelle/industrielle substantielle appartenant à la Société ;
- Toute décision de procéder à une acquisition d'actifs stratégiques notamment un élément de propriété industrielle au profit de la Société ;
- Toute décision de procéder à la création d'une filiale ou la réalisation de toute opération sur les titres de toute filiale de la Société ;
- Toute opération significative susceptible d'affecter la stratégie de la Société ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ;
- Toute décision significative d'implantation à l'étranger.

En outre, le Directeur Général devra soumettre à l'approbation du Conseil d'administration le budget annuel de la Société ainsi que toute révision de ce dernier et devra agir dans les limites fixées par le budget approuvé par le Conseil d'administration.

2.3 Missions particulières confiées au Président du conseil

Néant.

3. Rémunération des mandataires sociaux

3.1 Rémunération des membres du conseil

L'enveloppe de jetons de présence s'élève à 50 000 euros. Elle a été votée par l'Assemblée Générale du 26 juin 2013.

Le Conseil a décidé, lors de sa réunion du 25 août 2015, de fixer à 25.000 euros bruts par an la rémunération des administrateurs indépendants sur la base d'une participation effective, en personne ou par moyens de télécommunication, à l'ensemble des réunions du Conseil ; ce montant devant être réduit au prorata du nombre total de réunions en cas d'absence. Par exception à ce qui précède, pour l'année 2015, seules les réunions du Conseil postérieures à la première cotation des actions sur le marché Euronext seront prises en compte pour le calcul.

Le montant des jetons de présence versés au cours de l'exercice 2015 figure au paragraphe 15 du document de référence.

Le Conseil a décidé, par ailleurs, le principe d'une attribution de BSA à hauteur de 33.250 BSA à l'arrivée d'un administrateur indépendant, l'exercice desdits BSA devant être soumis aux mêmes

critères de performance que ceux qui seront fixés pour les octrois faits au bénéfice des dirigeants et salariés de la Société.

Dans ce cadre, le Directeur Général, sur subdélégation du Conseil d'administration en date du 22 janvier 2016, a décidé d'octroyer, au profit des membres indépendants du Conseil, à savoir Madame Laura Coruzzi, Madame Catherine Moukheibir, Monsieur Christian Chavy et Monsieur Michael Davidson, un nombre total de 133.000 BSA, à hauteur de 33.250 chacun.

Madame Moukheibir n'a pas souscrit ses BSA ; ces derniers sont en conséquence caducs.

Leur prix d'émission sera égal à 9,36 euros. Ils seront exerçables à raison d'1/24^{ème} à l'issue de chaque mois calendaire écoulé à compter du 3 décembre 2015.

3.2 Rémunération des dirigeants mandataires

Le conseil arrête la politique de rémunération des mandataires sociaux et les rémunérations de chacun d'eux sur proposition du comité des rémunérations.

Cette politique porte de façon exhaustive sur les rémunérations fixes, variables et exceptionnelles auxquelles s'ajoutent les avantages de toute nature consentis par la Société (retraites, indemnités de départ, ...).

Elle est déterminée non seulement en fonction du travail effectué, des résultats obtenus, de la responsabilité assumée mais encore au regard des pratiques observées dans les entreprises comparables et des rémunérations des autres dirigeants de l'entreprise.

Le président du conseil perçoit une rémunération fixe de 40.000 euros au titre de ses fonctions de Président du conseil.

Il a, par ailleurs, perçu en 2015 une rémunération exceptionnelle de 30.000 euros

- au titre de son accompagnement passé dans le cadre de la restructuration de la Société à hauteur de 10.000 euros bruts.
- au titre des travaux accomplis pendant l'introduction en bourse à hauteur de 20.000 euros bruts.

La rémunération du Directeur Général se compose comme suit :

3.2.1. Détermination de la partie fixe

Le conseil arrête la partie fixe de la rémunération du Directeur Général lors du premier conseil qui suit la clôture pour chaque exercice.

Dans ce cadre, il tient compte de l'inflation et de la performance de la Société dans son ensemble.

3.2.2. Détermination de la part variable de la rémunération

Le Conseil fixe chaque année, en début d'exercice, les critères de la rémunération variable au titre de l'exercice en cours.

Il constate également en début d'exercice la réalisation des objectifs fixés pour l'exercice précédent et le montant de la rémunération variable due à ce titre.

Les critères fixés par le conseil pour la rémunération variable du Directeur Général pour les exercices 2014 et 2015 sont détaillés au paragraphe 15.1 sous le tableau 2 (qui précisent les montants de la rémunération due et versée au Directeur Général pour les exercices 2014 et 2015).

Concernant la proportion de la part variable par rapport à la part fixe, le montant cible de la rémunération variable 2015 a été fixé à 40% de sa rémunération fixe.

3.2.2. Rémunération exceptionnelle

Compte tenu du succès de l'introduction en Bourse, le conseil a décidé d'allouer une rémunération exceptionnelle au Directeur Général (versée pour partie dans le cadre du financement d'un véhicule de fonction et pour le solde en espèce).

3.2.3. BSA, Stock-options et attribution gratuite d'actions

- Politique d'attribution

- **BSA**

A titre préalable, il est rappelé que la politique d'attribution de BSA aux administrateurs indépendants est détaillée ci-dessus.

- **Stock-options**

- Agissant sur subdélégation du conseil, le Directeur Général a décidé le 22 janvier 2016 d'attribuer 134.417 options de souscription d'actions au Président du Conseil.

Le prix de souscription a été fixé à 9,36 euros et correspond à 80 % de la moyenne des cours des 20 séances de Bourse précédant l'attribution.

- **Actions gratuites**

Le Conseil d'administration du 3 décembre 2015 a décidé, suite au succès de l'introduction en Bourse, d'attribuer des actions gratuites aux salariés de la Société ainsi qu'au Directeur Général non soumises à conditions de performance.

Par ailleurs, le Conseil d'administration du 21 janvier 2016 a décidé d'attribuer des actions gratuites aux salariés de la Société ainsi qu'au Directeur Général. Pour chaque bénéficiaire, 20% des actions ainsi attribuées ne sont pas soumises à condition de performance, les 80% restant étant soumis au respect d'une condition de performance liée à l'atteinte du critère principal d'une étude clinique (CARAT).

Dans le cadre de ces deux plans, la période d'acquisition a été fixée à un an (étant précisé que pour les actions soumises à condition de performance, elle interviendra à la plus tardive des deux dates suivantes : un an après la décision d'attribution ou au moment de la réalisation de la condition de performance).

Dans le cadre de ces deux plans, la période de conservation a été fixée à un an à compter de la date d'acquisition définitive.

- Politique de conservation des stock-options et actions gratuites

En matière de stock-options, le conseil a décidé de fixer à 10 % la quantité d'actions issues de levées d'options devant être conservées par le Président du Conseil au nominatif jusqu'à la cessation de fonction.

En matière d'attribution d'actions gratuites, le conseil dans ses réunions du 3 décembre 2015 du 21 janvier 2016 a décidé de fixer à 10% la quantité d'actions attribuées gratuitement devant être conservées au nominatif par le Directeur Général jusqu'à la cessation de fonction.

3.2.4 Avantages en nature

Le Directeur Général bénéficie de la mise à disposition d'un véhicule de fonction.

Le Président du conseil ne bénéficie pas d'avantages en nature.

3.2.5 Indemnités, avantages et rémunérations accordés aux mandataires à raison de la cessation ou du changement de leurs fonctions – Retraites - Contrat de travail

Ces éléments figurent dans le tableau 11 inséré au paragraphe 15.1 du présent document.

4. Participation des actionnaires à l'Assemblée Générale

Les modalités de participation des actionnaires aux assemblées générales figurent à l'article 26 des statuts.

L'assemblée se compose de tous les actionnaires quel que soit le nombre d'actions qu'ils possèdent.

Il est justifié du droit de participer aux assemblées générales par l'inscription en compte des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte au deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris (i) soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, (ii) soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

L'inscription en compte des titres au porteur est constatée par une attestation de participation délivrée par l'intermédiaire habilité.

A défaut d'assister personnellement à l'assemblée, les actionnaires peuvent choisir entre l'une des trois formules suivantes : (i) Donner une procuration à la personne physique ou morale de son choix dans les conditions de l'article L. 225-106 du Code de commerce;(ii) Adresser une procuration à la Société sans indication de mandat ; (iii) Voter par correspondance.

Les demandes d'inscription de projets de résolutions ou de points à l'ordre du jour par les actionnaires doivent être envoyées au siège social, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception ou par télécommunication électronique, au plus tard vingt-cinq jours avant la tenue de l'assemblée générale, sans pouvoir être adressées plus de vingt jours après la date de publication au BALO de l'avis préalable.

5. Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

Cf. table de concordance du rapport de gestion figurant au paragraphe 27 du présent document

II- LES PROCEDURES DE CONTROLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES

A la demande du Président du Conseil d'Administration, la Direction financière a réuni les éléments constitutifs du présent Rapport sur la base des différents travaux réalisés dans le domaine du Contrôle interne du Groupe.

Le dispositif de contrôle interne couvre le Groupe, constitué de la mère et sa filiale.

1. Définition et objectif du contrôle interne

Dans le cadre de son introduction sur le marché réglementé NYSE Euronext à Paris, le Groupe a mis en œuvre une politique de contrôle interne et un certain nombre de procédures.

Cerenis a rédigé le présent rapport conformément au cadre de référence de l'AMF, portant sur les dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne pour les valeurs moyennes et petites.

Cette démarche vise ainsi à fournir une assurance raisonnable sur l'atteinte des objectifs suivants :

- la conformité aux lois et règlements en vigueur,
- la réalisation et le déploiement des instructions fixées par le conseil d'administration,
- le bon fonctionnement des processus internes du Groupe, notamment ceux concourant à la sauvegarde des actifs et à la sécurité des personnes,
- la fiabilité de l'information financière,
- prévenir et maîtriser les risques inhérents aux activités du Groupe, qu'ils soient opérationnels, industriels ou financier,
- prévenir et maîtriser les risques d'erreur ou de fraude.

Le conseil d'administration a conçu et fait évoluer le dispositif de contrôle interne. Celui-ci fait l'objet d'une communication adéquate et régulière en vue de sa mise en œuvre par les managers et collaborateurs de l'entreprise. Il est fondé sur des règles de conduite et d'intégrité portées par les organes de gouvernance et communiquées à tous. Il s'articule autour des principes suivants :

- une organisation comportant une définition claire des responsabilités, disposant des ressources et des compétences adéquates et s'appuyant sur des systèmes d'information et des procédures appropriés ;
- un dispositif de gestion des risques visant à recenser, analyser et traiter les principaux risques identifiés au regard des objectifs;
- des activités de contrôle proportionnées aux enjeux propres à chaque processus et conçues pour réduire les risques susceptibles d'affecter la réalisation des objectifs du Groupe ;
- une surveillance permanente du dispositif de contrôle interne ainsi qu'un examen régulier de son fonctionnement.

Ce dispositif contribue à la maîtrise des activités, à l'efficacité des opérations et à l'utilisation efficiente des ressources sans toutefois fournir une garantie absolue que les objectifs du Groupe seront atteints.

2. Les composantes du contrôle interne

Le dispositif de contrôle interne repose aujourd'hui sur une dynamique forte d'autonomie et de collaboration au sein du Groupe, favorisant l'alignement des objectifs, des ressources et des moyens mis en œuvre.

Il s'articule autour de la définition claire et précise des objectifs et délégations, d'une politique des ressources humaines assurant de disposer du personnel et compétence adéquates, des systèmes d'information et d'outils adaptés.

2.1. Organisation du contrôle interne et modes opératoires

- Conseil d'Administration, Comité d'audit, Comité de la recherche et Comité des rémunérations

Le Conseil d'administration est chargé de définir, manager et surveiller le contrôle interne. Il est assisté des comités d'audit et des rémunérations, dont les attributions sont présentées ci-dessus.

Si nécessaire, le Conseil d'Administration et ses comités peuvent faire procéder aux contrôles et vérifications qu'ils jugent opportuns, d'entendre toute personne ou prendre les initiatives qu'ils jugeraient nécessaire en la matière.

Au cours de l'exercice 2015, un audit « clinique » a été mis en place pour l'étude CARAT. CERENIS a demandé à une société spécialisée de conduire un programme d'audit.

Cette société est dédiée au management de la qualité, des processus et des risques dans le domaine de la recherche clinique, de l'épidémiologie et de la pharmacovigilance. Le programme d'audit qui concerne toutes les parties prenantes de l'essai clinique (promoteur, sites d'investigation, sociétés de recherche sous contrat, prestataires...) a pour objet de vérifier :

- la sécurité des patients et le respect de leurs droits,
- la conformité de l'essai à la réglementation et aux recommandations applicables,
- la qualité des données recueillies.

Ce programme d'audit se déroule actuellement conformément à sa planification.

Un audit similaire sera mené sur l'étude TANGO.

- Managers et collaborateurs

Les grandes orientations et les objectifs sont déterminés par le Conseil d'Administration pour être ensuite mis en œuvre et réalisés par les collaborateurs de l'entreprise.

Régulièrement des Team Meeting sont organisés afin de faire un point d'étape pour y échanger des difficultés, progrès, avancement des projets. Il en résulte des actions correctives.

L'effectif du Groupe étant restreint, la sensibilisation de chacun est rappelée au quotidien, le Groupe organise une à deux réunions par an afin de rappeler tous ces objectifs.

- Procédures

Malgré l'effectif restreint, le Groupe veille au respect du principe de la séparation des tâches.

Le Groupe a mis en place un ERP avec un système de séparation des tâches et un schéma d'approbation très stricts. Ces derniers sont intégrés au système ERP et tiennent compte de seuils de matérialité pour définir les différents niveaux d'approbation et d'autorisation.

L'organisation managériale, articulée autour de délégations de pouvoir internes et externes a été définie pour conduire les opérations du Groupe ; ainsi, l'ensemble des collaborateurs du Groupe est impliqué dans le dispositif du contrôle interne.

Les procédures mises en place par le Groupe dans le cadre de son contrôle interne sont revues et évaluées par les commissaires aux comptes. Les conclusions de ces travaux sont communiquées à la Direction financière et pour lui permettre d'apporter les actions correctives et d'améliorer le contrôle interne du Groupe.

La protection des informations sensibles est une préoccupation de l'ensemble des acteurs impliqué dans le Groupe (collaborateurs, cadres dirigeants,...). Lorsque le Groupe organise une réunion, il est généralement rappelé qu'il est essentiel que chacun ait conscience de l'aspect confidentiel des informations divulguées et de la nécessité d'une diffusion maîtrisée de cette information en interne comme en externe.

2.2. Diffusion des informations en interne

Les principaux cadres de l'entreprise sont présents depuis l'origine ; ils sont les principaux prescripteurs et garants de l'application des procédures.

Le Groupe s'appuie sur des procédures écrites, qui ont toutes été revues au cours de l'année et qui seront remises aux salariés début 2016 ; afin d'assurer un suivi, il leur sera demandé une confirmation de lecture.

Elles sont également disponibles sur un espace partagé du réseau.

2.3. Le recensement et la gestion des risques

La cartographie des risques inhérents au Groupe est présentée au chapitre 4 du document de référence. Ce chapitre détaille les facteurs de risques pouvant avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière et ses résultats.

Face à un certain nombre de ces risques, le Groupe adopte une politique de précaution en matière d'assurance et de couverture de risque ; elle considère qu'à ce jour la couverture d'assurance dont elle dispose est adaptée pour l'ensemble des opérations.

Les conclusions des travaux des commissaires aux comptes sur le contrôle interne permettent à la direction financière d'enrichir le dispositif d'identification des risques.

2.4. Les activités de contrôle

Afin d'atteindre ses objectifs, le Groupe a mis en place de nombreux dispositifs organisationnels et techniques, les principales mesures mises en œuvre sont décrites ci-après :

- Contrôles de pilotage :

- la Société procède à une clôture mensuelle, avec un niveau de qualité proche d'une clôture semestrielle ou annuelle :
- la Société procède également à un contrôle budgétaire en rapprochant les situations mensuelles du budget validé par le Conseil d'Administration
- la Société dispose enfin d'outils de suivi de trésorerie afin de gérer au mieux ses devises et d'optimiser les revenus liés à ses excédents de trésorerie.

- Reporting : la Société utilise ces éléments dans ses présentations aux différents comités :
 - o Suivi budgétaire, présentation des écarts et analyse
 - o Suivi des études cliniques et rapprochement avec les budgets
- Sécurité informatique : le Groupe est propriétaire des serveurs de données, la gestion des mails est externalisée ; le Groupe a conclu un contrat d'infogérance avec une entreprise locale. Consciente des enjeux et des risques liés à la sécurité informatique, le Groupe a développé une solution de Cloud privé qui est opérationnelle depuis février 2016.
- Propriété intellectuelle : le Groupe a protégé l'ensemble de ses recherches par des brevets ; il s'appuie sur un réseau de cabinets d'avocats spécialisés en propriété intellectuelle et plus particulièrement spécialisés dans le domaine Pharmaceutique.
- Les principaux contrats engageant le Groupe sont revus par des avocats spécialisés en fonction de leur spécificité (droit des sociétés, fiscal, social).
- Communication aux investisseurs : le Groupe communique son calendrier financier, indiquant les dates de mise à disposition de son information financière et comptable y compris sur le site internet du Groupe en conformité avec la réglementation en vigueur.
- Sécurités des personnes et des locaux :
L'accès aux locaux est sécurisé par digicodes, la surveillance est assurée les nuits et les weekends end par une société de télésurveillance qui envoie un agent de sécurité lors de la détection d'une intrusion.

2.5. Contrôle interne relatif à l'élaboration de l'information financière et comptable

Les processus comptables et financiers correspondent à l'ensemble des activités permettant de transformer les opérations économiques entreprises par le Groupe en informations comptables et financières. Ces procédures sont principalement mises en œuvre par le département comptable et financier.

La fonction comptable et financière est gérée en interne par deux personnes, dont le Directeur Financier, assisté par un cabinet d'expertise comptable indépendant (réglementation comptable, fiscale et sociale françaises). La clôture mensuelle, décrite ci-dessus, est produite, en fonction de sa criticité, dans un délai maximum de 15 jours.

2.5.1. Les processus de production et de consolidation des comptes

Dans le cadre de la production des comptes consolidés, le périmètre de contrôle interne et comptable est constitué au 31 décembre 2015 par :

- la société mère : Cerenis Therapeutics Holding SA, basée à Labège – France
- la société Cerenis Therapeutics Inc, basée à Ann Arbor – USA

Les comptes sociaux et consolidés annuels sont commentés et accompagnés par un rapport financier annuel et les comptes semestriels par un rapport semestriel d'activité.

La production des comptes des deux entités composant le Groupe, dans le respect des normes applicables dans chaque pays, est assuré :

- Cerenis Therapeutics Holding SA : la gestion comptable quotidienne est assurée en interne, la réalisation de la paie et la revue fiscale est confiée à un expert-comptable.

- Cerenis Therapeutics Inc : la gestion quotidienne est également réalisée en interne, la revue des éléments fiscaux est assurée par un cabinet spécialisé.

Les comptes consolidés, établis en normes IFRS, sont produits en interne avec l'assistance d'un cabinet d'expertise comptable indépendant, différent de celui qui intervient sur les comptes sociaux français.

2.5.2. Organisation et sécurité des systèmes d'information

Le système d'information comptable est organisé à partir des outils suivants :

- Un système ERP (Entreprise Resource Planning) SAP Business One ; progiciel intégré permettant une gestion structurée et interconnectée des différents processus comptables. Au cours de l'exercice, le Groupe a procédé à la mise à jour de sa version du progiciel, en migrant sur la dernière version 9.1. Cet outil permet la gestion des commandes et achats avec l'existence de workflow permettant de sécuriser les processus et circuits d'informations, la gestion de la comptabilité et des finances ; tous les documents sont numérisés et liés aux différents éléments. L'utilisation de SAP B1 permet de répondre aux obligations de l'administration fiscale sur les contrôles informatisés des comptabilités (export du fichier des écritures comptables).

L'hébergement, la maintenance et les sauvegardes ont été externalisés, l'utilisation est possible via un lien privé en fibre optique pour les salariés sédentaires du siège et via un lien sécurisé (<https://>) pour les nomades et les salariés de la filiale US.

- Logiciel de consolidation acquis dans sa version monoposte ; des sauvegardes des bases sont régulièrement effectuées et sauvegardées sur différents sites
- Le Groupe ayant recours à des prestataires externes pour la réalisation de certaines tâches : paye, gestion des immobilisations et revue fiscale, il laisse au cabinet d'expertise comptable le soin de sauvegarder les données. Toutefois, le Groupe réclame tous les ans, à l'issue de la clôture des comptes une sauvegarde du dossier qui est stockée sur ses serveurs.
- Outils développés sur Excel.

Le Groupe travaille sur une refonte complète de ses systèmes informatiques avec la mise en service en février 2016 d'un Cloud privé. Cette nouvelle architecture renforcera la sécurisation des données et contribuera à l'amélioration des performances de l'entreprise.

2.5.3. Procédures de gestion de l'information financière externe

Afin de limiter le risque lié aux obligations des personnes détenant une information privilégiée susceptible d'avoir une influence sensible sur le cours, le Groupe a mis en place et diffusé, aux personnes concernées, un Code de déontologie.

Par ailleurs, le Groupe a, conformément à la réglementation, mis en place, de façon permanente, une liste de personnes dites « initiées » qui est soumise tous les ans au conseil d'administration.

Tous les communiqués financiers, cliniques ou stratégiques sont revus et validés par la Direction Générale et le conseil d'administration.

L'information financière est diffusée dans le strict respect des règles de fonctionnement des marchés et du principe d'égalité de traitement des actionnaires.

2.6. Perspectives

Le dispositif de contrôle interne ne peut fournir une garantie absolue que les objectifs du Groupe en la matière seront atteints. Il existe des limites inhérentes à tout système de contrôle interne relevant notamment des incertitudes du monde extérieur, de l'exercice de la faculté de jugement ou des perturbations pouvant survenir en raison d'une défaillance ou d'une simple erreur, la dérogation aux règles de contrôle par la direction et la collusion.

Cependant, en 2016, la Groupe va poursuivre sa démarche d'adaptation continue de ses procédures de contrôle interne et portera notamment ses efforts sur :

- la poursuite de la formalisation et leur application des procédures internes,
- la poursuite de la sensibilisation des employés et du management à la revue systématique des risques et au développement des outils efficaces et adaptés aux besoins de l'entreprise et de son personnel

Le président du conseil d'administration

CERENIS THERAPEUTICS HOLDING

Société Anonyme
265, rue de la Découverte
31670 Labège

Rapport des commissaires aux comptes établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce sur le rapport du président du conseil d'administration

Exercice clos le 31 décembre 2015

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Il appartient au président d'établir et de soumettre à l'approbation du conseil d'administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce, relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du président concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que le rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président du conseil d'administration, établi en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Autres informations

Nous attestons que le rapport du président du conseil d'administration comporte les autres informations requises à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Nantes et Balma, le 10 mars 2016

Les commissaires aux comptes

HLP Audit

Deloitte & Associés

Freddy GARCIN

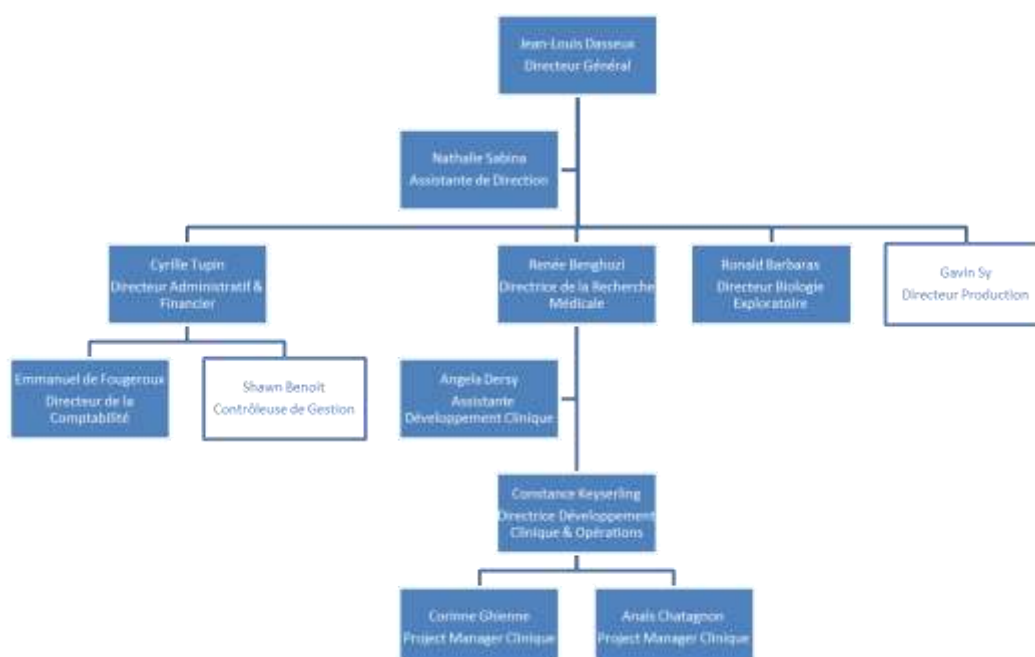
Associé

Etienne ALIBERT

Associé

17. SALARIES

17.1. Nombre de salariés et répartition par fonction



Les principaux managers de la Société bénéficient d'une grande expérience dans leurs domaines respectifs. Ces expériences sont résumées au paragraphe 6.6 « Organisation de la Société » du présent document de référence.

L'effectif moyen, pour la Société et sa filiale, s'élève à 12 salariés en 2015, contre 9 salariés en 2014.

17.2. Participations et stocks options détenus par les mandataires sociaux

Le nombre d'action de la Société détenu par les mandataires sociaux figure au paragraphe 1.1.1 du rapport du président inclus au chapitre 16.5 du présent document.

Par ailleurs, les BSA, Stock Option, BSCPE détenus par les mandataires sociaux figurent au chapitre 21.1.4..

Enfin les Actions gratuites détenues par les mandataires sociaux figurent au chapitre 15.1 du présent document.

17.3. Accord de participation collectif des salariés

La Société n'a mis en place aucun accord de participation collective des salariés dans le capital.

17.4. Contrats d'intéressement et de participation

Néant.

17.5. Responsabilité Sociale de l'Entreprise

Ce rapport a pour objet de décrire l'engagement et les projets de CERENIS dans les domaines de sa responsabilité sociale, environnementale et sociétale. Ce rapport a été établi dans le cadre des exigences de l'article 225 de la loi 2010-778 dite du Grenelle 2 et de son décret n°2012-557. Il a fait l'objet d'un rapport par un organisme tiers indépendant dont le rapport figure en annexe de ce document.

Le périmètre social correspond à la société Cerenis Therapeutics Holding SA basée en France ainsi que Cerenis Therapeutics Inc., sa filiale à 100% basée aux Etats Unis, ci-après dénommées ensemble "le Groupe".

Pour les indicateurs environnementaux, le périmètre correspond uniquement à la Société Cerenis Therapeutics Holding SA. L'autre entité Therapeutics Cerenis Inc. est donc exclue ; nous considérons que son impact environnemental n'est pas significatif pour le Groupe.

1 Responsabilité sociale

1.1 Emploi

Cerenis Therapeutics est une société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de nouvelles thérapies HDL pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques. Cerenis développe des mimétiques des HDL et des molécules élevant la concentration des HDL pour induire la régression rapide de la plaque d'athérome chez les patients à risque et les patients déficients en HDL.

Les contrats de travail conclus entre la Société et le personnel prévoient des engagements de fidélité et loyauté, d'exclusivité de service et de secret professionnel et confidentialité ; les contrats comprennent également une clause de non sollicitation.

- Effectif

Au 31 décembre 2015, la Société compte 12 salariés (à plein temps) contre 9 au 31 décembre 2014.

Le lieu de travail pour les salariés en France se situe à Labège (31670), celui pour les salariés de la filiale aux Etats Unis est situé à Ann Arbor (Michigan).

Les effectifs se répartissent, par statut, par type de contrat, par département et par âge de la manière suivante :

| | France | USA | 2015 | France | USA | 2014 |
|-----------------------------|--------|-----|-------|--------|-----|-------|
| Effectif total au 31/12 | 10 | 2 | 12 | 7 | 2 | 9 |
| dont Cadre | 9 | 2 | 11 | 7 | 2 | 9 |
| dont Non Cadre | 1 | | 1 | | | 0 |
| dont CDI | 10 | 2 | 12 | 7 | 2 | 9 |
| dont Femmes | 5 | 1 | 6 | 4 | 1 | 5 |
| dont Hommes | 5 | 1 | 6 | 3 | 1 | 4 |
| dont Administratif | 3 | 1 | 4 | 3 | 1 | 4 |
| dont Business Développement | 0,5 | | 0,5 | 0,5 | | 0,5 |
| dont R&D | 6,5 | 1 | 7,5 | 3,5 | 1 | 4,5 |
| dont Biologie | 1 | | 1 | 1 | | 1 |
| dont Production | | 1 | 1 | | 1 | 1 |
| dont Clinique | 5,5 | | 5,5 | 2,5 | | 2,5 |
| Age moyen | 49,7 | 44 | 48,75 | 49,14 | 43 | 47,78 |
| dont 30 à 39 ans | 2 | 1 | 3 | 2 | 1 | 3 |
| dont 40 à 49 ans | 3 | | 3 | 1 | 1 | 2 |
| dont 50 à 59 ans | 4 | 1 | 5 | 4 | | 4 |
| dont 60 ans et plus | 1 | | 1 | | | 0 |

- **Embauches et licenciements**

Les mouvements sur l'exercice 2015 (embauches et départs) se décomposent de la manière suivante :

| | France | USA | Total |
|------------------------------|--------|-----|-------|
| Effectif total au 31/12/2014 | 7 | 2 | 9 |
| Recrutement | 4 | | 4 |
| Démission | 1 | | 1 |
| Effectif total au 31/12/2015 | 10 | 2 | 12 |

Aucun licenciement n'a été constaté sur la période.

Pour assurer son développement, la Société privilégie les emplois stables et durables, c'est pourquoi l'ensemble des salariés est recruté en Contrat à Durée Indéterminée (CDI) et en temps complet.

Le processus de recrutement mise en place par la Société repose :

- sur une large diffusion des offres en multipliant les canaux de diffusion ;
- sur un respect de l'égalité des chances et de la parité ;
- sur une analyse pertinente et rigoureuse des candidatures, afin de ne pas faire perdre de temps ni aux candidats, ni aux managers ;
- sur les compétences du candidat, mais aussi sur sa personnalité et son identité.

Les entretiens sont menés de la façon suivante :

- entretien avec le responsable hiérarchique supérieur afin de détailler précisément les tâches et missions, en toute confidentialité ;
 - rencontre avec l'équipe et différents personnel de l'entreprise afin que le candidat puisse se présenter et également apprécier l'environnement et la culture d'entreprise ; l'entreprise recrute un collaborateur mais le candidat adopte une entreprise en adhérant à son projet ;
 - chaque candidat reçoit une réponse, même si elle est négative.
- Rémunérations et évolution

Les charges de personnel de la Société ont progressé sur l'exercice 2015 de 12,3%, la masse salariale constitue l'un des principaux postes de dépenses opérationnelles. La conduite des opérations de recherche, et principalement le suivi des études cliniques, nécessite un capital humain important et qualifié.

L'évolution des charges de personnel se présente ainsi :

| | 2015 | 2014 | Var. | % |
|-------------------------|-------|-------|------|-------|
| Masse salariale (en K€) | 3 178 | 2 831 | 347 | 12,3% |

Le niveau de rémunération des salariés est uniquement défini sur la base de la fonction occupée et conforme aux salaires du marché.

La Société a décidé de compléter la rémunération de ses salariés en fonction de l'atteinte d'objectifs individuels en liaison avec la performance globale de l'entreprise.

Tous les éléments relatifs aux rémunérations sont présentés par le management au Comité des rémunérations qui valide les propositions globales et individuelles.

L'année 2015, marquée par le succès de l'opération de financement avec l'introduction en bourse, est une année particulière puisque la Société a versé deux types de primes :

- Bonus de fin d'année calculé en fonction des objectifs fixés en fin d'année précédente dans le cadre des entretiens annuels, indexé sur les résultats de la Société.
- Bonus exceptionnel assujéti au succès de l'opération de financement.

Par ailleurs, lors des entretiens individuels de fin d'année, les rémunérations des collaborateurs sont révisées en prenant en compte l'un ou l'autre des paramètres suivants :

- évolution de leurs compétences et des responsabilités qui leur sont confiées ;
- comparaison des rémunérations accordées sur le marché ;
- impact de l'inflation.

1.2 Organisation du travail

Les contrats de travail des salariés sont soumis à la Convention collective des industries pharmaceutiques (CCN 3104)

- Temps de travail

Plusieurs modes d'aménagement du temps de travail sont prévus pour les catégories suivantes :

- Salarié non cadre : le salarié se conformera à l'horaire de travail en vigueur au sein de l'entreprise, sa durée du travail est fixée à 35 heures hebdomadaires
- Salarié cadre autonome : au regard de l'autonomie dont dispose le cadre autonome dans l'exécution de ses missions et l'organisation de son travail, le salarié n'est pas soumis à l'horaire collectif en vigueur au sein de la Société. Ainsi, le salarié est libre d'organiser son activité dans la limite de 169 heures de travail par mois. Cela le conduira à effectuer dix-sept heures trente-trois minutes (17.33) supplémentaires rémunérées aux taux majoré applicable.
- Salarié cadre dirigeant : il n'est pas soumis aux dispositions légales et réglementaires relatives à la durée du travail, au travail de nuit, au repos quotidien et hebdomadaire et aux jours fériés. Il dispose donc d'une totale liberté et indépendance dans l'organisation et la gestion de son emploi du temps pour remplir les tâches et missions qui lui sont confiées.

- Absentéisme

Le taux d'absentéisme est insignifiant, il est exclusivement lié à des jours d'absence pour maladie, aucune absence n'est liée à un accident de travail ou à une maladie professionnelle.

1.3 Relations sociales

- Dialogue social

La Société n'ayant pas dépassé les seuils obligatoires, aucun dispositif formel de discussion n'est en place actuellement.

La Société estime avoir de bonnes relations avec son personnel. Les échanges directs entre Direction et Salariés sont encouragés.

La Société envisage de procéder à l'élection des Délégués du Personnel dès le franchissement du seuil de 11 salariés ; ce qui devrait intervenir en 2016.

- Bilan des accords collectifs

Non applicable du fait de l'absence d'organe représentatif du personnel.

1.4 Santé et sécurité

- Condition de santé et de sécurité

Ses seuls locaux sont constitués de 700 m² de bureaux de plain-pied, situés à Labège, ceints d'un espace arboré. Le bâtiment comprend une vaste cuisine permettant à chacun de réchauffer son repas.

Un parking privé est disponible pour l'ensemble des salariés.

La Société tient à jour l'entretien des extincteurs, de la signalétique d'évacuation en cas d'incendie et fait certifier tous les ans ses installations électriques.

- Bilan des accords signés
La Société a effectué les déclarations obligatoires pour ses installations et dispose des agréments pour l'exercice de ses activités. Les contrôles et vérifications techniques des installations sont effectués selon la législation en vigueur.
- Accident de travail et maladie professionnelle
Au cours des exercices 2014 et 2015, la Société n'a recensé aucun incident ayant donné lieu à une qualification en accident de travail ou accident de trajet.
Aucune maladie professionnelle ou à caractère professionnel n'a été déclarée en 2014 ni en 2015.
Aucune incapacité permanente n'a été notifiée à la Société pour cet exercice et les exercices antérieurs.

1.5 Formation

- Politique mise en œuvre
Le niveau de formation du personnel est élevé et la Société attache une importance particulière au haut niveau de compétence de chacun. Chaque année, les salariés sont invités à présenter leur demande de formation lors des entretiens individuels.

Les formations suivies s'inscrivent dans :

- formations théoriques et pratiques dans le cadre de l'acquisition ou du maintien de compétences
- communication écrite et orale en anglais ou en français pour les salariés étrangers.

Pour certains cadres supérieurs et notamment chercheurs, la Société les fait participer aux principaux congrès et meetings de leur domaine de compétence. Par ailleurs, les cadres chercheurs sont encouragés à écrire et présenter des publications et des posters présentant leurs résultats lors de congrès scientifiques.

- Nombre d'heures de formation
Au cours des deux derniers exercices clos, le nombre total d'heures de formation dispensées a été le suivant :

| | 2015 | 2014 |
|-----------------------------------|------|------|
| Nombre total d'heure de formation | 61 h | 63 h |

Les heures passées par les collaborateurs dans les principaux congrès professionnels (AHA, ESC ...) ne sont pas quantifiées.

L'information et la marche à suivre concernant le Contrat Professionnel de Formation (CPF) a été diffusé à l'ensemble des salariés.

1.6 Egalité de traitement

- Egalité entre les Femmes et les Hommes

La Société attache une attention particulière à la diversité de ses équipes ; le taux de féminisation se présente ainsi :

| | France | USA | 2015 | France | USA | 2014 |
|-------------------------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|
| Effectif total au 31/12 | 10 | 2 | 12 | 7 | 2 | 9 |
| dont Femmes | 5 | 1 | 6 | 4 | 1 | 5 |
| dont Hommes | 5 | 1 | 6 | 3 | 1 | 4 |
| Taux de féminisation | 50,0% | 50,0% | 50,0% | 57,1% | 50,0% | 55,6% |

Le conseil d'administration comprend en son sein 2 femmes sur un total de 7 membres (soit près de 29%). Elle respecte donc les obligations légales en la matière applicable à ce jour, aux termes desquelles, le conseil d'administration doit comporter en son sein au moins 20% de membres de chaque sexe.

- Emploi et insertion des personnes handicapées

Bien que tous les recrutements soient ouverts au personnel handicapé, peu de candidatures sont présentées.

L'entreprise n'a pas d'obligation légale d'embauche du fait que son effectif soit inférieur à 20 ; elle ne verse pas de contribution financière à l'Agefiph. Au cours du dernier exercice, la Société a passé pour plus de 2.5K€ de commande auprès de différents Centre d'Aide par le Travail, ce qui représente plus de 6% d'un emploi.

- Politique de lutte contre les discriminations

Depuis sa création, la mixité, la diversité des origines professionnelles et culturelles, ainsi que le mélange des générations sont autant de facteurs clefs de réussite pour les projets de Cerenis.

1.7 Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'OIT

Tous les salariés de l'entreprise sont basés soit en France, soit aux Etats Unis. La Société s'est toujours conformée aux réglementations en vigueur dans chaque pays.

Certaines des informations demandées ne sont pas pertinentes au regard de l'activité du Groupe.

2 Information environnementale

Du fait de son activité de recherche (recherche et développement de médicament), la Société estime que son impact environnemental est faible. L'essentiel de ses activités de

recherche a été réalisé dans ses laboratoires tandis que les activités de développement sont confiées à des prestataires.

A ce jour, ses activités ne comprennent ni production industrielle, ni distribution, ce qui signifie qu'il n'y a pas de consommation significative de matières premières en vue de productions destinées à être commercialisées, ni de rejets significatifs dans l'environnement ou de gaz à effet de serre. Les activités de la Société ne nécessitent pas l'emploi de gaz de ville, ni de gaz spéciaux. Elles ne génèrent aucune nuisance sonore particulière pour le personnel ou les personnes riveraines.

Par ailleurs, la Société conduit ses activités de recherches dans un cadre réglementaire extrêmement contraignant, auquel elle se conforme.

La Société dispose de tous les agréments nécessaires à la conduite de ses activités.

2-1 Politique générale en matière environnementale

- Organisation de la Société pour prendre en compte les questions environnementales, et le cas échéant les démarches d'évaluation ou de certification en matière d'environnement

Afin de limiter ses déplacements et leur impact sur l'environnement, la Société essaie de privilégier au maximum les vidéos et audio conférences.

La Société a transféré tous ses serveurs dans un data center, qui a mis en place les mesures appropriées en matière environnementales. Cela permet à l'entreprise de réduire ses émissions de gaz à effet de serre par la réduction/suppression du besoin de climatisation dans les pièces où se trouvaient les serveurs. De plus, le système de "cloud" permet l'accès aux données par les salariés de quelque endroit où ils se trouvent. Ce qui permet de diminuer leur empreinte carbone en cas de travail à distance.

La Société est locataire des locaux qu'elle occupe ; elle n'est pas responsable des installations mises en place qui pourraient avoir un impact négatif en matière d'environnement et de développement durable. Cependant, elle a sollicité le propriétaire pour qu'il arrête la centrale climatique obsolète du bâtiment et mette en place des climatiseurs récents. La Société dispose maintenant d'un matériel de régulation thermique conforme aux exigences environnementales actuelles.

- Les actions de formation et l'information des salariés en matière de protection de l'environnement
Aucune procédure spécifique n'a été mise en place, seule la volonté et le bon sens de chacun sont sollicités.
- Les moyens consacrés à la prévention des risques environnementaux et des pollutions
Aucune procédure spécifique n'a été mise en place, seule la volonté et le bon sens de chacun sont sollicités.

- Le montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement, sauf si cette information est de nature à causer un préjudice sérieux à la Société dans un litige en cours
Aucune provision pour risques environnementaux n'est à déclarer.

2-2 Pollution et gestion des déchets

- Les mesures de prévention, de réduction ou de réparation des rejets dans l'air, l'eau et le sol affectant gravement l'environnement

La Société ne réalisant que des activités de bureau, en tant que locataire, elle assume que le propriétaire a veillé à la conformité des locaux mis à sa disposition.

Son activité n'est pas de nature à générer des déchets rejetés dans l'air, l'eau ou le sol.

En ce qui concerne les rejets dans l'air, la Société dispose d'un parc automobile et de nombreux déplacements (en avion et par train) sont effectués durant l'année. Une estimation des émissions de GES a été faite au paragraphe 2.4-1.

- Les mesures de prévention, de recyclage et d'élimination des déchets

- Gestion des moyens informatiques

La Société a opté pour la virtualisation de ses serveurs ; cela a été confié à des sociétés de prestations informatiques locales.

La Société a un parc informatique constitué exclusivement d'ordinateurs portables ; les machines ne sont renouvelées que lorsque les matériels sont devenus obsolètes. L'allongement de la durée d'utilisation des matériels informatique, sans succomber au dictat des données constructeurs, permet de limiter l'impact environnemental de la Société, sans pour autant que nous soyons en mesure de le quantifier.

- Dématérialisation des données

La mise en place d'actions concrètes de dématérialisation des documents a de multiples impacts positifs sur l'environnement. Cela permet de diminuer l'usage du papier, de diminuer les consommations liées à l'impression (cartouche d'encre et énergie) mais également de diminuer le transport physique des documents et enfin de réduire les déchets à recycler. La Société incite ses partenaires à n'imprimer que les pages sur lesquelles les signatures doivent être apposées, incite les fournisseurs à dématérialiser leurs factures.

La consommation de papier est en baisse de 31.8% par rapport à 2014 grâce à la dématérialisation et à la sensibilisation du personnel à réduire ses impressions.

| | 2015 | 2014 |
|--------------------------------|------|------|
| Consommation de papier (en Kg) | 133 | 195 |

- Optimisation des ressources

Fourniture d'écran LED

Recyclage des cartouches d'encre par le fournisseur

- Optimisation des déplacements

Diminution des déplacements aériens dès que possible, par le recours aux audio et visio-conférences. Optimisation des déplacements (réunions à des endroits faciles d'accès pour les participants par exemple). Prise de rendez-vous multiples afin de pouvoir les accumuler pendant un seul déplacement.

- Gestions des déchets

L'immeuble occupé par la Société propose plusieurs bacs de récupération de déchets. L'entreprise ne génère que peu de déchets non recyclables ; les documents papier sont broyés pour des raisons de confidentialité.

Ces actions du quotidien n'ont pas fait l'objet d'une mesure précise des impacts.

- La prise en compte des nuisances sonores et le cas échéant de toute forme de pollution spécifique à une activité

Cet indicateur n'est pas pertinent pour la Société, notamment parce que les activités de l'entreprise se situent dans un bâtiment situé dans un parc d'entreprise en zone d'activité péri-urbaine et à proximité immédiate d'une gare de péage autoroutier.

2-3 Utilisation durable des ressources

- La consommation d'eau et l'approvisionnement en fonction des contraintes locales

L'utilisation de l'eau est majoritairement dédiée à des usages sanitaires ; la Société est peu concernée par ces questions de consommation et de son approvisionnement au regard de ses activités non consommatrices.

Les bureaux étant loués, l'évaluation précise des consommations d'eau est une donnée difficilement accessible car dépendante des systèmes de gestion des charges communiqués par les bailleurs.

- La consommation de matières premières et les mesures prises pour améliorer l'efficacité de leur utilisation

Point évoqué ci-dessus.

- La consommation d'énergie, les mesures prises pour améliorer l'efficacité énergétique et le recours aux énergies renouvelables

Les consommations énergétiques au titre du chauffage et de l'éclairage, sans la quote-part liée aux parties communes, sont présentées ci-après :

| | 2015 | 2014 |
|-------------------------------------|--------|--------|
| Consommation d'électricité (en kWh) | 52 847 | 43 638 |

L'entreprise ne recourt, actuellement à aucune forme d'énergie renouvelable pour combler ses besoins énergétiques.

- L'utilisation des sols

L'activité de la Société se déroule exclusivement dans un bâtiment situé à Labège, elle y loue une superficie de 700 m², inchangée depuis 2012.

2-4 Changement climatique

- Les rejets de gaz à effet de serre (GES)
 - Consommation EDF : les consommations d'électricité ont générées des émissions de gaz à effet de serre dans les proportions suivantes :

| | 2015 | 2014 |
|---|------|------|
| Consommation d'électricité (T. eq. CO2) | 4,33 | 3,58 |

- Parc automobile : la Société a acquis trois véhicules de direction ayant des émissions de CO2 de 149, 156 et 159 g/Km ; le premier véhicule a été acquis en 2011, les deux suivants en 2015.

Par ailleurs, la Société a ponctuellement recours à des véhicules de location.

| | 2015 | 2014 |
|-----------------------------------|------|------|
| Diesel pour véhicule (T. éq. CO2) | 3,51 | 1,91 |

- Déplacements en avion : dans le cadre de la recherche de financement ; l'équipe dirigeante a été amenée à accroître ses déplacements en France, Europe et aux Etats-Unis afin de participer à de nombreux rendez-vous et/ou conférences afin d'augmenter sa visibilité et de présenter Cerenis à de potentiels investisseurs. Depuis l'introduction en bourse, l'équipe dirigeante a continué à voyager afin de rencontrer principalement des investisseurs et des analystes financiers. Enfin les sommes levées dans le cadre de cette opération financière ont permis de lancer deux études cliniques qui ont, elles aussi, induit de nombreux déplacements pour préparer, mettre en place et suivre ces études dans les différents pays.

Le calcul des émissions des GES pour l'année 2015 a été fourni par le Plateau Affaires de la compagnie Air France. Pour ses déplacements, la Société privilégie en effet cette compagnie et ses partenaires.

Il en ressort que les collaborateurs de Cerenis ont effectués 311 vols sur les différentes compagnies aériennes du groupe Air France, représentant une émission de 49.421 tonnes des CO2. Nous ne serons pas en mesure de communiquer l'évaluation des déplacements relatifs à l'exercice 2014.

| | Nb vols | 2015 |
|--------------------------------|---------|-------|
| Voyages en avions (T. eq. CO2) | 311 | 49,42 |

Par ailleurs, pour les destinations non desservies par les compagnies aériennes du groupe Air France, telle que Adélaïde, en Australie, Cerenis a recours à une autre compagnie aérienne. Au cours de l'exercice 2015, il y a eu 6 voyages vers Adélaïde ; nous ne sommes pas en mesure de chiffrer les émissions relatives à ces déplacements.

- L'adaptation aux conséquences du changement climatique

La Société n'anticipe pas d'impact significatif sur son organisation et ses activités lié au changement climatique.

2-5 Protection de la biodiversité

- Les mesures prises pour préserver la biodiversité

Les activités de la Société n'ont pas d'impact significatif sur la biodiversité et aucune mesure de protection spécifique n'a été prise.

Malgré un impact environnemental jugé faible, la Société et son personnel sont impliqués dans le développement durable au quotidien : réduction de la consommation de papier, recyclage des consommables bureautiques, tri sélectif et réduction des déchets ménagers. Les salariés sont également prescripteurs en matière de changement des habitudes des partenaires en prônant la dématérialisation, le recours aux audio et visio-conférences et en limitant les déplacements ou en optimisant la gestion des agendas.

3 Information sociétale

3-1 Impact territorial, économique et social de l'activité

- En matière d'emploi et de développement régional

La Société a été créée en 2005 et emploie actuellement 10 personnes localement.

La Société accueille sans discrimination dans son effectif toutes personnes présentant les compétences nécessaires à son développement. Elle privilégie, tant que cela est possible, les réseaux locaux et a contribué à faire venir sur Toulouse des cadres de haut niveau.

Elle a toujours attribué sa cotisation Taxe Apprentissage à des écoles de Toulouse.

L'équipe dirigeante a toujours répondu présent aux sollicitations pour faire part de son expérience.

Elle est également membre de l'Association France Biotech.

- Sur les populations riveraines ou locales

La richesse du vivier d'entreprises compétentes dans le domaine des Sciences de la Vie permet à Cerenis de nouer des partenariats avec des entreprises locales et ainsi participer au développement de l'économie locale.

3-2 Relations entretenues avec les personnes ou les organisations intéressées par l'activité de la Société, notamment les associations d'insertion, les établissements d'enseignement, les associations de défense de l'environnement, les associations de consommateurs et les populations riveraines

- Les conditions du dialogue avec ces personnes ou organisation

La Société répond à toutes les enquêtes ayant trait aux Biotech.

- Les actions de partenariat ou de mécénat

En 2014, la Société a sponsorisé un groupe de scientifiques dans le cadre d'une publication scientifique.

Pour la première année, la Société a sponsorisé un club de sport de la région parisienne. Elle étudie actuellement les actions qu'elle pourrait mener localement tant au niveau associatif qu'au niveau environnemental et préservation de la biodiversité.

3-3 Sous-traitance et fournisseurs

- La prise en compte dans la politique d'achat des enjeux sociaux et environnementaux
La Société n'a pas mis en place de critères spécifiques « RSE » dans la sélection de ses fournisseurs.

Leur sélection a toujours été basée sur l'analyse de leur capacité à satisfaire aux exigences de l'entreprise. La Société a toujours cherché à travailler avec les entreprises les plus compétentes dans leur domaine, au niveau de leur capacité technologique, de leur expertise mais également sur la base de leur conformité aux Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Laboratoire et Bonnes Pratiques de Fabrication, telles que décrites dans les réglementations européenne et américaine. Enfin à compétence comparable, la Société a toujours privilégié les entreprises locales.

- L'importance de la sous-traitance et la prise en compte des relations avec les fournisseurs et les sous-traitants de leur responsabilité sociale et environnementale
Chaque activité de l'entreprise est en partie sous-traitée, il s'agit notamment de la fabrication de ses produits ainsi que les études précliniques et cliniques. Une partie administrative l'est également : le juridique, une partie des services financiers, la propriété intellectuelle.
La Société a toujours considéré ses fournisseurs et professionnels de la santé comme des partenaires dans sa démarche d'entreprise responsable.
Cette philosophie, non contractualisée, s'applique à l'ensemble des fournisseurs :
 - o les CRO (Clinical Research Organization) qui réalisent les prestations d'études
 - o les CMO (Clinical Manufacturing Organization) qui fournissent les matières nécessaires à la conduite des études

Pour l'étude CARAT, la Société a demandé à la société SUNNIKAN CONSULTING de conduire un programme d'audit.

SUNNIKAN CONSULTING est une Société dédiée au management de la qualité, des processus et des risques dans le domaine de la recherche clinique, de l'épidémiologie et de la pharmacovigilance.

Le programme d'audit qui concerne toutes les parties prenantes de l'essai clinique (promoteur, sites d'investigation, société de recherche sous contrat, prestataires ...) a pour objet de vérifier :

- la sécurité des patients et le respect de leurs droits,
- la conformité de l'essai à la réglementation et aux recommandations applicables,
- la qualité des données recueillies.

Ce programme d'audit se déroule actuellement conformément à sa planification.

Un programme similaire est également prévu pour l'étude TANGO.

3-4 Loyauté des pratiques

- Les actions engagées pour prévenir la corruption

La Société a mis en place des procédures de contrôle interne dans le cadre de la prévention de corruption éventuelle (stricte séparation des tâches).

Les contrats de travail prévoient des engagements de fidélité et loyauté, d'exclusivité de service et de secret professionnel et confidentialité.

Pour le personnel ayant accès à des informations privilégiées pouvant avoir des répercussions sur le cours de l'action, les salariés doivent signer par écrit un code de déontologie ayant vocation à prévenir les délits et manquements d'initiés.

En 2016, la Société prévoit de conforter les actions lancées précédemment, de formaliser et sensibiliser plus formellement ses équipes et de poursuivre l'analyse commencée sur les émissions de gaz à effet de serre et les consommations d'énergie.

- Les mesures prises en faveur de la santé, la sécurité des consommateurs

Aucun candidat-médicament de la Société n'a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché et n'est donc pas commercialisé. Les plus avancés sont testés chez l'homme dans le cadre d'essais cliniques encadrés par une réglementation très stricte. Le respect de cette réglementation à toutes les étapes du processus du développement des médicaments est garant de la protection de la santé et de la sécurité des consommateurs.

3-5 Autres actions engagées en faveur des droits de l'Homme

Compte tenu de sa taille, de la nature de son activité pharmaceutique – par définition très réglementée - et du périmètre géographique d'exercice de son activité, l'entreprise n'est pas confrontée à des problématiques de violation des droits de l'Homme.

17.6. Rapport de l'un des commissaires aux comptes, désigné organisme tiers indépendant, sur les informations sociales, environnementales et sociétales figurant dans le rapport de gestion

Exercice clos le 31 décembre 2015

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaire aux comptes de Cerenis Therapeutics Holding S.A. désigné organisme tiers indépendant, accrédité par le COFRAC sous le numéro 3-1048⁹¹, nous vous présentons notre rapport sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2015 (ci-après les « Informations RSE »), présentées dans le rapport de gestion en application des dispositions de l'article L.225-102-1 du code de commerce.

Responsabilité de la société

Il appartient au Conseil d'administration d'établir un rapport de gestion comprenant les Informations RSE prévues à l'article R.225-105-1 du code de commerce, conformément aux procédures utilisées par la société, (ci-après le « Référentiel ») dont un résumé figure dans le rapport de gestion.

Indépendance et contrôle qualité

Notre indépendance est définie par les textes réglementaires, le code de déontologie de la profession ainsi que les dispositions prévues à l'article L.822-11 du code de commerce. Par ailleurs, nous avons mis en place un système de contrôle qualité qui comprend des politiques et des procédures documentées visant à assurer le respect des règles déontologiques, des normes d'exercice professionnel et des textes légaux et réglementaires applicables.

Responsabilité du commissaire aux comptes

Il nous appartient, sur la base de nos travaux :

- d'attester que les Informations RSE requises sont présentes dans le rapport de gestion ou font l'objet, en cas d'omission, d'une explication en application du troisième alinéa de l'article R.225-105 du code de commerce (Attestation de présence des Informations RSE) ;
- d'exprimer une conclusion d'assurance modérée sur le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, dans tous leurs aspects significatifs, de manière sincère conformément au Référentiel (Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE).

Nos travaux ont mobilisés les compétences de deux personnes et se sont déroulés en janvier et février 2016 pour une durée d'environ une semaine. Nous avons fait appel, pour nous assister dans la réalisation de nos travaux, à nos experts en matière de RSE.

⁹¹ dont la portée est disponible sur le site www.cofrac.fr

Nous avons conduit les travaux décrits ci-après conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, et à l'arrêté du 13 mai 2013 déterminant les modalités dans lesquelles l'organisme tiers indépendant conduit sa mission et, concernant l'avis motivé sur la sincérité, à la norme internationale ISAE 3000⁹².

1. Attestation de présence des Informations RSE

Nature et étendue des travaux

Nous avons pris connaissance, sur la base d'entretiens avec les responsables des directions concernées, de l'exposé des orientations en matière de développement durable, en fonction des conséquences sociales et environnementales liées à l'activité de la société et de ses engagements sociétaux et, le cas échéant, des actions ou programmes qui en découlent.

Nous avons comparé les Informations RSE présentées dans le rapport de gestion avec la liste prévue par l'article R.225-105-1 du code de commerce.

En cas d'absence de certaines informations consolidées, nous avons vérifié que des explications étaient fournies conformément aux dispositions de l'article R.225-105 alinéa 3 du code de commerce.

Nous avons vérifié que les Informations RSE couvraient le périmètre consolidé, à savoir la société ainsi que ses filiales au sens de l'article L.233-1 et les sociétés qu'elle contrôle au sens de l'article L.233-3 du code de commerce avec les limites précisées dans la note méthodologique présentée en introduction de la partie RSE du rapport de gestion.

Conclusion

Sur la base de ces travaux et compte tenu des limites mentionnées ci-dessus, nous attestons de la présence dans le rapport de gestion des Informations RSE requises.

⁹² ISAE 3000 - Assurance engagements other than audits or reviews of historical financial information

2. Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE

Nature et étendue des travaux

Nous avons mené un entretien avec la personne responsable de la préparation des Informations RSE, en charge des processus de collecte des informations et responsable des procédures de contrôle interne et de gestion des risques, afin :

- d'apprécier le caractère approprié du Référentiel au regard de sa pertinence, son exhaustivité, sa fiabilité, sa neutralité et son caractère compréhensible ;
- de vérifier la mise en place d'un processus de collecte, de compilation, de traitement et de contrôle visant à l'exhaustivité et à la cohérence des Informations RSE et prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration des Informations RSE.

Nous avons déterminé la nature et l'étendue de nos tests et contrôles en fonction de la nature et de l'importance des Informations RSE au regard des caractéristiques de la société, des enjeux sociaux et environnementaux de ses activités, de ses orientations en matière de développement durable et des bonnes pratiques sectorielles.

Pour les informations que nous avons considérées les plus importantes⁹³ et au niveau de Cerenis Therapeutics Holding :

- nous avons consulté les sources documentaires et mené un entretien pour corroborer les informations qualitatives (organisation, politiques, actions) ;
- nous avons mis en œuvre des procédures analytiques sur les informations quantitatives et vérifié, sur la base de sondages, les calculs ainsi que la consolidation des données et nous avons vérifié leur cohérence et leur concordance avec les autres informations figurant dans le rapport de gestion ;
- nous avons mené un entretien pour vérifier la correcte application des procédures et mis en œuvre des tests de détail sur la base d'échantillonnages, consistant à vérifier les calculs effectués et à rapprocher les données des pièces justificatives. L'échantillon ainsi sélectionné représente 75% des effectifs et l'ensemble des informations quantitatives environnementales présentées.

Pour les autres informations RSE, nous avons apprécié leur cohérence par rapport à notre connaissance de la société.

Enfin, nous avons apprécié la pertinence des explications relatives, le cas échéant, à l'absence totale ou partielle de certaines informations.

⁹³ Effectifs et leur répartition, nombre d'heures de formation, consommation de papier, consommation d'électricité, rejets de gaz à effet de serre, informations qualitatives sur le programme d'audit des essais cliniques.

Nous estimons que les méthodes d'échantillonnage et tailles d'échantillons que nous avons retenues en exerçant notre jugement professionnel nous permettent de formuler une conclusion d'assurance modérée ; une assurance de niveau supérieur aurait nécessité des travaux de vérification plus étendus. Du fait du recours à l'utilisation de techniques d'échantillonnage ainsi que des autres limites inhérentes au fonctionnement de tout système d'information et de contrôle interne, le risque de non-détection d'une anomalie significative dans les Informations RSE ne peut être totalement éliminé.

Conclusion

Sur la base de nos travaux, nous n'avons pas relevé d'anomalie significative de nature à remettre en cause le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, de manière sincère, conformément au Référentiel.

Neuilly-sur-Seine, le 2 mars 2016

L'un des commissaires aux comptes,
Deloitte & Associés

Etienne Alibert
Associé

Julien Rivals
Associé, Développement Durable

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1. Répartition du capital et des droits de vote

Se référer au paragraphe 21.1.7 du présent document de référence.

18.2. Droits de vote

A ce jour, les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux.

18.3. Contrôle de la Société

A la date du présent document de référence, aucun actionnaire ne détient individuellement le contrôle de la Société, ni un pourcentage susceptible de faire présumer le contrôle de la Société au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

A la connaissance de la Société, il n'existe à ce jour aucun pacte d'actionnaires.

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

18.4. Accords pouvant entraîner un changement de contrôle

Aucun élément particulier des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur ne pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

18.5. Etat des nantissements d'actions de la Société

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun nantissement sur les titres de la Société.

19. OPERATIONS AVEC DES PARTIES LIEES

19.1. Opérations intra-groupe

La Société dispose d'une filiale à la date du présent document de référence.

Se reporter au paragraphe 7.3 du présent document de référence.

19.2. Conventions significatives conclues avec des parties liées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015

Se reporter au rapport spécial des Commissaires aux Comptes figurant ci-dessous.

CERENIS THERAPEUTICS HOLDING

Société anonyme

265, rue de la Découverte

31670 Labège

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015

Aux actionnaires,

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

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. 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 et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvées par l'assemblée générale.

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

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS SOUMIS A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

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

Engagement relatif à l'indemnité de rupture de Monsieur Dasseux, Directeur Général

Personne concernée : Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING

Nature et objet : Le conseil du 27 février 2015 a modifié les conditions de versement de l'indemnité de rupture à Monsieur Dasseux, conformément aux dispositions de l'article L.225-42-1 du Code de commerce :

En cas de (i) révocation du mandat de Directeur Général de Monsieur Dasseux non consécutif à une violation de la loi ou des statuts de la Société ou à une faute grave ou lourde ou (ii) non renouvellement auquel n'aurait pas consenti Monsieur Dasseux et non consécutif à une violation de la loi ou des statuts de la Société ou à une faute grave ou lourde, le Conseil d'administration pourra lui verser une indemnité dont le montant brut sera égal à la somme des rémunérations brutes qu'il aura perçues de la Société, à quelque titre que ce soit, au cours des vingt-quatre (24) mois précédant le départ si les deux critères suivants sont remplis à la date du départ :

- une structure de management permettant la conduite d'au moins l'une des deux études cliniques TANGO ou CARAT, étant précisé que ce critère sera considéré comme rempli si, à la date de départ, un directeur médical en charge des deux études a été recruté, la Société dispose du financement nécessaire à l'une des deux études au moins et le premier patient d'une des deux études au moins a été recruté ; et
- une capitalisation boursière moyenne au moins égale à 80 millions d'euros pendant trois mois à compter de l'introduction en bourse de la Société.

Motifs : Le Conseil a souhaité la conclusion de cette convention au regard du caractère essentiel de la présence du Directeur général à la poursuite des études cliniques de la Société et au bon développement de ses activités.

Modalités : Cette convention n'a produit aucun effet au titre de l'exercice.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

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

Nantes et Balma, le 10 mars 2016

Les commissaires aux comptes

HLP Audit

Deloitte et Associés

Freddy GARCIN

Associé

Etienne ALIBERT

Associé

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

20.1. Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015

ETAT CONSOLIDE DE LA SITUATION FINANCIERE

ACTIF

| <i>(en milliers d'euros)</i> | Note | 31 décembre 2015 | 31 décembre 2014 |
|---|-------|---------------------|---------------------|
| Immobilisations incorporelles | III.A | 8 | 0 |
| Immobilisations corporelles | III.B | 169 | 61 |
| Autres actifs non courants | III.C | 269 | 12 |
| Impôts différés actifs | III.U | 0 | 0 |
| Total Actifs non courants | | 446 | 73 |
| Stocks et en cours | III.D | 0 | 0 |
| Créances clients | III.E | 0 | 0 |
| Autres actifs courants | III.F | 2 710 | 2 921 |
| Disponibilités et équivalents de trésorerie | III.G | 42 951 | 7 843 |
| Total Actifs Courants | | 45 661 | 10 764 |
| TOTAL ACTIFS | | 46 107 | 10 837 |

PASSIF

(en milliers d'euros)

| | Note | 31 décembre 2015 | 31 décembre 2014 |
|---|--------------|---------------------|---------------------|
| Capital social | <i>III.H</i> | 890 | 658 |
| Primes liées au capital | <i>III.H</i> | 166 032 | 116 784 |
| Réserves et report à nouveau | <i>III.H</i> | (117 195) | (110 914) |
| Résultat de l'exercice | | (16 638) | (6 563) |
| Réserves de conversion | <i>III.H</i> | 110 | 47 |
| Participations ne donnant pas le contrôle | | 0 | 0 |
| Total Capitaux Propres | | 33 198 | 12 |
| Dettes à long terme | <i>III.M</i> | 6 094 | 4 992 |
| Provisions non courantes | <i>III.I</i> | 1 025 | 1 132 |
| Impôts différés passifs | <i>III.U</i> | 0 | 0 |
| Autres passifs non courants | | 0 | 0 |
| Total Passif non courants | | 7 120 | 6 124 |
| Provisions courantes | <i>III.I</i> | 0 | 0 |
| Fournisseurs | <i>III.J</i> | 5 071 | 4 269 |
| Autres passifs courants | <i>III.K</i> | 719 | 432 |
| Dettes financières courantes | <i>III.L</i> | 0 | 0 |
| Total Passifs courants | | 5 790 | 4 701 |
| TOTAL PASSIF | | 46 107 | 10 837 |

ETAT DU RESULTAT GLOBAL CONSOLIDE

| <i>(en milliers d'euros)</i> | Note | 31 Décembre 2015 | 31 Décembre 2014 |
|-------------------------------------|--------------|---------------------|---------------------|
| Chiffre d'affaires | <i>III.Q</i> | 0 | 0 |
| Coût de production | | 0 | 0 |
| Frais administratifs et commerciaux | <i>III.R</i> | (2 913) | (2 971) |
| Frais de recherche | <i>III.S</i> | (12 561) | (3 098) |
| Résultat Opérationnel | | (15 474) | (6 069) |
| Produits financiers | <i>III.T</i> | 1 258 | 654 |
| Charges financières | <i>III.T</i> | (2 422) | (1 185) |
| Résultat Financier | | (1 164) | (531) |
| Impôt sur les bénéficiaires | <i>III.U</i> | 0 | 37 |
| RESULTAT NET | | (16 638) | (6 563) |
| Nombre moyen d'actions (non dilué) | <i>III.V</i> | 16 632 272 | 13 161 788 |
| Perte par action (€) | <i>III.V</i> | (1.00) | (0,50) |
| Nombre d'actions diluées | <i>III.V</i> | 206 544 108 (*) | 788 979 020 |

(*) A la date d'admission et de première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé, l'ensemble des actions de préférence ont été converties en actions ordinaires avec une parité d'une action ordinaire pour une action de préférence. De ce fait, les « Ratchet » associés aux actions de préférences de catégories C sont devenus caduques en date du 30 mars 2015.

AUTRES ELEMENTS DU RESULTAT GLOBAL

| <i>(en milliers d'euros)</i> | Note | 31 Décembre 2015 | 31 Décembre 2014 |
|---|--------------|---------------------|---------------------|
| Résultat net | | (16 638) | (6 563) |
| <i>Eléments non recyclables en résultat</i> | | | |
| - Ecart actuariels sur les régimes à prestations définies | <i>III.N</i> | 0 | (16) |
| <i>Eléments recyclables en résultat</i> | | | |
| - Ecart de conversion | | 0 | 60 |
| Résultat global | | (16 638) | (6 519) |

TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES

| <i>(milliers d'euros)</i> | Nombre d'actions | Capital social | Primes liées au capital | Report à nouveau | Réserve conversion | Ecart actuariels | Autres Réserves | Total |
|------------------------------------|-------------------|----------------|-------------------------|------------------|--------------------|------------------|-----------------|---------------|
| Capitaux Propres 01/01/2014 | 13 161 787 | 658 | 116 785 | (117 289) | (13) | 0 | 6 022 | 6 162 |
| Résultat de la période | | | | (6 563) | | | | (6 563) |
| Gains – pertes actuariels | | | | | | (16) | | (16) |
| Paiements en actions | | | | | | | 369 | 369 |
| Réserves de conversion | | | | | 60 | | | 60 |
| Capitaux Propres 31/12/2014 | 13 161 787 | 658 | 116 785 | (123 852) | 47 | (16) | 6 391 | 12 |
| Résultat de la période | | | | (16 638) | | | | (16 638) |
| Augmentation de capital | 4 633 091 | 232 | 49 247 | | | | | 49 479 |
| Paiements en actions | | | | | | | 511 | 511 |
| Réserves de conversion | | | | | 63 | | | 63 |
| Actions propres | | | | (229) | | | | (229) |
| Capitaux Propres 31/12/2015 | 17 794 878 | 890 | 166 032 | (140 719) | 110 | (16) | 6 902 | 33 198 |

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDES

| <i>(milliers d'euros)</i> | Note | 31 Décembre 2015 | 31 Décembre 2014 |
|---|--------------------|---------------------|---------------------|
| Résultat Net consolidé de la période | | (16 638) | (6 563) |
| Dotation Nette aux amortissements | | 56 | 88 |
| Dotation Nette aux provisions | <i>III.I</i> | (106) | 495 |
| Paiement en actions (IFRS 2) | <i>III.P</i> | 511 | 369 |
| Reprise au résultat de la subvention BPI | <i>III.M</i> | (117) | 0 |
| Variation de la juste valeur des avances BPI | <i>III.M</i> | 1 217 | 652 |
| Autres éléments sans incidence financière | | 135 | 37 |
| Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement net et charge d'impôt | | (14 941) | (4 922) |
| Charge nette d'impôt | <i>III.U</i> | 0 | (37) |
| Charge nette d'intérêt sur emprunts | | 0 | 0 |
| Flux de trésorerie avant variation du BFR | | (14 941) | (4 959) |
| Variation du BFR | <i>III.W</i> | 1 230 | 1 619 |
| Impôts payés | <i>III.U</i> | 0 | 37 |
| Flux de Trésorerie lié à l'activité | | (13 711) | (3 303) |
| Cession d'immobilisations corporelles | | 0 | 0 |
| Cession d'immobilisations incorporelles | | 0 | 0 |
| Acquisitions d'immobilisations Corporelles | <i>III.B</i> | (161) | (3) |
| Acquisition d'immobilisations Incorporelles | <i>III.A</i> | (10) | 0 |
| Flux de trésorerie lié à l'investissement | | (171) | 1 |
| Augmentation de capital | | 49 478 | 0 |
| Encaissements de nouveaux emprunts | | 0 | 0 |
| Rachat d'actions (contrat de liquidité) | | (485) | 0 |
| Remboursement d'emprunts | | 0 | 0 |
| Encaissements avances BPI | | 0 | 0 |
| Remboursement avances BPI | <i>XIII.L et M</i> | 0 | 0 |
| Flux de Trésorerie lié aux opérations de financement | | 48 993 | 0 |
| Variation de Trésorerie Nette | | 35 111 | (3 302) |
| Effet de change | | (2) | 4 |
| Trésorerie à l'ouverture | | 7 843 | 11 141 |
| Trésorerie à la clôture | | 42 951 | 7 843 |

CERENIS THERAPEUTICS

NOTES RELATIVES AUX ETATS FINANCIERS CONSOLIDES

SOMMAIRE

| | | |
|------------|--|------------|
| I | PRESENTATION DU GROUPE | 226 |
| I.A | PRESENTATION DU GROUPE | 226 |
| I.B | FAITS MARQUANTS DE LA PERIODE | 227 |
| I.C | EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE | 228 |
| II | PRINCIPES COMPTABLES ET METHODES D'EVALUATION | 229 |
| II.A | PRINCIPES GENERAUX ET NORMES APPLICABLES | 229 |
| II.B | METHODES DE CONSOLIDATION | 231 |
| II.C | ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES SIGNIFICATIFS | 232 |
| II.D | CONVERSION DES ETATS FINANCIERS DES FILIALES ETRANGERES | 233 |
| II.E | CONVERSION DES OPERATIONS LIBELLEES EN MONNAIE ETRANGERE | 233 |
| II.F | ECART D'ACQUISITION | 233 |
| II.G | FRAIS DE RECHERCHE ET DE DEVELOPPEMENT | 233 |
| II.H | AUTRES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES | 235 |
| II.I | IMMOBILISATIONS CORPORELLES | 235 |
| II.J | CONTRATS DE LOCATION FINANCEMENT ET DE LOCATION SIMPLE | 236 |
| II.K | DEPRECIATION DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES, INCORPORELLES ET DES ECARTS D'ACQUISITION | 236 |
| II.L | ACTIFS FINANCIERS | 237 |
| II.M | TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE | 2387 |
| II.N | CAPITAL ET FRAIS D'AUGMENTATION DE CAPITAL | 238 |
| II.O | PASSIFS FINANCIERS | 238 |
| II.P | PROVISIONS | 239 |
| II.Q | SUBVENTIONS ET AIDES GOUVERNEMENTALES | 239 |
| II.R | DETTES FOURNISSEURS | 240 |
| II.S | AVANTAGES ACCORDES AUX SALARIES | 240 |
| II.T | PAIEMENT FONDE SUR DES ACTIONS ² | 241 |
| II.U | CHIFFRE D'AFFAIRES - RECONNAISSANCE DU REVENU | 242 |
| II.V | RESULTAT PAR ACTION | 242 |
| II.W | IMPOTS | 242 |
| II.X | TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE | 243 |
| II.Y | SEGMENTS OPERATIONNELS | 243 |
| II.Z | GESTION ET EVALUATION DES RISQUES FINANCIERS | 243 |
| III | NOTES DETAILLEES | 246 |
| III.A | IMMOBILISATIONS INCORPORELLES | 246 |
| III.B | IMMOBILISATIONS CORPORELLES | 247 |
| III.C | AUTRES ACTIFS NON COURANTS | 247 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| III.D | STOCKS | 248 |
| III.E | CLIENTS ET CREANCES RATTACHEES | 248 |
| III.F | AUTRES ACTIFS COURANTS | 248 |
| III.G | TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE | 249 |
| III.H | CAPITAUX PROPRES | 250 |
| III.I | PROVISION | 253 |
| III.J | DETTES FOURNISSEURS | 253 |
| III.K | AUTRES PASSIFS COURANTS | 253 |
| III.L | DETTES FINANCIERES COURANTES | 254 |
| III.M | SUBVENTIONS ET FINANCEMENTS PUBLICS | 254 |
| III.N | AVANTAGES AU PERSONNEL | 259 |
| III.O | DETTES A LONG TERME | 259 |
| III.P | PAIEMENT EN ACTIONS | 261 |
| III.Q | CHIFFRE D'AFFAIRES | 264 |
| III.R | FRAIS ADMINISTRATIFS ET COMMERCIAUX | 264 |
| III.S | FRAIS DE RECHERCHE | 264 |
| III.T | CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS | 265 |
| III.U | IMPOTS SUR LES BENEFICES | 265 |
| III.V | RESULTAT PAR ACTION | 266 |
| III.W | TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE | 268 |
| IV | AUTRES NOTES | 269 |
| IV.A | INSTRUMENTS FINANCIERS | 269 |
| IV.B | PARTIES LIEES | 269 |
| IV.C | OBLIGATIONS CONTRACTUELLES ET AUTRES ENGAGEMENTS DONNES ET RECUS | 269 |
| IV.D | GESTION DES RISQUES | 270 |
| IV.E | EFFECTIFS ET REMUNERATION DU COMITE EXECUTIF | 270 |
| IV.F | HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES | 272 |
| IV.G | LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES | 273 |
| V | INFORMATIONS SECTORIELLES | 274 |

I PRESENTATION DU GROUPE

I.A PRESENTATION DU GROUPE

Les présents états financiers annuels consolidés comprennent Cerenis Therapeutics SA (ci-après « Cerenis ») et sa filiale américaine Cerenis Therapeutics Inc. (ci-après Cerenis Inc., l'ensemble constituant le « Groupe »). Cerenis Inc. est détenue à 100% par Cerenis SA.

Cerenis est une société anonyme de droit français dont le siège social est établi 265 rue de la Découverte, 31670 Labège France. Elle est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Toulouse sous le numéro 481 637 718. La société est constituée sous le régime des sociétés anonymes à Conseil d'Administration.

Cerenis est une société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de nouvelles thérapies HDL ("bon cholestérol") pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques.

Les thérapies visant à augmenter les HDL représentent la prochaine révolution dans le traitement des maladies cardiovasculaires. Il a été démontré en clinique que la thérapie HDL peut faire régresser rapidement la plaque d'athérome et qu'élever les HDL peut conduire à réduire la mortalité et la morbidité.

Cerenis développe un médicament qui a le potentiel de devenir la meilleure et la première HDL recombinante mise sur le marché (CER-001).

CER-001 a franchi avec succès l'étude clinique de Phase I. Ce produit est conçu pour faire régresser rapidement la plaque d'athérome chez les patients dont le risque d'accident cardiovasculaire est élevé. Il est basé sur les multiples innovations de Cerenis dans la thérapie HDL, qui ont permis l'identification et le développement de particules d'HDL d'une grande pureté et d'une grande efficacité.

Le Groupe réalise ses activités à Toulouse (France) et à Ann Arbor (Etats Unis).

Depuis sa création en 2005, Cerenis a attiré de nombreux investisseurs. En juillet 2005, la Société a réalisé une première levée de fonds (Série A) d'un montant de 25 M€.

Celle-ci fut suivie d'une deuxième levée de fonds en novembre 2006 (Série B) pour un montant de 42 M€.

Une troisième augmentation de capital (Série C) a été réalisée entre juillet 2010 et décembre 2011, pour un montant total de 50 M€.

I.B FAITS MARQUANTS DE LA PERIODE

Introduction en bourse

Cerenis est entrée en bourse le 30 mars 2015 sur le compartiment B du marché réglementé d'Euronext à Paris (« Euronext Paris »), en levant 53,4 M€ par voie d'augmentation de capital.

Au regard de la forte demande globale constatée, soit 153 M€ (offre sursouscrite 3,8 fois), le Conseil d'Administration a décidé la mise en œuvre intégrale de la Clause d'Extension et constaté l'exercice intégral de l'Option de Surallocation par les Chefs de File et Teneurs de Livre Associé. Il a par ailleurs décidé de fixer le Prix de l'Offre à 12,70 € par action.

Au total, le nombre d'actions émises s'établit à 4 207 316, permettant la réalisation d'une augmentation de capital de 53,4 M€. Sur la base d'un total de 17 788 878 actions à admettre aux négociations et d'un prix par action de 12,70 €, la capitalisation boursière de Cerenis Therapeutics s'est élevée à 226 M€ à l'issue de l'opération.

Les actions offertes dans le cadre de l'offre globale ont été allouées de la manière suivante :

- Placement global : 3 786 584 actions allouées aux investisseurs institutionnels (représentant 48,1 M€ et 90% du nombre total des actions allouées) ;
- Offre à prix ouvert : 420 732 actions allouées au public (représentant 5,3 M€ et 10% du nombre total des actions allouées) ;

Le règlement-livraison des actions émises au titre de l'offre à prix ouvert et du placement global est intervenu le 27 mars 2015. Un contrat de liquidité conclu avec la société de bourse Gilbert Dupont a été mis en œuvre dès l'ouverture des négociations le 30 mars 2015.

Rappel des objectifs de la levée de fonds :

- Financer l'ensemble des coûts de l'étude de phase II sur l'indication post-SCA (CARAT) dont les résultats devraient être disponibles au premier trimestre 2017, en ce compris les coûts de fabrication du produit testé ;
- Financer l'ensemble des coûts de l'étude de phase III sur l'indication de maladie orpheline FPHA (TANGO), en ce compris les coûts de fabrication du produit testé. Cette étude de phase III soutiendra l'autorisation de mise sur le marché du CER-001 à horizon 2018 pour traiter les patients atteints de FPHA définie génétiquement ;
- Financer l'activité courante de la Société.

Etudes en développement

Les principaux facteurs ayant eu une incidence sur la période du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2015 sont les suivants :

- *Etude clinique « CARAT »*

Cerenis a annoncé le démarrage des activités de l'étude clinique CARAT dans le cadre de son introduction en bourse. Cette étude va se dérouler sur 292 patients dans 4 pays : Australie, Hongrie, Pays-Bas et Etats unis.

Le 8 septembre 2015, la Société a annoncé l'inclusion des premiers patients dans l'étude Clinique de phase II CARAT qui évalue l'efficacité de CER-001 dans la régression de la plaque d'athérome chez les patients post Syndrome Coronarien Aigu (SCA). Le critère de jugement principal (« primary endpoint ») de l'étude CARAT est le changement du pourcentage du volume d'athérome (PAV), comparé au placebo chez les patients ayant un PAV \geq 30%.

- *Etude clinique « LOCATION »*

Cerenis a annoncé les résultats de l'étude clinique LOCATION qui démontre la fonctionnalité de CER-001. Cette étude a été menée au cours du premier semestre 2015.

- *Etude clinique « TANGO »*

Une étude de Phase III (TANGO) pour l'indication de maladie orpheline FHPA destinée à évaluer l'effet de six mois de traitement chronique par CER-001 chez 30 patients atteints de déficience en HDL.

Le 10 décembre 2015, la Société a annoncé l'inclusion du premier patient dans l'étude clinique de phase III TANGO qui évalue la sécurité et l'efficacité de CER-001 dans la régression de la plaque d'athérome chez les patients atteints d'Hypoalphalipoprotéïnémie Familiale Primaire (FPHA). Le critère de jugement principal (« Primary endpoint ») de l'étude TANGO est l'effet de 24 semaines de traitement avec CER-001 sur la paroi vasculaire de la carotide, comparé au placebo et mesuré par imagerie par résonance magnétique (IRM).

I.C EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Aucun événement significatif n'est intervenu postérieurement au 31 décembre 2015.

II PRINCIPES COMPTABLES ET MÉTHODES D'ÉVALUATION

II.A PRINCIPES GÉNÉRAUX ET NORMES APPLICABLES

i. Principes Généraux

Les comptes consolidés IFRS de l'exercice clos au 31 décembre 2015 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 1^{er} mars 2016.

Les états financiers sont présentés en K€ arrondis au millier d'euros le plus proche. Les comptes consolidés couvrent une période de 12 mois, à la fois pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 et pour l'exercice clos le 31 décembre 2014.

La situation déficitaire historique de la Société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche de plusieurs années.

ii. Conformité au référentiel IFRS

En accord avec le règlement N°1606/2002 sur les normes internationales, ces états financiers consolidés, au 31 décembre 2015, sont établis conformément aux normes internationales d'information financière (International Financial Reporting Standards-IFRS) telles qu'approuvées par l'Union Européenne au 31 décembre 2015.

Le référentiel IFRS comprend :

- les normes IFRS ;
- les normes IAS (International Accounting Standard), ainsi que leurs interprétations SIC (Standing Interpretations Committee) ;
- les IFRIC (International Financial Reporting Interpretations Committee).

iii. Application des normes et interprétations en vigueur au 31 décembre 2015

Les principes et méthodes comptables retenus pour l'établissement des comptes consolidés au 31 décembre 2015 sont identiques à ceux utilisés pour l'élaboration des comptes consolidés de l'exercice clos au 31 décembre 2014, à l'exception des amendements nouvellement applicables au 1er janvier 2015 détaillés dans la note iv. Ces comptes ont été établis conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, et disponible sur le site http://ec.europa.eu/internal_market/ias_fr.html-adoptedcommission..

Ils sont préparés sur la base du coût historique, à l'exception des actifs et passifs financiers désignés à la juste valeur par le biais du compte de résultat.

Au bilan, les actifs et les passifs du Groupe inférieurs à 1 an sont classés en courant.

Tous les autres actifs et passifs sont classés en non courant.

Les charges du compte de résultat sont présentées par destination.

iv. Normes et interprétations nouvelles applicables à compter du 1er janvier 2015

Les nouvelles normes, mises à jour de normes ou interprétations majeures dont l'application est obligatoire pour la première fois au cours de l'exercice comptable ouvert à compter du 1er janvier 2015 sont les suivantes :

- IFRS 10, "États financiers consolidés" introduit un nouveau modèle unique de contrôle, déterminant pour savoir si une entité doit être comprise ou non dans le périmètre de consolidation de la société mère.

Le Groupe a mené une analyse sur ses participations pour apprécier les trois critères caractéristiques du contrôle selon IFRS 10. Cette norme n'a pas d'impact sur les états financiers du Groupe.

- IFRS 11, "Partenariats" établit les principes à appliquer au reporting financier par les entités qui détiennent des intérêts dans des opérations contrôlées conjointement. L'entité doit déterminer le type de partenariat auquel elle participe, le classement d'un partenariat en tant que co-entreprise ou activité conjointe dépendant des droits et des obligations des parties à l'opération. Les partenariats qualifiés de co-entreprises doivent être comptabilisés selon la méthode de la mise en équivalence, conformément aux dispositions de la norme IAS 28 révisée.

Cette norme n'a pas d'impact sur les états financiers du Groupe.

- IFRS 12, "Informations à fournir sur les intérêts détenus dans d'autres entités" donne les exigences en matière d'informations à fournir pour tous les cas d'intérêts détenus dans d'autres entités, y compris les filiales, les partenariats, les entreprises associées et les entités structurées non consolidées.

Cette norme n'a pas d'impact sur les états financiers du Groupe.

- IFRIC 21 « Droits ou Taxes » L'interprétation pose comme principe que la taxe doit être comptabilisée à la date du fait générateur qui fait obligation à l'entité d'acquitter cette taxe. Le fait générateur peut intervenir à une date spécifiée ou être progressif dans le temps. Dans le premier cas, le passif sera comptabilisé à la date spécifiée, dans le second, il le sera de manière progressive tout au long des arrêtés de comptes (trimestriels, semestriels, annuels) requis par la réglementation. Cette norme n'a pas d'impact sur les états financiers du Groupe.

v. Normes et interprétations adoptées par l'Union Européenne mais non applicables de manière obligatoire au 31 décembre 2015

Le Groupe n'a anticipé aucune des nouvelles normes et interprétations évoquées ci-dessous dont l'application n'est pas obligatoire au 31 décembre 2015.

- IFRS 9 « Instruments financiers, classification et évaluation » ;
- IFRS 9 « Instruments financiers, comptabilité de couverture » ;
- IAS 32 amendée « Compensation d'actifs et de passifs financiers » ;
- IAS 16 et IAS 38 amendées ;
- IAS 16 et IAS 41 amendées ;
- Amendements à IAS 19 « Régimes à prestations définies, cotisations des membres du personnel » ;
- Amendement à IFRS 11 « Comptabilisation des acquisitions d'intérêts dans des activités conjointes » ;
- Améliorations annuelles, cycle 2010-2012 ;
- Améliorations annuelles, cycle 2012-2014 ;

Le Groupe n'a pas identifié d'impact significatif lié à l'application de ces normes.

vi. Normes et interprétations non adoptées par l'Union Européenne au 31 décembre 2015

- IFRS 15 Produits des activités ordinaires tirés des contrats avec les clients (application obligatoire post 2016)
- IFRS 9 Instruments financiers (classification et évaluation des actifs et passifs financiers ; comptabilité de couverture) - (application obligatoire post 2016)
- IFRS 14 Comptes de report réglementaires (application obligatoire post 2016)

II.B METHODES DE CONSOLIDATION

i. Périmètre et méthodes de consolidation

Les sociétés contrôlées directement ou indirectement par le Groupe sont consolidées selon la méthode de l'intégration globale. La notion de contrôle est existante dès lors que la société mère détient directement ou indirectement le pouvoir de diriger les politiques financières et opérationnelles de l'entreprise et d'en tirer un avantage dans ses activités.

La méthode de consolidation par intégration globale consiste à inclure l'ensemble des actifs, passifs, produits et charges. La part des actifs et résultats attribuables à des actionnaires minoritaires est comptabilisée en tant qu'intérêts minoritaires au niveau du bilan et du compte de résultat consolidé. Les filiales sont intégrées dans le périmètre de consolidation à compter de la date de prise de contrôle.

Les entreprises sont consolidées sur la base de leurs comptes sociaux retraités afin d'être mis en conformité avec les principes et méthodes comptables retenus par le Groupe et avec le référentiel comptable.

Le Groupe dispose d'une filiale implantée aux Etats-Unis (Ann Arbor). Cette filiale est détenue à 100% et est consolidée par intégration globale.

ii. Date de clôture des sociétés consolidées

Toutes les sociétés consolidées clôturent leurs comptes annuels au 31 décembre.

iii. Opérations intragroupe

Les opérations réalisées entre des filiales consolidées sont éliminées en totalité, ainsi que les créances et dettes qui en résultent. Il en va de même pour les résultats internes au Groupe (dividendes, résultats de cession) qui sont éliminés du résultat consolidé. Les pertes latentes sont éliminées de la même façon que les profits latents, mais seulement dans la mesure où elles ne sont pas représentatives d'une perte de valeur.

II.C ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES SIGNIFICATIFS

En vue de la préparation des états financiers, le Conseil d'Administration peut être amené à procéder à des estimations et à faire des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants des actifs et des passifs, des produits et des charges, ainsi que sur les informations fournies dans les notes annexes.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réalisées à partir de l'expérience passée et d'autres facteurs considérés comme raisonnables au vu des circonstances.

Elles servent ainsi de base à l'exercice du jugement rendu nécessaire à la détermination des valeurs comptables d'actifs et de passifs, qui ne peuvent être obtenues directement à partir d'autres sources.

L'utilisation d'estimations et d'hypothèses revêt une importance particulière, principalement pour :

- La valeur recouvrable des actifs incorporels et corporels ainsi que leur durée d'utilité (Notes III.A et III.B) ;
- L'évaluation des provisions et engagement sociaux (Note III.N) ;
- Le crédit d'impôt recherche (Note III.M) ;
- L'estimation des paiements futurs liés à l'échéancier des avances remboursables, l'avancée technique des études menées par le Groupe et de la capacité du Groupe à financer ces projets jusqu'à leur terme (Note III-M) ;
- La charge d'impôt et la reconnaissance des impôts différés (Note III.U) ;
- Evaluation à la juste valeur des paiements en actions (Note III.P).

Au 31 décembre 2015, les estimations comptables concourant à la préparation des états financiers ont été réalisées dans un contexte de difficulté certaine à appréhender les perspectives économiques. Les estimations et hypothèses retenues dans les comptes consolidés ont été déterminées à partir des éléments en possession du Groupe à la date de clôture.

II.D CONVERSION DES ETATS FINANCIERS DES FILIALES ETRANGERES

La monnaie de présentation des comptes du Groupe est l'Euro.

Les états financiers des sociétés consolidées dont la devise de fonctionnement est différente de l'euro sont convertis au cours de clôture pour le bilan de la période et au cours moyen de la période pour les éléments du compte de résultat et du tableau de flux de trésorerie.

Les écarts de change résultant de ces conversions sont comptabilisés en Autres Eléments du Résultat Global (Réserve de conversion).

Les taux de conversion utilisés sont les suivants :

| Dollar US | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|-----------------|------------|------------|
| Taux moyen | 1,1096 | 1,3288 |
| Taux de clôture | 1,0887 | 1,2141 |

II.E CONVERSION DES OPERATIONS LIBELLEES EN MONNAIE

Les transactions libellées en monnaie étrangère sont converties en monnaie fonctionnelle aux taux de change au jour de l'opération.

Les dettes, créances et disponibilités en devises figurent au bilan pour leur contre-valeur en euro au taux de conversion en vigueur à la date de clôture de l'exercice.

La différence résultant de la conversion des dettes et créances en devises, à ce dernier cours, est portée au compte de résultat financier.

II.F ECART D'ACQUISITION

Les regroupements d'entreprises sont comptabilisés selon la norme IFRS 3 révisée.

Au 31 décembre 2015, le Groupe n'ayant pas réalisé d'acquisition depuis sa création, il n'a pas été constaté d'écart d'acquisition dans les états financiers.

II.G FRAIS DE RECHERCHE ET DE DEVELOPPEMENT

i. Frais de recherche

Les frais de recherche sont comptabilisés comme des dépenses à mesure qu'ils sont engagés.

En conformité avec la norme IAS 38 (Immobilisations incorporelles), ces dépenses sont constatées en charge de la période dans la rubrique « Frais de recherche ».

ii. Frais de développement

Les frais de développement correspondent aux coûts engendrés par le développement de nouveaux produits dans un but de cession à un tiers ou de commercialisation.

En conformité avec IAS 38, les frais de développement d'un projet sont enregistrés en immobilisations incorporelles dès lors qu'ils remplissent certains critères.

Le Groupe doit s'assurer que les 6 critères suivants soient remplis simultanément :

- La faisabilité technique nécessaire à l'achèvement de l'immobilisation incorporelle en vue de sa mise en service ou de sa vente ;
- L'intention d'achever l'immobilisation incorporelle, de l'utiliser ou de la vendre ;
- La capacité à utiliser ou vendre l'immobilisation incorporelle ;
- La façon dont l'immobilisation incorporelle va générer des avantages économiques probables futurs soit par la commercialisation, soit par son utilité interne pour le Groupe ;
- La disponibilité des ressources techniques, financières et autres pour achever le développement et utiliser ou vendre l'immobilisation incorporelle ;
- La capacité à évaluer les dépenses attribuables au cours de la phase de développement, de façon fiable.

La comptabilisation en actif des frais de développement débute lorsque les critères sont remplis. L'actif est comptabilisé à son coût de production.

L'amortissement de l'actif débute au terme de la phase de développement, lorsque l'actif est prêt à l'emploi.

La période d'amortissements s'étale sur la période des bénéfices futurs attendus. Pendant la période de développement, il est procédé à une analyse d'un risque de perte de valeur.

Compte tenu des risques et des incertitudes, liés à la nature et au caractère novateur des projets du Groupe, Cerenis considère que les 6 critères ne seront respectés que lorsque les autorités réglementaires auront autorisé la mise sur le marché des médicaments concernés.

Compte tenu des risques inhérents aux programmes de développement et de l'avancement des projets en cours menés par le Groupe, Cerenis considère que les critères définis par IAS 38 ne sont pas réunis. En conséquence, tous les frais de développement ont été inscrits en charge de l'exercice au 31 décembre 2015.

iii. Comptabilisation des frais de développement et des brevets acquis

Les frais de développement et les brevets acquis sont comptabilisés en immobilisations incorporelles dans la mesure où ils remplissent les critères de comptabilisation selon IAS 38 :

- Actif détenu par le Groupe ;
- Actif devant générer des revenus futurs ;
- Actif identifiable.

Cerenis peut avoir recours à des partenaires pour réaliser certaines phases de ses projets de développement. Les contrats relatifs à ces activités de recherche et développement peuvent être structurés de différentes manières. Dans la plupart des cas, ces contrats prévoient des paiements initiaux (« Upfront payment »), des règlements en fonction de réalisation de différentes étapes (« Milestone payment ») ou encore des commandes ponctuelles.

Dans le cadre de ses activités, Cerenis a conclu un accord de partenariat avec la société Novasep en 2010. A la signature de ce contrat, Cerenis a versé un montant de 2 000 K€ à Novasep, afin de financer la recherche d'un processus de production du CER-001 par Novasep. Si Cerenis décidait dans le futur de mettre fin à ce contrat, et de poursuivre la production du CER-001 avec un autre partenaire, le Groupe a l'option soit d'acheter le matériel nécessaire de purification soit de verser une indemnité de rupture de contrat.

De ce fait, la somme versée par Cerenis à la signature du contrat ne répond pas aux critères d'une immobilisation incorporelle. Elle a été comptabilisée en charges, au moment de son versement, en 2010.

II.H AUTRES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les marques, logiciels et autres immobilisations incorporelles sont comptabilisés au coût d'acquisition initial diminué ultérieurement des amortissements pratiqués et des pertes de valeur.

Les immobilisations incorporelles sont amorties sur leur durée probable d'utilisation, sur un mode linéaire.

Ces taux d'amortissements sont revus sur base régulière.

Cerenis a retenu le taux d'amortissement suivant :

| Nature | Taux |
|-----------|-------|
| Logiciels | 3 ans |

II.I IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, qui comprend le prix d'achat et les frais accessoires, ou à leur coût de production pour la production immobilisée.

Dès l'acquisition de l'actif, son coût total fait l'objet d'une répartition entre l'actif principal et les différents composants comptabilisés séparément. Les frais accessoires, par simplification, sont attribués à l'actif principal.

Compte tenu du fait que les actifs acquis par le Groupe n'ont pas pour vocation d'être revendus avant leur fin de vie économique, aucune valeur résiduelle n'a été appliquée aux différents actifs corporels immobilisés.

Le mode d'amortissements reflète le rythme de consommation des avantages économiques futurs liés à l'actif.

Les amortissements pour dépréciation de chaque actif principal et composant sont calculés suivant le mode linéaire, en fonction de la durée réelle d'utilisation prévue. Les durées d'utilité et les modes d'amortissements des actifs sont revus et modifiés, si nécessaire, à chaque clôture annuelle.

Les durées d'utilisations retenues sont les suivantes :

| Nature | Taux |
|--|-----------|
| Matériel de bureau | 3 ans |
| Matériel informatique | 3 ans |
| Matériel de recherche et développement | 3 – 5 ans |
| Autres équipements | 3 – 5 ans |

Les dotations aux amortissements sont comptabilisées en charges de l'exercice dans le poste du compte de résultat en fonction de leur destination (frais de recherche ou frais administratifs et commerciaux).

Les dépenses d'entretien et de maintenance sont comptabilisées en charges de l'exercice dans le poste du compte de résultat en fonction de leur destination (frais de recherche ou frais administratifs et commerciaux).

II.J CONTRATS DE LOCATION FINANCEMENT ET DE LOCATION SIMPLE

i. Location financement

Au 31 décembre 2015, le Groupe n'est pas engagé par des contrats de location-financement.

ii. Location simple

Les contrats ne possédant pas les caractéristiques des contrats de location-financement en application de la norme IAS 17 sont comptabilisés comme des contrats de location-simple.

Les paiements effectués au titre de ces contrats sont comptabilisés en charges de manière linéaire sur la durée contractuelle du contrat.

II.K DEPRECIATION DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES, INCORPORELLES ET DES ECARTS D'ACQUISITION

Pour les immobilisations incorporelles et corporelles à durée de vie finie, les valeurs comptables des actifs du Groupe sont examinées à chaque clôture afin d'apprécier s'il existe un quelconque indice

faisant apparaître qu'un actif ait subi une perte de valeur. Si un tel indice est identifié (baisse de valeur sur le marché ou obsolescence accélérée par exemple), un test de dépréciation est réalisé.

Le test de dépréciation consiste à comparer la valeur comptable de l'actif ou du Groupe d'actifs concerné à sa valeur recouvrable.

La valeur recouvrable d'un actif est la valeur la plus élevée entre son prix de vente net de coûts de sortie et sa valeur d'utilité. La valeur d'utilité est la valeur actualisée de l'estimation des flux de trésorerie futurs attendus de l'utilisation de l'actif et de sa cession à la fin de sa durée d'utilité.

Une dépréciation est constatée à chaque fois que la valeur comptable d'un actif est supérieure à sa valeur recouvrable.

Au 31 décembre 2015, aucune perte de valeur n'a été constatée.

II.L ACTIFS FINANCIERS

Les actifs financiers comprennent :

- les actifs disponibles à la vente ;
- les actifs détenus jusqu'à leur échéance ;
- les prêts et les créances ;
- les actifs évalués à la juste valeur par le résultat.

L'évaluation et la comptabilisation des actifs et passifs financiers sont définies par la norme IAS 39 « Instruments Financiers : comptabilisation et évaluation ».

i. Actifs détenus jusqu'à leur échéance

Ces titres sont exclusivement des titres à revenus fixes ou déterminables et à échéances fixes, autres que les prêts et les créances, et que la Société a l'intention et la capacité de conserver jusqu'à l'échéance. Après leur comptabilisation initiale à leur juste valeur, ils sont évalués et comptabilisés au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

Les actifs détenus jusqu'à leur échéance font l'objet d'un suivi d'indication objectif de dépréciation. Un actif financier est déprécié si sa valeur comptable est supérieure à sa valeur recouvrable estimée lors des tests de dépréciation. La perte de valeur est enregistrée au compte de résultat.

ii. Actifs à la juste valeur par le compte de résultat

Les actifs considérés comme détenus à des fins de transaction comprennent les actifs que le Groupe a l'intention de revendre dans un terme proche afin de réaliser une plus-value, qui appartiennent à un portefeuille d'instruments financiers gérés ensemble et pour lequel il existe une pratique de cession à court terme.

Les actifs de transaction peuvent aussi comprendre des actifs volontairement classés dans cette catégorie, indépendamment des critères énumérés ci-dessus.

iii. Créances

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale déduction faite des provisions pour dépréciations des montants non recouvrables.

II.M TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent :

- les fonds de caisse et les dépôts à vue ;
- les placements à court terme (moins de 3 mois) : Comptes à terme à taux progressif, Dépôts à terme, Comptes rémunérés.

Les découverts bancaires remboursables à vue font partie intégrante de la gestion de trésorerie du Groupe sont une composante de la trésorerie et des équivalents de trésorerie pour les besoins du tableau des flux de trésorerie.

Les placements de trésorerie à court terme, présentant une forte liquidité, et facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur sont considérés comme des équivalents de trésorerie.

Ces placements sont comptabilisés en juste valeur en contrepartie du résultat financier.

II.N CAPITAL ET FRAIS D'AUGMENTATION DE CAPITAL

Les frais d'émission attachés aux augmentations de capital sont comptabilisés en déduction de la prime d'émission, nets d'impôts.

Ces frais sont représentatifs des coûts externes directement attribuables à l'opération, notamment les honoraires des conseils et les formalités légales.

Les frais engagés au cours de l'exercice dans le cadre de l'introduction en bourse ont été comptabilisés en diminution de la prime d'émission pour un montant de 4.0 M€.

II.O PASSIFS FINANCIERS

i. Passifs financiers au coût amorti

Les emprunts et autres passifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur puis au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif.

ii. Passifs à la juste valeur par le compte de résultat

Les passifs à la juste valeur par le compte de résultat sont évalués à la juste valeur.

iii. Juste valeur

La juste valeur d'instruments financiers négociés sur un marché actif est fondée sur le prix de marché à la date de clôture.

II.P PROVISIONS

Conformément à IAS 37 « Provisions, passifs éventuels et actifs éventuels », le Groupe constate une provision à la clôture pour chaque événement qui remplit l'ensemble des conditions suivantes :

- Existence d'une obligation juridique ou implicite résultant d'un événement antérieur à la clôture ;
- Probabilité ou certitude qu'une sortie de ressources au bénéfice de tiers sera nécessaire pour éteindre l'obligation sans contrepartie après la date de clôture ;
- Valorisation estimée de façon fiable.

L'estimation de la valorisation des provisions est revue lors de chaque clôture. Les provisions sont maintenues tant que la Société n'est pas en mesure de statuer clairement et avec certitude sur leur dénouement.

Sauf cas particulier dûment justifié, les provisions sont présentées au bilan dans le passif non courant.

Les provisions sont actualisées si nécessaire. L'impact de cette règle dans le Groupe ne concerne que les provisions pour avantages au personnel (Note III.N).

II.Q SUBVENTIONS ET AIDES GOUVERNEMENTALES

Le Groupe bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques.

i. Avances remboursables

Le groupe bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, en l'occurrence d'avances remboursables.

Celles-ci ont été comptabilisées conformément à IAS 20 : s'agissant d'avances financières, consenties à des taux d'intérêts inférieurs aux taux du marché, ces avances sont évaluées selon IAS 39 à la juste valeur puis en coût amorti.

Le montant résultant de l'avantage de taux obtenu lors de l'octroi d'avances remboursables ne portant pas intérêt est considéré comme une subvention comptabilisée en moins des coûts de recherche qu'ils financent, dans le poste « frais de recherche ». Cet avantage est déterminé en appliquant un taux d'actualisation correspondant à un taux de marché à la date d'octroi.

Lorsque la Société comptabilise la dette au passif, elle doit :

- Estimer le plus fidèlement possible la période durant laquelle elle bénéficiera de l'avance ;
- Déterminer le montant de la subvention, à savoir la différence entre le montant nominal de l'avance et sa valeur actualisée à l'aide d'un taux de marché correspondant à une dette de même profil de risque pour la Société. La charge d'intérêt calculée est présentée dans le résultat financier.

La juste valeur de ces prêts a été évaluée, au moment de la signature des contrats, sur la base d'un taux d'intérêt de 17%.

Ce taux a été retenu compte tenu de la volatilité et des risques inhérents aux projets concernés par l'octroi de ces avances remboursable.

Le détail de ces aides et avances figure en Note III.M des présentes annexes.

ii. Crédit d'Impôt Recherche (CIR)

Des Crédits d'Impôt Recherche sont accordés aux entreprises par l'état français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique.

Le CIR correspond à une quote-part de frais de recherche et de développement engagés par le Groupe.

Le CIR est comptabilisé en diminution des frais de recherches.

II.R DETTES FOURNISSEURS

Les dettes fournisseurs et autres créditeurs sont évalués à leur juste valeur lors de la comptabilisation initiale, puis au coût amorti.

II.S AVANTAGES ACCORDES AUX SALARIES

Le Groupe provisionne certains avantages au personnel conformément à la norme IAS 19.

Après analyse des réglementations spécifiques applicables aux pays dans lesquels le Groupe est présent (France et Etats-Unis), il en ressort que ces provisions concernent seulement la société française au titre des indemnités de départ en retraite et des médailles du travail.

i. Régimes à cotisations définies

Les cotisations versées à un régime à cotisations définies sont comptabilisées en charges lorsque celles-ci sont encourues.

ii. Indemnités de départ en retraite

Les obligations du Groupe en matière de retraite consistent en des indemnités versées lors du départ du salarié.

Conformément à l'IAS 19, dans le cadre des régimes à prestations définies, les engagements de retraite sont calculés selon la méthode des unités de crédit projetées.

Les estimations des obligations du Groupe au titre des engagements du personnel des sociétés françaises sont calculées par un prestataire indépendant.

La méthode prend en compte, sur la base d'hypothèses actuarielles :

- La probabilité de durée de service futur du salarié ;
- Le niveau de rémunération futur ;
- L'espérance de vie ;
- La rotation du personnel.

L'obligation calculée est actualisée (taux IBOXX Corporates AA) et comptabilisée sur la base des années de service des salariés, en tenant compte des charges sociales correspondantes.

Les écarts actuariels sont comptabilisés en autres éléments du résultat global.

Le coût des services courants (i.e. : de la période) est présenté en tant que charges de la période soit en « Frais administratifs et commerciaux » soit en « Frais de recherche » au regard de la fonction de chacun des salariés concernés.

iii. Médailles du travail

Le Groupe ne comptabilise pas d'engagement au titre des médailles du travail compte tenu de son montant non significatif.

II.T PAIEMENT FONDE SUR DES ACTIONS

Certains salariés, membres du management, membres du Conseil d'administration et membres du Comité Scientifique du Groupe perçoivent une rémunération sous la forme de paiements fondés sur des actions selon 4 types de plans :

- BSPCE – Bons de Souscription de Parts de Créateurs d'Entreprises ;
- BSA – Bons de Souscriptions d'Actions ;
- Stock-Options ;
- Actions gratuites (AGA).

En application de la norme IFRS 2, le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis, en contrepartie d'une augmentation de capitaux propres.

En cas de départ de salarié au cours de la période d'acquisition de ces droits, les charges précédemment enregistrées au titre de la norme IFRS 2 pour ce salarié sont reprises sur l'exercice.

Cerenis a appliqué la norme IFRS 2 à l'ensemble des instruments de capitaux propres octroyés depuis la création de la Société en 2005.

La juste valeur des options octroyées est déterminée par application du modèle Black-Scholes-Merton de valorisation d'options.

La Note III.P détaille ces éléments.

II.U CHIFFRE D'AFFAIRES – RECONNAISSANCE DU REVENU

Le chiffre d'affaires est comptabilisé dès qu'il remplit les conditions suivantes :

- Les principaux risques et avantages ont été transférés au client ;
- Le Groupe n'a plus le contrôle effectif des biens et services vendus ;
- La valeur des transactions peut être mesurée de manière fiable.

Cerenis est une société de biotechnologie en phase de recherche et de développement, en conséquence le Groupe ne réalise pas de chiffre d'affaires.

Compte tenu de cette situation, le Groupe n'a pas mené d'analyse de l'impact de l'application de la norme IFRS 15 « Produits des activités ordinaires tirés des contrats avec les clients ».

II.V RESULTAT PAR ACTION

Le bénéfice/(perte) net par action se calcule suivant le nombre moyen pondéré d'actions en circulation durant la période.

Le bénéfice/(perte) net par action dilué se calcule suivant le nombre moyen pondéré d'actions en circulation, compte tenu de l'effet des titres potentiellement dilutifs telles que les droits de souscriptions et les dettes convertibles.

Ces titres sont traités comme dilutifs si et seulement si leur conversion en actions ordinaires est de nature à réduire le résultat net par action.

II.W IMPOTS

La charge d'impôt comporte l'impôt courant et l'impôt différé.

L'impôt sur le résultat comprend la charge ou le produit d'impôt exigible et la charge ou le produit d'impôt différé.

Le Groupe comptabilise des impôts différés en cas :

- De différences temporaires entre les valeurs fiscales et comptables des actifs et passifs au bilan consolidé ;
- D'impacts sur le résultat des retraitements de consolidation.

Il n'est pas comptabilisé d'impôt différé actif relatif aux reports déficitaires des sociétés du Groupe dans la mesure où l'horizon de recouvrement raisonnable n'est pas établi.

Les impôts différés sont calculés selon la méthode du report variable, en appliquant le dernier taux d'impôt en vigueur pour chaque société et en fonction des années dont le Groupe s'attend à ce que les actifs et passifs se dénoueront.

Conformément à IAS 12, les actifs et passifs d'impôts différés ne donnent pas lieu à actualisation.

II.X TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

Le tableau de flux de trésorerie est présenté en conformité avec la norme IAS 7.

Il reprend :

- les activités opérationnelles ;
- les activités d'investissement ;
- les activités de financement.

Les flux de trésorerie opérationnels sont calculés selon la méthode indirecte : les charges et les produits sans effet de trésorerie sont ajoutés ou retranchés du résultat net.

La trésorerie à l'ouverture et à la clôture comprennent les disponibilités, les équivalents de trésorerie et les concours bancaires courants.

II.Y SEGMENTS OPERATIONNELS

L'application de la norme IFRS8 a conduit la Société qui est mono activité à ne reconnaître qu'un seul segment opérationnel: l'activité de recherche et de développement de mise au point de médicaments innovants.

II.Z GESTION ET EVALUATION DES RISQUES FINANCIERS

Cerenis peut se trouver exposé à différentes natures de risques financiers.

Le cas échéant, Le Groupe met en œuvre des moyens simples et adaptés à sa taille pour limiter les effets potentiellement défavorables de ces risques sur sa situation financière.

Le Groupe précise qu'il ne souscrit pas d'instruments financiers à des fins spéculatives.

i. Risque de taux d'intérêt

Le Groupe n'a pas d'exposition significative au risque de taux d'intérêt, dans la mesure où il n'a souscrit aucune dette à taux variable ou à taux fixe.

L'exposition du Groupe ne concerne principalement que les équivalents de trésorerie. Ceux-ci sont composés de comptes à terme. Les variations de taux d'intérêt ont une incidence directe sur le taux de rémunération des placements et les flux de trésorerie générés.

ii. Risque de change

Les principaux risques liés aux impacts de change en devises sont considérés comme peu significatifs. En effet le Groupe ne règle que quelques fournisseurs étrangers en devises.

Le Groupe n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de changes.

En effet, le risque de change ne concerne que le règlement des dépenses de fonctionnement de la filiale américaine. Cette dernière a pour objet de gérer une partie des travaux de recherche du Groupe. Elle est financée intégralement par la maison mère avec laquelle elle a mis en place une convention de refacturation.

Par ailleurs, le Groupe règle quelques fournisseurs en devises (US Dollar, Dollar Canadien, Dollar Australien, Livre Britannique et Yen Japonais).

iii. Risque de liquidité

Depuis sa création, le Groupe a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital successives, d'obtention d'aides publiques à l'innovation (Avances remboursables BPI) et de remboursement de créances de Crédit d'Impôt Recherche mais n'a jamais eu recours à des emprunts bancaires.

De ce fait, le Groupe n'est pas exposé à un risque de liquidité résultant de la mise en œuvre éventuelle de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

La Société surveille son risque de pénurie de liquidités de manière régulière via un budget de trésorerie actualisé mensuellement.

Au 31 décembre 2015, la trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe s'élevaient à un montant de 42 951 K€.

iv. *Risque de crédit*

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et d'institutions financières.

Le Groupe fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit significatif sur sa trésorerie.

III. NOTES DETAILLEES

III.A IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles se décomposent de la manière suivante :

| | Logiciels | TOTAL |
|--------------------------------|-----------|----------|
| Montant NET au 01-01-14 | 1 | 1 |
| Acquisitions | 0 | 0 |
| Cessions | 0 | 0 |
| Amortissements | 1 | 1 |
| Dépréciation | 0 | 0 |
| Effet de change | 0 | 0 |
| Montant NET au 31-12-14 | 0 | 0 |
| Acquisitions | 10 | 0 |
| Cessions | 0 | 0 |
| Amortissements | 2 | 1 |
| Dépréciation | 0 | 0 |
| Effet de change | 0 | 0 |
| Montant NET au 31-12-15 | 8 | 0 |

Au 31 décembre 2015, les immobilisations incorporelles ne se composent que de logiciels acquis par le Groupe.

Le montant des dotations aux amortissements de l'exercice clos le 31 décembre 2015 est de 2 K€.

III.B IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Le Groupe est propriétaire de matériels de laboratoire, de matériel de bureau et de matériel informatique.

Cerenis n'est pas propriétaire des bâtiments.

Les immobilisations corporelles nettes sont détaillées ci-dessous.

| | Terrains et bâtiment | Matériel de bureau | Matériel informatique | Matériel de laboratoire | Autres Equipements | TOTAL |
|--------------------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------|------------|
| Montant NET au 01-01-14 | 0 | 21 | 50 | 55 | 24 | 150 |
| Acquisitions | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| Cessions | 0 | 0 | 0 | (5) | 0 | (5) |
| Amortissement | 0 | (6) | (20) | (47) | (14) | (87) |
| Dépréciation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (0) |
| Montant NET au 31-12-14 | 0 | 15 | 33 | 3 | 10 | 61 |
| Acquisitions | 0 | 0 | 20 | 0 | 142 | 162 |
| Cessions | 0 | 0 | 0 | (1) | 0 | (1) |
| Amortissement | 0 | (6) | (24) | (1) | (22) | (53) |
| Dépréciation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Montant NET au 31-12-15 | 0 | 9 | 29 | 1 | 130 | 169 |

Au 31 décembre 2015, les immobilisations corporelles se composent essentiellement de matériels de transport, de matériels informatiques, d'agencements et de mobilier de bureau pour les locaux du siège social.

Le montant des dotations aux amortissements de l'exercice clos le 31 décembre 2015 est de 53 K€.

III.C AUTRES ACTIFS NON COURANTS

| | 31-12-15 | 31-12-14 |
|----------------------|------------|-----------|
| Dépôts | 12 | 12 |
| Contrat de Liquidité | 257 | 0 |
| TOTAL | 269 | 12 |

Le poste "Autres actifs non courants" est composé des dépôts relatifs à la location des bureaux du site de Labège, ainsi que d'un contrat de liquidité.

Le Groupe a conclu un contrat de liquidité au cours de l'exercice 2015. Le compte courant dédié à ce contrat ressort à 257 K€ au 31 décembre 2015. Les actions propres achetées dans le cadre de ce contrat s'élevaient à 18 663 au 31 décembre 2015 et sont valorisées à 229 K€. Ces actions propres ont été imputées en réduction des capitaux propres.

III.D STOCKS

Le Groupe ne détient pas de stocks.

III.E CLIENTS ET CREANCES RATTACHEES

En raison de l'absence de chiffre d'affaires, le Groupe ne détient pas de créances clients.

III.F AUTRES ACTIFS COURANTS

| | 31-12-15 | 31-12-14 |
|------------------------------|--------------|--------------|
| Créances fiscales | 178 | 432 |
| Créances sociales | 0 | 0 |
| Crédit impôt recherche | 2 096 | 1 177 |
| Charges constatées d'avances | 436 | 1 312 |
| Autres créances | 0 | 0 |
| TOTAL | 2 710 | 2 921 |

| 31-12-2015 | Echéance < 1 an | Echéance > 1 an |
|------------------------------|-----------------|-----------------|
| Créances fiscales | 178 | 0 |
| Créances sociales | 0 | 0 |
| Crédit impôt recherche | 2 096 | 0 |
| Charges constatées d'avances | 436 | 0 |
| Autres créances | 0 | 0 |
| TOTAL | 2 710 | 0 |

| 31-12-2014 | Echéance < 1 an | Echéance > 1 an |
|------------------------------|-----------------|-----------------|
| Créances fiscales | 432 | 0 |
| Créances sociales | 0 | 0 |
| Crédit impôt recherche | 1 177 | 0 |
| Charges constatées d'avances | 1 312 | 0 |
| Autres créances | 0 | 0 |
| TOTAL | 2 921 | 0 |

Le Groupe bénéficie des dispositions du Code Général des Impôts relatives au Crédit d'Impôt Recherche (CIR). Conformément aux principes décrits dans la Note II.Q, le CIR est comptabilisé en diminution des « Frais de Recherche » au cours de l'année à laquelle se rattachent les dépenses éligibles.

Le remboursement du Crédit d'impôt recherche 2014 est intervenu le 27 mai 2015 pour un montant de 1 177 K€.

Le remboursement du crédit d'impôt recherche 2015 devrait intervenir au cours de l'exercice 2016.

Les créances fiscales sont relatives principalement à un crédit de TVA ainsi qu'au solde de TVA déductible.

Les charges constatées d'avances sont rattachées à des frais engagés pour les études cliniques.

III.G TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

La trésorerie et les équivalents de trésorerie présents dans le tableau de flux de trésorerie et dans le bilan comportent :

- La trésorerie
- Les placements à court terme (Comptes à terme à taux progressif, Dépôts à terme, Comptes rémunérés).

| | 31-12-15 | 31-12-14 |
|--------------------------|---------------|--------------|
| Trésorerie | 2 505 | 1 184 |
| Placements à court terme | 40 446 | 6 659 |
| TOTAL | 42 951 | 7 843 |

Le montant de la trésorerie en US Dollar ressort à 1 828 K€ au 31 décembre 2015 à comparer à un montant de 405 K€ au 31 décembre 2014.

Le montant de la trésorerie en Dollar Australien ressort à 3 139 K€ au 31 décembre 2015 à comparer à un montant de 0 K€ au 31 décembre 2014.

III.H CAPITAUX PROPRES

Le capital social a évolué de la manière suivante entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2015 :

| Date | Nombre d'actions | Valeur nominale de l'action | Augmentation de capital en € | Prime d'émission en € | Nominal Cumulé | |
|---|------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------|----------------|------------------|
| | | | | | En € | Nombre d'actions |
| 1 ^{er} janvier 2014 | 13 161 788 | 0,05 | | 116 784 436 | 658 089 | 13 161 788 |
| Clôture 31 décembre 2014 | 13 161 788 | 0,05 | | 116 784 435 | 658 089 | 13 161 788 |
| Augmentation de capital du 13 janvier 2015 | 419 774 | 0,05 | 20 989 | 0 | 679 078 | 13 581 562 |
| Augmentation de capital du 30 mars 2015 | 4 207 316 | 0,05 | 210 366 | 49 191 969 | 889 444 | 17 788 878 |
| Exercice des BSPCE les 18 et 22 décembre 2015 | 6 000 | 0,05 | 300 | 55 560 | 889 744 | 17 794 878 |
| Clôture 31 décembre 2015 | 17 794 878 | 0,05 | 231 655 | 166 031 964 | 889 744 | 17 794 878 |

Situation au 31 décembre 2014

Le capital s'élevait à 658 089 €, divisé en 13 161 788 actions de 0.05 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées. La répartition des actions, au 31 décembre 2014, est détaillée dans le tableau ci-dessous.

| Catégorie de titres | Valeur nominale | Nombre de titres | | | |
|-------------------------|-----------------|-------------------|----------|---------------|-------------------|
| | | Début | Création | Remboursement | Fin |
| Actions ordinaires | 0,05 | 1 116 099 | | | 1 116 099 |
| Actions de préférence A | 0,05 | 4 615 826 | | | 4 615 826 |
| Actions de préférence B | 0,05 | 3 863 379 | | | 3 863 379 |
| Actions de préférence C | 0,05 | 3 566 484 | | | 3 566 484 |
| TOTAL | | 13 161 788 | | | 13 161 788 |

| Catégorie de titres | Nombre de titres | | |
|------------------------|------------------|---------|-------------|
| | Attribués | Exercés | Non exercés |
| BCE 1 | 245 594 | 0 | 245 594 |
| BCE 2 | 174 180 | 0 | 174 180 |
| TOTAL | 419 774 | 0 | 419 774 |

Augmentation de capital en date du 13 janvier 2015

En date du 13 janvier 2015, des bulletins d'exercice de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise ont été reçus par la Société.

Monsieur Jean Louis Dasseux a exercé 245 594 BCE 1 (attribués le 14 juin 2005) et 174 180 BCE 2 (attribués le 14 juin 2005), donnant droit de souscrire respectivement 245 594 et 174 180 actions ordinaires de la Société à un prix de 0,05 € par action.

Le conseil d'administration a constaté la réalisation d'une augmentation de capital d'un montant nominal 20 989 € suite à l'émission de 419 774 actions ordinaires. Le capital social est ainsi porté à 679 078 €.

Introduction en bourse en date du 30 mars 2015

Le Groupe a réalisé son introduction en bourse sur le compartiment B du marché réglementé d'Euronext à Paris (« Euronext Paris »), en levant 53,4 M€ par voie d'augmentation de capital.

A la date d'admission et de première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé, l'ensemble des actions de préférence ont été converties en actions ordinaires avec une parité d'une action ordinaire pour une action de préférence.

Au total, le nombre d'actions émises s'est établi à 4 207 316, permettant la réalisation d'une augmentation de capital de 53,4 M€, sur lequel a été imputé un montant de 4,0 M€ de frais d'augmentation de capital, correspondants aux coûts générés par l'introduction en bourse.

En conséquence, le nombre d'actions suite à l'introduction en bourse ressortait à 17 788 878 actions.

Exercice des BSPCE

En date des 18 décembre et 20 décembre 2015, exercice de 6 000 BSPCE par un ancien salarié.

Situation au 31 décembre 2015

Le capital est constitué de 17 794 878 actions ordinaires de 0,05 € de valeur nominale soit 890 K€.

III.I PROVISION

Les provisions concernent :

| | 31-12-15 | 31-12-14 |
|-------------------------|--------------|--------------|
| Engagements de retraite | 94 | 94 |
| Risques et litiges | 931 | 1 037 |
| TOTAL | 1 025 | 1 132 |

Les reprises nettes de provisions s'élèvent à 106 K€ au titre de l'exercice 2015. Cette reprise de provision a été utilisée au cours de l'exercice.

Au 31 décembre 2015, le management de la Société a procédé à une estimation des risques encourus concernant les litiges avec des tiers et un ancien salarié et les a provisionnés. Cerenis a provisionné le risque correspondant à une action en justice.

La provision pour engagement de retraite est détaillée à la Note III.N.

III.J DETTES FOURNISSEURS

| | 31-12-15 | 31-12-14 |
|--------------|--------------|--------------|
| Fournisseurs | 5 071 | 4 269 |
| TOTAL | 5 071 | 4 269 |

Les dettes fournisseurs concernent des fournisseurs de prestations de services.

Les dettes fournisseurs ne sont pas actualisées car elles sont toutes à moins d'un an.

III.K AUTRES PASSIFS COURANTS

| | 31-12-15 | 31-12-14 |
|-----------------|------------|------------|
| Dettes sociales | 707 | 409 |
| Dettes fiscales | 12 | 23 |
| Autres dettes | 0 | 0 |
| TOTAL | 719 | 432 |

| 31-12-2015 | Echéance < 1 an | Echéance > 1 an |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| Dettes sociales | 707 | 0 |
| Dettes fiscales | 12 | 0 |
| Autres dettes | 0 | 0 |
| TOTAL | 719 | 0 |

| 31-12-2014 | Echéance < 1 an | Echéance > 1 an |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| Dettes sociales | 409 | 0 |
| Dettes fiscales | 23 | 0 |
| Autres dettes | 0 | 0 |
| TOTAL | 432 | 0 |

Les dettes sociales sont essentiellement composées de dettes vis-à-vis des salariés et de dettes vis-à-vis des organismes sociaux.

Les dettes fiscales sont composées des taxes assises sur les salaires.

III.L DETTES FINANCIERES COURANTES

Les dettes financières courantes concernent les avances remboursables (se référer à la Note III.M).

| K € | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|---------------------------|------------|------------|
| Avances remboursables | 0 | 0 |
| Autres dettes financières | 0 | 0 |
| TOTAL | 0 | 0 |

III.M SUBVENTIONS ET FINANCEMENTS PUBLICS

i. Crédit d'Impôt Recherche (CIR)

Le crédit d'Impôt Recherche est remboursé par l'administration fiscale française au cours de l'exercice suivant. Il est présenté au bilan dans les autres actifs courants (cf. note III.F)

Il ressort à :

| K € | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|-----|------------|------------|
| CIR | 2 096 | 1 177 |

ii. Avances remboursables BPI

Tel que décrit dans la Note II.Q, le Groupe a obtenu des avances remboursables de la part de la BPI.

a) Situation au bilan

Au 31 décembre 2015 et au 31 décembre 2014 la situation est la suivante :

| K€ | 31/12/2014 | Résultat financier | Frais de recherche | 31/12/2015 |
|---|----------------|--------------------|--------------------|----------------|
| Avance remboursable actualisée | (6 319) | (1 074) | | (7 393) |
| Avance à recevoir | 1 782 | | | 1 782 |
| Avance BPI 2010 | (4 537) | (1 074) | | (5 611) |
| Avance remboursable actualisée | (839) | (143) | | (982) |
| Produit constaté d'avance | (616) | | 117 | (499) |
| Avance à recevoir | 1 000 | | | 1 000 |
| Avance BPI 2012 | (455) | (143) | 117 | (481) |
| Total | (4 992) | (1 217) | 117 | (6 093) |
| <i>dont dettes financières à long terme</i> | <i>(4 992)</i> | <i>(1 217)</i> | <i>117</i> | <i>(6 093)</i> |
| <i>dont dettes courantes</i> | <i>0</i> | | | <i>0</i> |

Le produit constaté d'avance d'un montant de 499 K€ correspond à la partie de la subvention, déterminée au sens de la norme IAS 20, qui n'a pas encore été imputée sur les frais de Recherche et de développement financés par cette avance.

Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015, une somme de 117 K€ a été imputée en diminution des frais de recherche (cf Note III.S) compte tenu de l'avancement de l'étude.

b) Situation au compte de résultat – Résultat financier

| | Charges financières | Produits Financiers | Impact résultat financier |
|------------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| 31/12/2015 | (1 217) | 0 | (1 217) |
| 31/12/2014 | (918) | 266 | (652) |

Les charges financières reconnues dans le cadre des avances remboursables OSEO résultent des effets du passage du temps. Les produits sont eux reconnus dans le cadre du rééchelonnement des échéanciers de remboursement de ces avances.

iii. Avance « BPI 2010 » : Projet ISI

| | |
|----------------|--|
| Montant | 6 384 K€ (dont 4 602 K€ reçus au 31 décembre 2014) |
| Taux d'intérêt | 0% |
| Remboursement: | De mai 2017 à mai 2025 |

En 2010, le Groupe a obtenu une avance remboursable d'un montant de 6 384 K€. Au 31 décembre 2015, Cerenis a encaissé un montant de 4 602 K€. Le solde d'un montant de 1 782 K€ n'a pas encore été encaissé et son versement reste conditionné par l'avancement du projet.

Cette avance concerne :

- le développement (CER 001) clinique d'une Phase IIb pour le traitement du syndrome coronarien aigu ;
- le développement (CER 001) d'un médicament visant à traiter des maladies rares.

La juste valeur de la dette BPI correspond à la valeur actuelle de l'avance minorée des montants restant à recevoir.

La juste valeur a été évaluée, au moment de la signature du contrat, sur la base d'un taux d'intérêt de 17%. Ce taux a été retenu compte tenu de la volatilité et des risques inhérents aux projets concernés par l'octroi de cette avance remboursable.

Lors de l'octroi la Société a reconnu une subvention correspondant à la différence entre le montant de l'avance et la juste valeur de cette avance au moment de l'octroi pour matérialiser l'avantage consenti. Cette subvention est venue en déduction des frais de recherche pour un montant cumulé de 1 322 k€ sur les exercices 2010 et 2011.

Cette avance porte intérêt ainsi qu'une prime de remboursement en cas de succès du projet. Dans ce cas, Cerenis devra verser à BPI un montant maximum de 20 000 K€, intégrant le remboursement de l'avance, les intérêts ainsi que la prime de remboursement. Cette hypothèse a été retenue pour estimer la juste valeur de l'avance remboursable.

Les modalités de remboursement de cette avance remboursable interviennent à deux niveaux :

- Le remboursement de l'avance pour un montant total de 7 400 K€, sur 5 ans, à compter de l'exercice où la Société aura réalisé des ventes de CER-001 cumulées supérieures à 20 000 K€, selon l'échéancier ci-dessus ;
- Le paiement d'une prime de remboursement pour un montant total de 12 600 K€, représentant 4% des ventes à compter de l'exercice où la Société aura réalisé des ventes de CER-001 cumulées supérieures à 300 000 K€.

| | Seuil de déclenchement | Montant | Total |
|-----------------------------|------------------------------|--|------------------------------|
| Ventes relatives au CER-001 | Ventes cumulées > 20 000 K€ | Année 1 : 300 K€ Année 2 : 500 K€ Année 3 : 1 000 K€ Année 4 : 2 000 K€ Année 5 : 3 600 K€ | Total : 7 400 K€ |
| | Ventes cumulées > 300 000 K€ | 4% des ventes durant 4 ans | Montant plafonné : 12 600 K€ |

En cas d'échec du projet, Cerenis devra rembourser un montant de 600 K€.

Cerenis avait initialement prévu une commercialisation à compter de l'exercice 2014.

Compte tenu des résultats de l'étude « CHI-SQUARE » et du lancement des études « CARAT » et « TANGO » (Note I.B), le Groupe n'envisage pas de commercialisation avant l'exercice 2017, au regard de l'étude menée sur la maladie orpheline. Le remboursement devrait donc intervenir entre juin 2017 et mars 2025.

En conséquence, l'échéancier de remboursement a été revu, au cours de l'année 2013 sur la base des estimations du management, afin de tenir compte de remboursements attendus à compter de l'année 2017. Le 27 août 2014, Cerenis a reçu la confirmation d'OSEO actant le nouvel échéancier.

Au 31 décembre 2015, le montant de la dette ressort à 5 611 K€. Celle-ci a été comptabilisée en passif non courant pour sa totalité dans la mesure où la Société n'anticipe pas de remboursement avant l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Le montant de la charge d'intérêt ressort à 1 074 K€.

iv. Avance «BPI « 2012 » : OSEO Innovation

Montant 1 500 K€ (dont 500 K€ reçu au 31 décembre 2014)

Taux d'intérêt 0%

Remboursement: De juin 2014 à mars 2017

Le Groupe a obtenu une aide de la part de la BPI pour le développement pré clinique d'un nouveau candidat médicament (CER-209), dans le cadre de la thérapie HDL ainsi que l'étude de Phase 1 clinique.

Au 31 décembre 2015, Cerenis a encaissé un montant de 500 K€. Le solde sera versé au moment de la notification de la finalisation du programme.

Cette avance devait initialement être remboursée entre juin 2014 et mars 2017 selon l'échéancier suivant :

Exercice clos le 31 décembre 2014 : 300 K€

Exercice clos le 31 décembre 2015 : 475 K€

Exercice clos le 31 décembre 2016 : 575 K€

Exercice clos le 31 décembre 2017 : 150 K€

En cas d'échec du projet, Cerenis devait rembourser un montant de 600 K€ selon l'échéancier suivant ;

Exercice clos le 31 décembre 2014 : 300 K€

Exercice clos le 31 décembre 2015 : 300 K€

Conformément à IAS 39 et à IAS 20, ces avances sans intérêt ont été comptabilisées à leur juste valeur.

La juste valeur a été évaluée, au moment de la signature du contrat, sur la base d'un taux d'intérêt de 17%. Ce taux a été retenu compte tenu de la volatilité et des risques inhérents aux projets concernés par l'octroi de cette avance remboursable.

L'échéancier de remboursement a été revu, au cours de l'année 2014 sur la base des estimations du management, afin de tenir compte de remboursements attendus à compter de l'année 2017

Suite à cette négociation, l'échéancier de remboursement de l'avance avait été revu et prolongé. Il s'établissait de la manière suivante :

Exercice clos le 31 décembre 2017 : 400 K€

Exercice clos le 31 décembre 2018 : 500 K€

Exercice clos le 31 décembre 2019 : 600 K€

L'échéancier de remboursement en cas d'échec du projet avait également été renégocié et s'établissait de la manière suivante :

Exercice clos le 31 décembre 2017 : 300 K€

Exercice clos le 31 décembre 2018 : 300 K€

Au 31 décembre 2014 et compte tenu du rééchelonnement du plan de remboursement, le Groupe avait constaté un produit financier de 266 K€. Le montant de la dette ressortait à 455 K€. Celle-ci avait été comptabilisée en passif non courant pour sa totalité dans la mesure où la Société n'anticipait pas de remboursement avant l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Au 31 décembre 2015, le Groupe a constaté une charge financière de 143 K€. Le montant de la dette ressort à 598 K€. Celle-ci a été comptabilisée en passif non courant pour sa totalité dans la mesure où la Société n'anticipe pas de remboursement avant l'exercice clos le 31 décembre 2017.

III.N AVANTAGES AU PERSONNEL

i. Engagements de retraite

Groupe comptabilise les engagements de départ en retraite en conformité avec la norme IAS 19 (se référer à la Note II.R). Cet engagement ne concerne que les salariés de la filiale française.

Les hypothèses de calcul retenues sont les suivantes :

| Hypothèses | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|----------------------------------|------------|------------|
| Taux actualisation | 1,89% | 1,78% |
| Table de mortalité | INSEE 2013 | INSEE 2013 |
| Age de départ en retraite | 62 ans | 62 ans |
| Taux de charges sociales | 43% | 43% |
| Taux d'augmentation des salaires | 3% | 3% |
| Taux de rotation du personnel | 5% | 5% |

Le taux d'actualisation est calculé en référence au taux de marché au 31 décembre 2015 fondé sur les taux de rendement moyen des obligations d'entreprises de première catégorie, notamment l'indice IBOXX Corporates AA.

L'engagement est constaté au bilan en passif non courant : provision non courante, pour le montant de l'engagement total.

Au 31 décembre 2015, un montant de 94 K€ a été provisionné.

Il n'y a pas eu d'indemnités de départ en retraite versée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

ii. Médailles du travail

Elles ne sont pas comptabilisées dans la mesure où l'engagement est non significatif au 31 décembre 2015.

III.O DETTES A LONG TERME

Les dettes à long terme concernent les avances remboursables (Note III.M).

| K € | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|-----------------------|--------------|--------------|
| Avances remboursables | 6 094 | 4 992 |
| TOTAL | 6 094 | 4 992 |

III.P PAIEMENT EN ACTIONS

Depuis sa création, la Société a accordé plusieurs plans de stock-options, de BSA (Bons de Souscriptions d'Actions), de BSPCE (Bons de Souscriptions Pour la Création d'Entreprise) ainsi que des actions gratuites.

i. Principales caractéristiques des plans

a) SA – BSPCE - Stock options

Les principales données relatives à ces plans sont les suivantes :

Bénéficiaires : Salariés et Dirigeants sociaux de la Société, membres du Conseil d'administration et membres du Comité scientifique ;

Période d'exercice des bons : 10 ans maximum ;

Le prix d'exercice est au moins égal à la juste valeur à la date d'octroi ;

Le droit à l'exercice des bons s'acquiert de manière progressive, sur une période de 4 ans, avec un seuil d'acquisition d'un an.

b) Actions gratuites

Bénéficiaires : Salariés et Dirigeants sociaux de la Société ;

La période d'acquisition, période à l'issue de laquelle les actions seront définitivement attribuées à la condition expresse que le bénéficiaire soit encore salarié ou mandataire social à la date d'acquisition, est fixé à 1 an.

A compter de la date d'acquisition définitive la période de conservation à l'issue de laquelle les actions pourront être librement cédées est fixée à 1 an.

Les actions émises à l'issue de la période d'acquisition seront des actions ordinaires nouvelles à émettre par voie d'augmentation de capital par incorporation de réserves et porteront jouissance courante à compter de leur émission.

Le Directeur général devra conserver, au nominatif, 10% des actions ainsi attribuées et ce, jusqu'à cessation de ses fonctions.

ii. Stock-options, BSPCE et BSA Accordées sur les exercices 2014 et 2015

| | Nombre d'options 31-12-2015 | Cours moyen d'exercice 31-12-2015 | Nombre d'options 31-12-2014 | Cours moyen d'exercice 31-12-2014 |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| Montant début de période | 1 470 430 | 8,27 | 1 501 530 | 8,29 |
| Options accordées | 365 000 | 12,16 | 0 | 0 |
| Options exercées | 6 000 | 9,31 | 0 | 0 |

| | | | | |
|------------------------|-----------|------|-----------|------|
| Options expirées | 566 386 | 0 | 31 100 | 0 |
| Montant fin de période | 1 263 044 | 9,49 | 1 470 430 | 8,27 |

a) *Détail des plans accordés*

Le tableau ci-après fournit le résultat des évaluations unitaires des options attribuées et en rappelle les hypothèses.

| Type de plan | Date d'octroi | Nombre d'instruments accordés | Nombre d'instruments annulés | Nombre d'instruments exercés | Nombre d'instruments vestés | Prix d'exercice (€) |
|--------------|---------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| BCE | 2006 | 76 500 | 33 250 | 0 | 43 250 | 5,45 |
| Options | 2006 | 222 500 | 75 912 | 70 088 | 76 500 | 4,22 / 7,32 |
| BSA | 2006 | 15 000 | 0 | 0 | 15 000 | 7,32 |
| BCE | 2007 | 64 376 | 10 313 | 0 | 54 063 | 7,32 |
| Options | 2007 | 250 626 | 238 126 | 0 | 12 500 | 7,32 |
| BSA | 2007 | 48 250 | 33 250 | 0 | 15 000 | 7,32 |
| BCE | 2008 | 236 475 | 211 325 | 0 | 25 150 | 7,69 |
| Options | 2008 | 68 950 | 60 300 | 0 | 8 650 | 7,69 |
| BSA | 2008 | 10 000 | 10 000 | 0 | 0 | 7,69 |
| BCE | 2009 | 163 800 | 141 675 | 1 025 | 21 100 | 7,66 |
| Options | 2009 | 131 300 | 115 900 | 1 000 | 14 400 | 7,66 |
| BSA | 2009 | 10 000 | 10 000 | 0 | 0 | 7,66 |
| Options | 2010 | 85 500 | 70 600 | 0 | 14 900 | 7,77 / 8,74 |
| BSA | 2010 | 43 250 | 43 250 | 0 | 0 | 7,77 / 8,74 |
| BCE | 2010 | 83 000 | 37 600 | 0 | 45 400 | 7,77 |
| BCE | 2011 | 303 000 | 47 000 | 6 000 | 250 000 | 8,74 / 9,31 |
| Options | 2011 | 112 500 | 85 700 | 0 | 26 800 | 8,74 / 9,31 |
| BSA | 2011 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8,74 |
| BCE | 2012 | 191 381 | 29 600 | 0 | 151 383 | 9,31 |
| BSA | 2012 | 77 667 | 44 417 | 0 | 33 250 | 9,31 |
| Options | 2012 | 41 100 | 33 700 | 0 | 6 938 | 9,31 |
| BCE | 2013 | 443 714 | 386 414 | 0 | 37 270 | 9,49 |
| Options | 2013 | 166 286 | 162 686 | 0 | 2 475 | 9,49 |
| BSA | 2013 | 74 000 | 62 000 | 0 | 8 250 | 9,49 |
| AGA | 2015 | 365 000 | 0 | 0 | 0 | 12.16 |
| TOTAL | | 3 284 175 | 1 943 018 | 78 113 | 862 279 | |

b) *Situation au 31 décembre 2015*

Options exercées

Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015, les options suivantes ont été exercées :

| Date | Nombre d'options | Prix unitaire |
|------------|------------------|---------------|
| 18-12-2015 | 3 000 | 9.31 |
| 22-12-2015 | 3 000 | 9.31 |

Options accordées

Le Groupe a accordé 365 000 actions gratuites à un prix unitaire de 12.16 € en date du 3 décembre 2015.

iii. *Comptabilisation au 31 décembre 2015 et au 31 décembre 2014*

Au titre de l'exercice, le Groupe a comptabilisé la charge suivante :

| | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|--|------------|------------|
| Païement en actions - Charge de la période | 511 | 369 |

III.Q CHIFFRE D'AFFAIRES

Au 31 décembre 2015 et au 31 décembre 2014, le Groupe n'a pas comptabilisé de chiffre d'affaires.

III.R FRAIS ADMINISTRATIFS ET COMMERCIAUX

Les frais administratifs et commerciaux se décomposent de la manière suivante :

| Nature | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|--|--------------|--------------|
| Salaires et charges sociales | 1 444 | 920 |
| Païement en actions | 319 | 141 |
| Frais de déplacements | 253 | 221 |
| Avocats | 297 | 172 |
| Consultants | 23 | 577 |
| Dotation aux Amortissements et Provision | (100) | 349 |
| Divers frais | 677 | 591 |
| TOTAL | 2 913 | 2 971 |

III.S FRAIS DE RECHERCHE

Les frais de recherche se répartissent de la manière suivante :

| Nature | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|------------------------------|---------------|--------------|
| Salaires et charges sociales | 1 734 | 1 911 |
| Paieement en actions | 192 | 228 |
| Coûts R&D (études) | 11 339 | 970 |
| AutresAutres dépenses de R&D | 1 509 | 1 166 |
| Subvention BPI-OSEO | (117) | 0 |
| Crédit d'impôt recherche | (2 096) | (1 177) |
| TOTAL | 12 561 | 3 098 |

L'augmentation des frais de recherche et développement s'explique principalement par le lancement des études « CARAT », « TANGO » et « LOCATION » tel que décrit à la Note I.B).

III.T CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS

Les charges et les produits financiers se répartissent de la manière suivante :

| Nature | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|----------------------------|----------------|--------------|
| <i>Produits financiers</i> | | |
| Produits sur dépôts | 408 | 236 |
| Gain de change | 697 | 146 |
| Autres produits financiers | 153 | 272 |
| TOTAL | 1 258 | 654 |
| <i>Charges financières</i> | | |
| Pertes de change | 1 038 | 267 |
| Charges financières BPI | 1 217 | 918 |
| Autres charges financières | 167 | 0 |
| TOTAL | 2 422 | 1 185 |
| RESULTAT FINANCIER | (1 164) | (531) |

III.U IMPOTS SUR LES BENEFICES

Le Groupe comptabilise l'impôt courant et l'impôt différé comme précisé à la Note II.W.

i. Taux effectif d'impôt

La différence entre le taux effectif d'impôt et le taux d'impôt normalement applicable en France est détaillé dans le tableau ci-dessous :

| | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|-----------------------|------------|------------|
| Résultat net | (16 638) | (6 563) |
| Charge d'impôt | 0 | 37 |
| Résultat avant impôt | (16 638) | (6 600) |
| Taux d'impôt | 34% | 34% |
| Impôt théorique | 5 657 | 2 244 |
| Charge d'impôt | 0 | 37 |
| Taux d'impôt effectif | 0% | 0% |

Les différences permanentes fisca-comptables sont non significatives au 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2015. Les déficits reportables qui ne sont pas activés sont présentés en Note III-U-iii.

ii. Impôt courant

La charge d'impôt est nulle au 31 décembre 2015.

iii. Impôt différé

| | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|-------------------------|------------|------------|
| Impôt différé d'actif | 0 | 0 |
| Impôt différé de passif | 0 | 0 |

Les pertes fiscales reportables sont comptabilisées en actif d'impôt différé à la condition qu'elles puissent être imputées sur de bénéfices futurs.

Au 31 décembre 2015, il n'est pas possible de déterminer avec une assurance suffisante, la date à laquelle Cerenis réalisera des bénéfices. En conséquence, le Groupe n'a pas comptabilisé d'actif d'impôt différé au titre des déficits reportables et des différences temporaires.

Les déficits reportables sont détaillés ci-dessous :

| Exercice | Déficit reportable (K€) |
|------------------|-------------------------|
| Avant 01-01-2014 | 124 744 |
| 2014 | 6 301 |
| 2015 | 17 232 |
| TOTAL | 148 277 |

Les déficits ainsi présentés sont reportables indéfiniment.

III.V RESULTAT PAR ACTION

Le résultat par action s'obtient en divisant le résultat net de la période par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation durant la période.

| Résultat par action | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|------------------------|------------|------------|
| Résultat net | (16 638) | (6 563) |
| Nombre moyen d'actions | 16 632 272 | 13 161 788 |
| Résultat par action | (1,00) | (0,50) |

Le résultat net étant une perte, les BSPCE, BSA Actions gratuites et stock-options donnant droit au capital de façon différée sont considérés comme anti-dilutifs. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

III.W TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

La variation du besoin en fond de roulement est la suivante :

| | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|--------------------------------|----------------|--------------|
| Variation des stocks | 0 | 0 |
| Variation des créances clients | 0 | 0 |
| Variation des actifs courants | (211) | 303 |
| Variation des passifs courants | (1 019) | (1 922) |
| TOTAL | (1 230) | 1 619 |

La variation du BFR d'un montant de 1 230 K€ est impactée par les fluctuations suivantes :

| | |
|---|----------------|
| Variation des créances fiscales et sociales | 254 |
| Hausse de la créance de CIR | (918) |
| Baisse des charges constatées d'avances | 876 |
| Hausse du poste fournisseur | 802 |
| Hausse des autres dettes courantes | 287 |
| Effet de change | <u>(71)</u> |
| <i>Total</i> | <i>(1 230)</i> |

IV. AUTRES NOTES

IV.A INSTRUMENTS FINANCIERS

Cerenis n'a recours à aucun instrument dérivé.

| | Catégorie | 31-12-2015 Valeur comptable | 31-12-2015 Juste valeur | 31-12-2014 Valeur comptable | 31-12-2014 Juste valeur |
|-------------------------------------|---|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| ACTIFS | | | | | |
| Trésorerie et équivalent trésorerie | Actif financier à la juste valeur | 42 951 | 42 951 | 7 843 | 7 843 |
| Actifs non courants | Prêts et créances | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Autres actifs courants | Prêts et créances | 2 710 | 2 710 | 2 921 | 2 921 |
| PASSIFS | | | | | |
| Dettes financières | Dettes financières évaluées au coût amorti* | 6 094 | 6 298 | 4 992 | 5 074 |
| Fournisseurs | Dettes financières évaluées au coût amorti | 5 071 | 5 071 | 4 269 | 4 269 |
| Autres dettes | Dettes financières évaluées au coût amorti | 719 | 719 | 432 | 432 |

* au 31/12/2015 la juste valeur des dettes financières (avances BPI) a été calculée en appliquant un taux d'actualisation de 16,5% à comparer au taux de 17% retenu pour le calcul de la valeur comptable.

IV.B PARTIES LIEES

Le conseil a prévu une indemnité de rupture à verser au directeur général en cas de révocation ou de non renouvellement de son mandat non consécutif à une violation de la loi ou des statuts de la société ou à une faute grave. Cette indemnité, égale à la rémunération qu'il aurait perçu au cours des 24 derniers mois précédents, pourra être versée sous réserve de l'atteinte de critères de performance.

IV.C OBLIGATIONS CONTRACTUELLES ET AUTRES ENGAGEMENTS DONNES ET RECUS

i. Engagements de location simple

| | K€ |
|--|------------|
| Exercice clos le 31-12-2016 | 169 |
| Exercice clos le 31-12-2017 et au-delà | 181 |
| TOTAL | 350 |

La charge de location au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015 ressort à 201 K€ (133 K€ au 31 décembre 2014).

ii. Engagements reçus

Au 31 décembre 2015, Cerenis n'a reçu aucun engagement .

IV.D GESTION DES RISQUES

La gestion des risques au sein du Groupe est détaillée en Note II.Z.

IV.E EFFECTIFS ET REMUNERATION DU COMITE EXECUTIF

i. Effectif

L'effectif du Groupe peut être détaillé de la manière suivante :

| | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|------------------------|------------|------------|
| Chimie - Biologie | 1 | 1 |
| Production | 1 | 1 |
| Clinique | 5,5 | 2,5 |
| Business Développement | 0,5 | 0,5 |
| Administratif | 4 | 4 |
| TOTAL | 12 | 9 |

| | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|--------------|------------|------------|
| France | 10 | 7 |
| USA | 2 | 2 |
| TOTAL | 12 | 9 |

ii. Rémunérations

| K€ | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|---|--------------|--------------|
| Salaires et charges sociales | 3 178 | 2 231 |
| Coûts salariaux relatifs à la restructuration | 0 | 600 |
| Contrat de service | 0 | 103 |
| TOTAL | 3 178 | 2 934 |

iii. Rémunération du Comité Exécutif

Le montant des rémunérations accordées aux trois membres du Comité Exécutif est détaillé ci-dessous :

| | 31-12-2015 | 31-12-2014 |
|-----------------------|--------------|--------------|
| Salaires part fixe | 897 | 687 |
| Salaire part variable | 199 | 0 |
| Avantages en nature | 8 | 5 |
| Charges sociales | 465 | 325 |
| Contrat de service | 0 | 103 |
| TOTAL | 1 569 | 1 120 |

Le nombre de d'actions gratuites accordées aux membres du Comité Exécutif est de 320 000 au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015 et de 0 au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

IV.F HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Les honoraires des commissaires aux comptes se répartissent de la manière suivante :

| Nature et Structure | 31-12-2015 | 31-12-2015 | 31-12-2015 | 31-12-2014 | 31-12-2014 | 31-12-2014 |
|------------------------|------------|------------|-------------|------------|------------|-------------|
| | Deloitte | HLP | % | Deloitte | HLP | % |
| AUDIT | | | | | | |
| Cerenis SA | 45 | 30 | 100% | 40 | 20 | 100% |
| Cerenis Inc. | 0 | 0 | 0% | 0 | 0 | 0% |
| Sous-total | 45 | 30 | 100% | 40 | 20 | 100% |
| AUTRES SERVICES | | | | | | |
| Cerenis SA | 5 | 0 | 100% | 65 (1) | 20 (1) | 85% |
| Cerenis Inc. | 0 | 0 | 0% | 15 | 0 | 15% |
| Sous Total | 5 | 0 | 100% | 80 | 20 | 100% |
| TOTAL | 50 | 30 | 100% | 120 | 40 | 100% |

(1) Coûts relatifs à l'IPO

IV.G LISTE DES SOCIÉTÉS CONSOLIDÉES

La liste des sociétés consolidées est détaillée ci-dessous :

| Société et forme juridique | Siège Social | Méthode de consolidation | | % contrôle | | % intérêt | |
|----------------------------|--|--------------------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | 2015 | 2014 | 2015 | 2014 | 2015 | 2014 |
| Cerenis Therapeutics SA | 265 rue de la Découverte Bâtiment A 31670 LABEGE France | Société Mère | Société Mère | Société Mère | Société Mère | Société Mère | Société Mère |
| Cerenis Therapeutics Inc. | 900 Victors Way Suite 180 Ann Arbor MI 48108 USA | Intégration globale | Intégration globale | 100% | 100% | 100% | 100% |

V INFORMATIONS SECTORIELLES

Le Groupe est mono activité dédiée à la découverte et au développement de nouvelles thérapies HDL (“bon cholestérol”) pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques.

Le Groupe opère sur 2 zones géographiques, la France et les Etats-Unis.

| (K€) | 31-12-2015 | | 31-12-2014 | |
|-------------------------------|------------|-------|------------|-------|
| | France | USA | France | USA |
| COMPTE DE RESULTAT | | | | |
| Chiffre d'affaires | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Inter segment | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total Revenues | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Résultat Opérationnel | (15 495) | 21 | (6 089) | 20 |
| Résultat Financier | (1 164) | 0 | (531) | 0 |
| Impôts | 0 | 0 | 0 | 36 |
| Résultat Net | (16 659) | 21 | (6 619) | 56 |
| AUTRES INFORMATIONS | | | | |
| Dépréciation et amortissement | 49 | 8 | 77 | 11 |
| Investissements | 171 | 0 | 4 | 0 |
| BILAN | | | | |
| Actifs | 45 453 | 654 | 10 260 | 577 |
| Dettes | (12 878) | (32) | (10 794) | (36) |
| Capitaux Propres | (32 577) | (622) | 528 | (540) |

CERENIS THERAPEUTICS HOLDING

Société Anonyme
265, rue de la Découverte
31670 Labège

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2015

Aux actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015, sur :

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

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

I. Opinion sur les comptes consolidés

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

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

Paiements fondés sur des actions

La note II.T de l'annexe aux états financiers consolidés précise les modalités d'évaluation et de comptabilisation des paiements fondés sur des actions. Nos travaux ont consisté à apprécier les données utilisées et les hypothèses retenues pour évaluer la charge de l'exercice et à vérifier que la note III.P de l'annexe aux états financiers consolidés présente une information appropriée.

Avances remboursables

La note II.Q.i des états financiers consolidés expose les modalités d'évaluation et de comptabilisation des avances remboursables reçues. Nos travaux ont consisté à revoir les hypothèses retenues ainsi que le calcul de la dette nette actualisée et à vérifier que la note III.M de l'annexe aux états financiers consolidés présente une information appropriée

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

III. Vérification spécifique

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

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

Nantes et Balma, le 10 mars 2016

Les commissaires aux comptes

HLP Audit

Deloitte & Associés

Freddy GARCIN

Associé

Etienne ALIBERT

Associé

20.3. Comptes annuels établis conformément aux principes comptables français relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2015

| ACTIF | | Exercice N 31/12/2015 12 | | | Exercice n-1 31/12/2014 12 | Ecart N / N-1 | |
|---|---|-----------------------------|--|-------------------|-------------------------------|---------------|--------|
| | | Brut | Amortissement et dépréciations (à déduire) | Net | Net | Euros | % |
| | Capital souscrit non appelé (I) | | | | | | |
| A C T I F I M M O B I L I S E | Immobilisation incorporelles | | | | | | |
| | Frais d'établissement | | | | | | |
| | Frais de développement | | | | | | |
| | Concessions, brevets et droits similaires | 119 863 | 111 818 | 8 045 | | 8 045 | |
| | Fonds commercial (1) | | | | | | |
| | Autres immobilisations incorporelles | | | | | | |
| | Avances et acomptes | | | | | | |
| | Immobilisation corporelles | | | | | | |
| | Terrains | | | | | | |
| | Constructions | | | | | | |
| | Installations techniques, matériel et outillage | | | | | | |
| | Autres immobilisations corporelles | 922 688 | 754 923 | 167 765 | 52 959 | 114 806 | 216,78 |
| | Immobilisations en cours | | | | | | |
| Avances et acomptes | | | | | | | |
| Immobilisation financières (2) | | | | | | | |
| Participations mises en équivalence | | | | | | | |
| Autres participations | | | | | | | |
| Créances rattachées à des participations | | | | | | | |
| Autres titres immobilisés | | | | | | | |
| Prêts | | | | | | | |
| Autres immobilisations financières | 498 609 | | 498 609 | 11 750 | 486 859 | NS | |
| TOTAL II | 1 541 161 | 866 741 | 674 419 | 64 709 | 609 710 | 942,23 | |
| A C T I F C I R C U L A N T | Stocks et en cours | | | | | | |
| | Matières premières, approvisionnements | 4 344 | 4 344 | | | | |
| | En-cours de production de biens | | | | | | |
| | En-cours de production de services | | | | | | |
| | Produits intermédiaires et finis | | | | | | |
| | Marchandises | | | | | | |
| | Avances et acomptes versés sur commandes | 98 | | 98 | 49 | 49 | 100,00 |
| | Créances | | | | | | |
| | Clients et comptes rattachés | | | | | | |
| | Autres créances | 2 290 465 | | 2 290 465 | 1 615 746 | 674 719 | 41,76 |
| Capital souscrit - appelé, non versé | | | | | | | |
| Valeurs mobilières de placement | 40 446 536 | | 40 446 536 | 6 658 981 | 33 787 555 | 507,40 | |
| Disponibilité | 2 460 523 | | 2 460 523 | 1 165 573 | 1 294 950 | 111,10 | |
| Charges constatées d'avance (3) | 421 774 | | 421 774 | 1 300 138 | -878 364 | -67,56 | |
| TOTAL III | 45 623 741 | 4 344 | 45 619 397 | 10 740 487 | 34 878 910 | 324,74 | |
| C o m p t e s | Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV) | | | | | | |
| | Primes de remboursement des obligations (V) | | | | | | |
| | Ecart de conversion actif (VI) | 251 730 | | 251 730 | 117 320 | 134 410 | 114,57 |
| TOTAL GENERAL (I+II+III+IV+V+VI) | 47 416 632 | 871 085 | 46 545 547 | 10 922 516 | 35 623 031 | 326,14 | |

(1) Dont droit au bail

(2) Dont à moins d'un an 486 859

(3) Dont à plus d'un an

| PASSIF | | Exercice N 31/12/2015 | Exercice n-1 31/12/2014 | Ecart N / N-1 | |
|--|---|--------------------------|----------------------------|-------------------|---------------|
| | | | | Euros | % |
| C A P I T A U X | Capital (Dont versé : 889 744) | 889 744 | 658 089 | 231 655 | 35,20 |
| | Primes d'émission, de fusion, d'apport | 166 031 966 | 116 784 926 | 49 247 040 | 42,17 |
| | Ecart de réévaluation | | | | |
| | Réserves | | | | |
| | Réserve légale | | | | |
| | Réserves statutaires ou contractuelles | | | | |
| | Réserves réglementées | | | | |
| | Autres réserves | | | | |
| | Report à nouveau | -117 986 020 | -112 342 129 | -5 643 891 | -5,02 |
| | Résultat de l'exercice (Bénéfice ou perte) | -15 050 384 | -5 643 891 | -9 406 494 | -166,67 |
| P R O P R I E T É S | Subvention d'investissement | | | | |
| | Provisions réglementées | | | | |
| | TOTAL I | 33 885 306 | -543 005 | 34 428 310 | NS |
| A U T R E S | Produit des émissions de titres participatifs | | | | |
| | Avances conditionnées | 5 102 943 | 5 102 943 | | |
| | TOTAL II | 5 102 943 | 5 102 943 | | |
| P R O V I S I O N S | Provisions pour risques | 1 182 899 | 1 154 525 | 28 373 | 2,46 |
| | Provisions pour charges | | | | |
| | TOTAL II | 1 182 899 | 1 154 525 | 28 373 | 2,46 |
| D E T T E S (1) | Dettes financières | | | | |
| | Emprunts obligataires convertibles | | | | |
| | Autres emprunts obligataires | | | | |
| | Emprunts auprès d'établissement de crédit | | | | |
| | Concours bancaires courants | | | | |
| | Emprunts et dettes financières diverses | 596 802 | 537 795 | 59 007 | 10,97 |
| | Avances et acomptes reçus sur commandes en cours | | | | |
| Dettes d'exploitation | | | | | |
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés | 5 077 965 | 4 254 969 | 822 996 | 19,34 | |
| Dettes fiscales et sociales | 696 171 | 414 819 | 281 352 | 67,83 | |
| Dettes sur immobilisations et comptes rattachés | | | | | |
| Autres dettes | | | | | |
| C o m p t e s | Produits constatés d'avance (1) | | | | |
| | TOTAL IV | 6 370 938 | 5 207 583 | 1 163 354 | 22,34 |
| | Ecart de conversion passif (V) | 3 462 | 469 | 2 993 | 638,51 |
| | TOTAL GENERAL (I+II+III+IV+V) | 46 545 547 | 10 922 516 | 35 623 031 | 326,14 |

(1) Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an

7 024 457

5 207 583

| | Exercice N | | | Exercice n-1 | | Ecart N / N-2 | |
|--|------------|-------------|--------------------|--------------|-------------------|--------------------|----------------|
| | France | Exportation | Total | 31/12/2014 | 12 | Euros | % |
| Produits d'exploitation (1) | | | | | | | |
| Ventes de marchandises | | | | | | | |
| Production vendue de biens | | | | | | | |
| Production vendue de services | | | | | | | |
| Chiffres d'affaires NET | | | | | | | |
| Production stockée | | | | | | | |
| Production immobilisée | | | | | | | |
| Subventions d'exploitation | | | | | | | |
| Reprise sur dépréciations, provisions (et amortissements), transferts de charges | | | 12 788 | | 9 252 | 3 536 | 38,22 |
| Autres produits | | | 17 | | 95 | -78 | -82,32 |
| Total des Produits d'exploitation (I) | | | 12 804 | | 9 347 | 3 458 | 36,99 |
| Charges d'exploitation (2) | | | | | | | |
| Achats de marchandises | | | | | | | |
| Variation de stock (marchandises) | | | | | | | |
| Achats de matières premières et autres | | | | | | | |
| Variation de stock (matières premières et autres approvisionnements) | | | | | | | |
| Autres achats et charges externes * | | | 14 218 362 | | 3 891 316 | 10 327 047 | 265,39 |
| Impôts, taxes et versements assimilés | | | 78 517 | | 63 900 | 14 617 | 22,88 |
| Salaires et traitements | | | 2 030 475 | | 1 683 486 | 346 989 | 20,61 |
| Charges sociales | | | 858 573 | | 700 900 | 157 673 | 22,50 |
| Dotations aux amortissements et dépréciations | | | | | | | |
| Sur immobilisations : dotations aux amortissements | | | 48 501 | | 77 355 | -28 854 | -37,30 |
| Sur immobilisations : dotations aux dépréciations | | | | | | | |
| Sur actif circulant: dotations aux dépréciations | | | | | 4 344 | -4 344 | -100,00 |
| Dotations aux provisions | | | | | | | |
| Autres charges | | | 80 728 | | 15 242 | 65 486 | 429,65 |
| Total des Charges d'exploitation (II) | | | 17 315 157 | | 6 436 543 | 10 878 614 | 169,01 |
| 1 - Résultat d'exploitation (I - II) | | | -17 302 353 | | -6 427 196 | -10 875 157 | -169,21 |
| Quotes-parts de Résultat sur opération faites en commun | | | | | | | |
| Bénéfice attribué ou perte transférée (III) | | | | | | | |
| Perte supportée ou bénéfice transféré (IV) | | | | | | | |

(1) Dont produits afférents à des exercices antérieurs

(2) Dont charges afférents à des exercices antérieurs

| | Exercice n-1 | | Exercice n-1 | | Ecart N / N-2 | |
|--|--------------------|----|-------------------|----|--------------------|----------------|
| | 31/12/2015 | 12 | 31/12/2014 | 12 | Euros | % |
| Produits financiers | | | | | | |
| Produits financiers de participations (3) | | | | | | |
| Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé (3) | | | | | | |
| Autres intérêts et produits assimilés (3) | 407 800 | | 236 088 | | 171 712 | 72,73 |
| Reprises sur dépréciations et provisions, transfert de charges | 117 320 | | 149 | | 117 170 | NS |
| Différences positives de change | 577 697 | | 145 780 | | 431 917 | 296,28 |
| Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement | | | | | | |
| Total V | 1 102 817 | | 382 017 | | 720 799 | 188,68 |
| Charges financières | | | | | | |
| Dotations aux amortissements, dépréciation et provisions | 251 730 | | 117 320 | | 134 411 | 114,57 |
| Intérêts et charges assimilées (4) | | | | | | |
| Différences négatives de change | 787 199 | | 120 237 | | 666 962 | 554,71 |
| Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement | | | | | | |
| Total VI | 1 038 929 | | 237 556 | | 801 373 | 337,34 |
| 2 - Résultat financier (V - VI) | 63 887 | | 144 461 | | -80 574 | -55,78 |
| 3 - Résultat courant avant impôts (I-II+III-IV+V-VI) | -17 238 465 | | -6 282 735 | | -10 955 730 | -174,38 |
| Produits exceptionnels | | | | | | |
| Produits exceptionnels sur opérations de gestion | | | | | | |
| Produits exceptionnels sur opérations en capital | 152 331 | | 396 | | 151 935 | NS |
| Reprises sur dépréciations et provisions, transferts de charges | 154 638 | | 200 000 | | -45 362 | -22,68 |
| Total VII | 306 969 | | 200 396 | | 106 573 | 53,18 |
| Charges exceptionnelles | | | | | | |
| Charges exceptionnelles sur opérations de gestion | | | 879 | | -879 | -100,00 |
| Charges exceptionnelles sur opérations en capital | 166 271 | | 246 | | 166 025 | NS |
| Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions | 48 601 | | 737 206 | | -688 605 | -93,41 |
| Total VIII | 214 872 | | 738 331 | | -523 459 | -70,90 |
| 4 - Résultat exceptionnel (VII-VIII) | 92 097 | | -537 935 | | 630 032 | 117,12 |
| Participation des salariés aux résultats de l'entreprise (IX) | | | | | | |
| Impôts sur les bénéfices (X) | -2 095 984 | | -1 176 779 | | -919 205 | -78,11 |
| Total des produits (I+III+V+VII) | 1 422 590 | | 591 760 | | 830 830 | 140,40 |
| Total des charges (II+IV+VI+VIII+IX+X) | 16 472 974 | | 6 235 651 | | 10 237 324 | 164,17 |
| 5 - Bénéfices ou perte (total des produits - total des charges) | -15 050 384 | | -5 643 891 | | -9 406 494 | -166,67 |

* Y compris: Redevance de crédit bail mobilier
Redevance de crédit bail immobilier

(3) Dont produits concernant les entreprises liées

(4) Dont intérêts concernant les entreprises liées

Table des matières

| | | |
|------------|--|------------|
| I | FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE | 284 |
| II | EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE | 285 |
| III | REGLES ET METHODES COMPTABLES | 286 |
| IV | COMPLEMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU BILAN | 287 |
| IV.A | Etat des immobilisations | 287 |
| IV.B | Etat des amortissements | 288 |
| IV.C | Etat des provisions | 289 |
| IV.D | Etat des échéances, créances et dettes | 289 |
| IV.E | Dettes financières conditionnées | 291 |
| IV.F | Composition du capital social | 291 |
| IV.G | Frais de recherche appliquée et de développement | 293 |
| IV.H | Autres immobilisations incorporelles | 293 |
| IV.I | Evaluation des immobilisations corporelles | 293 |
| IV.J | Evaluation des immobilisations financières | 293 |
| IV.K | Evaluation des amortissements | 293 |
| IV.L | Evaluation des créances et des dettes | 294 |
| IV.M | Evaluation des valeurs mobilières de placement | 294 |
| IV.N | Dépréciation des valeurs mobilières | 294 |
| IV.O | Disponibilités en euros | 294 |
| IV.P | Disponibilités en devises | 294 |
| IV.Q | Produits à recevoir | 294 |
| IV.R | Charges à payer | 295 |
| IV.S | Charges et produits constatés d'avance | 295 |
| IV.T | Informations sur les parties liées | 2957 |
| V | COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIF AU COMPTE DE RESULTAT | 296 |

| | | |
|------------|--|------------|
| V.A | Rémunération des dirigeants | 296 |
| V.B | Crédit-bail | 296 |
| VI | ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS | 296 |
| VI.A | Avances Remboursables reçues d’OSEO | 296 |
| VI.B | Engagements en matière de pensions et retraites | 297 |
| VI.C | Compte Personnel de Formation (CPF) | 297 |
| VI.D | Accroissements et allègements dette future d'impôt | 297 |
| VI.E | Liste des filiales et participations | 297 |
| VII | INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES | 298 |
| VII.A | Effectif | 298 |
| VII.B | Comptes consolidés | 298 |
| VII.C | Honoraires des Commissaires aux comptes | 298 |

Exercice du 01/01/2015 au 31/12/2015

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice, dont le total bilan est de 46 545 546.55 euros et au compte de résultat de l'exercice présenté sous forme de liste, dont le chiffre d'affaires de 0 €uro et dégagant un déficit de - 15 050 384.46 euro.

L'exercice a une durée de 12 mois, couvrant la période du 01/01/2015 au 31/12/2015.

Les notes et les tableaux présentés ci-après, font partie intégrante des comptes annuels.

I FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

Introduction en bourse

Cerenis est entrée en bourse le 30 mars 2015 sur le compartiment B du marché réglementé d'Euronext à Paris (« Euronext Paris »), en levant 53,4 M€ par voie d'augmentation de capital.

Au regard de la forte demande globale constatée, soit 153 M€ (offre sursouscrite 3,8 fois), le Conseil d'Administration a décidé la mise en œuvre intégrale de la Clause d'Extension et constaté l'exercice intégral de l'Option de Surallocation par les Chefs de File et Teneurs de Livre Associé. Il a par ailleurs décidé de fixer le Prix de l'Offre à 12,70 € par action.

Au total, le nombre d'actions émises s'établit à 4 207 316, permettant la réalisation d'une augmentation de capital de 53,4 M€. Sur la base d'un total de 17 788 878 actions à admettre aux négociations et d'un prix par action de 12,70 €, la capitalisation boursière de Cerenis Therapeutics s'est élevée à 226 M€ à l'issue de l'opération.

Les actions offertes dans le cadre de l'offre globale ont été allouées de la manière suivante :

- Placement global : 3 786 584 actions allouées aux investisseurs institutionnels (représentant 48,1 M€ et 90% du nombre total des actions allouées) ;
- Offre à prix ouvert : 420 732 actions allouées au public (représentant 5,3 M€ et 10% du nombre total des actions allouées) ;

Le règlement-livraison des actions émises au titre de l'offre à prix ouvert et du placement global est intervenu le 27 mars 2015. Un contrat de liquidité conclu avec la société de bourse Gilbert Dupont a été mis en œuvre dès l'ouverture des négociations le 30 mars 2015.

Rappel des objectifs de la levée de fonds :

- Financer l'ensemble des coûts de l'étude de phase II sur l'indication post-SCA (CARAT) dont les résultats devraient être disponibles au premier trimestre 2017, en ce compris les coûts de fabrication du produit testé ;
- Financer l'ensemble des coûts de l'étude de phase III sur l'indication de maladie orpheline FPHA (TANGO), en ce compris les coûts de fabrication du produit testé. Cette étude de phase III soutiendra l'autorisation de mise sur le marché du CER-001 à horizon 2018 pour traiter les patients atteints de FPHA définie génétiquement ;

- Financer l'activité courante de la Société.

Etudes en développement

Les principaux facteurs ayant eu une incidence sur la période du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2015 sont les suivants :

- *Etude clinique « CARAT »*

Cerenis a annoncé le démarrage des activités de l'étude clinique CARAT dans le cadre de son introduction en bourse. Cette étude va se dérouler sur 292 patients dans 4 pays : Australie, Hongrie, Pays-Bas et Etats unis.

Le 8 septembre 2015, la Société a annoncé l'inclusion des premiers patients dans l'étude Clinique de phase II CARAT qui évalue l'efficacité de CER-001 dans la régression de la plaque d'athérome chez les patients post Syndrome Coronarien Aigu (SCA). Le critère de jugement principal (« primary endpoint ») de l'étude CARAT est le changement du pourcentage du volume d'athérome (PAV), comparé au placebo chez les patients ayant un PAV \geq 30%.

- *Etude clinique « LOCATION »*

Cerenis a annoncé les résultats de l'étude clinique LOCATION qui démontre la fonctionnalité de CER-001. Cette étude a été menée au cours du premier semestre 2015.

- *Etude clinique « TANGO »*

Une étude de Phase III (TANGO) pour l'indication de maladie orpheline FHPA destinée à évaluer l'effet de six mois de traitement chronique par CER-001 chez 30 patients atteints de déficience en HDL.

Le 10 décembre 2015, la Société a annoncé l'inclusion du premier patient dans l'étude clinique de phase III TANGO qui évalue la sécurité et l'efficacité de CER-001 dans la régression de la plaque d'athérome chez les patients atteints d'Hypoalphalipoprotéïnémie Familiale Primaire (FPHA). Le critère de jugement principal (« Primary endpoint ») de l'étude TANGO est l'effet de 24 semaines de traitement avec CER-001 sur la paroi vasculaire de la carotide, comparé au placebo et mesuré par imagerie par résonnance magnétique (IRM).

II EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Aucun événement significatif n'est intervenu postérieurement au 31 décembre 2015.

III REGLES ET METHODES COMPTABLES

(Code du Commerce – article L.123-196 1° et 2 °)

(PCG – article 831-1/1)

Principes et conventions générales

Les comptes de l'exercice clos ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables dans le respect des principes prévus par les articles 121-1 et 121-5 et suivants du Plan Comptable Général 2014.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du code de commerce, du décret comptable du 29/11/83 ainsi que des règlements ANC 2015-06 relatifs à la réécriture du plan comptable général applicables à la clôture de l'exercice.

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération. Les dettes et créances et les disponibilités en monnaies étrangères, figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours de fin d'exercice.

La différence résultant de l'actualisation à ce dernier cours des dettes et créances en devises est portée au bilan en « écart de conversion ». Les pertes latentes de change non compensées font l'objet d'une provision pour risques.

Le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (CICE) correspondant aux rémunérations éligibles de l'année civile, a été porté, conformément à la recommandation de l'Autorité des normes comptables, au crédit du compte 649 – Charges de personnel.

Le CICE a pour objet le financement de l'amélioration de la compétitivité des entreprises.

Le principe de continuité de l'exploitation a été retenu par le Conseil.

La situation déficitaire historique de la Société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche de plusieurs années.

Permanence des méthodes :

Les méthodes d'évaluation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

IV COMPLEMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU BILAN

Les tableaux ci-après sont présentés en euros.

IV.A Etat des immobilisations

| Actif immobilisé (en €uros) | Valeur brute début d'exercice | Augmentations | |
|---|-------------------------------|---------------|----------------|
| | | Réévaluation | Acquisitions |
| Logiciels | 109 863 | | 10 000 |
| Total immobilisations incorporelles | 109 863 | | 10 000 |
| Installations générales, agencements et aménagements divers | 42 217 | | |
| Matériel de transport | 57 275 | | 141 700 |
| Mobilier, Matériel de bureau et informatique | 197 652 | | 19 652 |
| Matériel de laboratoire | 464 192 | | |
| Total immobilisations corporelles | 761 336 | | 161 352 |
| Prêts et autres immobilisations financières | 11 750 | | 799 |
| Contrat de liquidités : Actions propres & Disponibilités | | | 486 060 |
| Total immobilisations financières | 11 750 | | 486 859 |
| TOTAL ACTIF IMMOBILISE | 882 949 | | 658 211 |

| Actif immobilisé (en €uros) | Diminutions | | Valeur brute en fin d'exercice | Réévaluation n Valeur |
|---|---------------|----------------|--------------------------------|-----------------------|
| | Poste à poste | Cessions Rebut | | |
| Logiciels | | | 119 863 | 119 863 |
| Total immobilisations incorporelles | | | 119 863 | 119 863 |
| Installations générales, agencements et aménagements divers | | | 42 217 | 42 217 |
| Matériel de transport | | | 198 975 | 198 975 |
| Mobilier, Matériel de bureau et informatique | | | 217 304 | 217 304 |
| Matériel de laboratoire | | | 464 192 | 464 192 |
| Total immobilisations corporelles | | | 922 688 | 922 688 |
| Prêts et autres immobilisations financières | | | 12 549 | 12 549 |
| Contrat de liquidités : Actions propres & Disponibilités | | | 486 060 | 486 060 |
| Total immobilisations financières | | | 498 609 | 498 609 |
| TOTAL ACTIF IMMOBILISE | | | 1 541 161 | 1 541 161 |

IV.B Etat des amortissements

| Situations et mouvements de l'exercice (en €uros) | Montant début | Dotations de l'exercice | Diminutions Reprises | Montant fin d'exercice |
|--|------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Logiciels | 109 863 | 1 955 | | 111 818 |
| Total amortissements immo. incorporelles | 109 863 | 1 955 | | 111 818 |
| Installations générales, agencements et aménagements divers | 26 731 | 6 030 | | 32 761 |
| Matériel de transport | 46 805 | 22 210 | | 69 015 |
| Mobilier, Matériel de bureau et informatique | 172 212 | 16 743 | | 188 955 |
| Matériel de laboratoire | 462 629 | 1 563 | | 464 192 |
| Total amortissements immo. corporelles | 708 377 | 46 546 | | 754 923 |
| TOTAL AMORTISSEMENTS | 818 240 | 48 501 | | 866 741 |

| Ventilation des dotations de l'exercice | Amort. linéaires | Amort. dégressifs | Amort. exceptionnels | Amortissements dérogatoires Dotations | Reprises |
|--|---------------------|----------------------|-------------------------|--|----------|
| Logiciels | 1 955 | | | | |
| Total amort. immo. incorporelles | 1 955 | | | | |
| Installations générales, agencements et aménagements divers | 6 030 | | | | |
| Matériel de transport | 22 210 | | | | |
| Mobilier, Matériel de bureau et informatique | 16 743 | | | | |
| Matériel de laboratoire | 1 563 | | | | |
| Total amorti. immo. corporelles | 46 546 | | | | |
| TOTAL AMORTISSEMENTS | 48 501 | | | | |

IV.C Etat des provisions

| Provisions (en €uros) | Montant début d'exercice | Dotations de l'exercice | de Diminutions Reprises | Montant fin d'exercice |
|---|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Provision pour perte de change | 117 320 | 251 730 | 117 320 | 251 730 |
| Provision pour risques et charges | 1 037 206 | 48 601 | 154 638 | 931 169 |
| Total provisions pour risques et charges | 1 154 525 | 300 331 | 271 958 | 1 182 899 |
| Sur stock et en cours | 4 344 | | | 4 344 |
| Total provisions pour dépréciation | 4 344 | | | 4 344 |
| TOTAL PROVISIONS | 1 158 869 | 300 331 | 271 958 | 1 187 243 |

Dont dotations et reprises

d'exploitation

financières 251 730 117 320

exceptionnelles 48 601 154 638

Les reprises nettes de provisions s'élèvent à 106 K€ au titre de l'exercice 2015. Cette reprise de provision a été utilisée au cours de l'exercice.

Au 31 décembre 2015, le management de la Société a procédé à une estimation des risques encourus concernant les litiges avec des tiers et un ancien salarié et les a provisionnés.

IV.D Etat des échéances, des créances et des dettes

| Etats des créances (en €uros) | Montant brut | A 1 an au plus | A plus d'1 an |
|--|------------------|------------------|---------------|
| Autres immobilisations financières | 12 549 | 12 549 | |
| Contrat de liquidité : Actions propres & Disponibilité | 486 060 | 486 060 | |
| Fournisseurs et comptes rattachés | 15 358 | 15 358 | |
| Sécurité sociale et autres organismes sociaux | | | |
| Crédit Impôt Recherche | 2 095 984 | 2 095 984 | |
| Crédit Impôt pour le Compétitivité et l'Emploi | 1 051 | 1 051 | |
| Taxe sur la valeur ajoutée | 178 170 | 178 170 | |
| Groupe et Associés | | | |
| Charges constatées d'avance | 421 774 | 421 774 | |
| TOTAL CREANCES | 3 210 946 | 3 210 946 | |

| Etats des dettes (en €uros) | Montant brut | A 1 an au plus | De 1 à 5 ans | A plus de 5 ans |
|---|------------------|------------------|--------------|-----------------|
| Fournisseurs et comptes rattachés | 5 077 965 | 5 077 965 | | |
| Personnel et comptes rattachés | 339 058 | 339 058 | | |
| Sécurité sociale et autres organismes sociaux | 345 309 | 345 309 | | |
| Etat charges à payer | 11 805 | 11 805 | | |
| Groupe et Associés | 596 802 | 596 802 | | |
| TOTAL DETTES | 6 370 938 | 6 370 938 | | |

La créance sur l'Impôt sur les sociétés de 2 095 984 euros correspond au Crédit d'Impôt Recherche 2015 dont la société a demandé la restitution. Le crédit d'impôt recherche 2014 comptabilisé pour 1 176 779 euros a été perçu par la société en mai 2015.

Le montant du Crédit d'Impôt pour la Compétitivité et pour l'Emploi (CICE) pour l'exercice 2015 s'élève à 1 051 € dont la société a demandé la restitution, a été comptabilisé en moins des charges de personnel.

L'utilisation de ce CICE a été conforme aux objectifs prévus par le Code Général des Impôts -CGI art.244 quater C, notamment en matière d'investissement et de reconstitution des fonds propres. Le crédit d'impôt dérogé au titre de l'année civile écoulée a été affecté en matière de :

| Description des efforts | Montant |
|---|--------------|
| - investissement | |
| - recherche | 1 051 |
| - d'innovation | |
| - formation | |
| - recrutement | |
| - prospection de nouveaux marchés | |
| - transition écologique et énergétique | |
| - reconstitution des fonds de roulement | |
| TOTAL | 1 051 |

Il n'a donc permis ni de financer une hausse de la part des bénéfices distribués, ni d'augmenter les rémunérations des dirigeants.

IV.E Dettes financières conditionnées

En mars 2010, le projet ISI APOTHEOSE, présenté en partenariat avec la société Novasep, a reçu le soutien d'OSEO Innovation à concurrence de 10,7 millions d'euros. La part revenant à Cerenis Therapeutics s'élève à 6,7 millions d'euros. Ces sommes sont débloquées en fonction des dépenses engagées à l'issue de chaque étape clé prédéfinie. Les conditions relatives à l'étape clé 1 ayant été remplies, le versement de l'avance remboursable (4 049 838 €) et de la subvention (107 146 €) a été opéré en mai 2012. Par courrier du 27 août 2014, BPI France a accordé à Cerenis le report de la fin du programme, ainsi la phase de R&D du projet est reportée au 31 décembre 16.

Début 2012, une avance remboursable de 1.5 millions euros a été accordée à la société Cerenis Therapeutics par OSEO Innovation. Cette avance remboursable est conditionnée à l'avancement du programme CER-209. Le versement intégral de cette aide est conditionné à l'achèvement d'étapes clés définies au contrat. En cas de succès, le remboursement interviendra à compter du 31 mars 2017 et s'étalera jusqu'au 31 décembre 2019. Au 31 décembre 2012, Cerenis a perçu le premier versement de 500 K€.

| Dettes Financières (en €uros) | Montant brut | A 1 an au plus | De 1 à 5 ans | A plus de 5 ans |
|-----------------------------------|------------------|----------------|------------------|-----------------|
| Avance Remboursable OSEO / ISI | 4 602 943 | | 4 602 943 | |
| Avance Remboursable OSEO - CER209 | 500 000 | | 500 000 | |
| TOTAL DETTES | 5 102 943 | | 5 102 943 | |

IV.F Composition du capital social

Situation au 31 décembre 2014

Le capital s'élevait à 658 089 €, divisé en 13 161 788 actions de 0.05 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées. La répartition des actions, au 31 décembre 2014, est détaillée dans le tableau ci-dessous.

| Différentes catégories de titre | Valeur nominale | Nombre de titres | | | |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|----------------|--------------------|-------------------|
| | | Au début | Créés | Remboursés | En fin |
| Actions ordinaires | 0,05 | 1 116 099 | | | 1 116 099 |
| Actions de préférence A | 0,05 | 4 615 826 | | | 4 615 826 |
| Actions de préférence B | 0,05 | 3 863 379 | | | 3 863 379 |
| Actions de préférence C | 0,05 | 3 566 484 | | | 3 566 484 |
| TOTAL | | 13 161 788 | | | 13 161 788 |
| | | Attribués | Exercés | Non exercés | |
| BCE 1 (4) | | 245 594 | | 245 594 | |
| BCE 2 (4) | | 174 180 | | 174 180 | |
| Total | | 419 774 | | 419 774 | |

Augmentation de capital en date du 13 janvier 2015

En date du 13 janvier 2015, des bulletins d'exercice de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise ont été reçus par la société.

Monsieur Jean Louis Dasseux a exercé 245 594 BCE 1 (attribués le 14 juin 2005) et 174 180 BCE 2 (attribués le 14 juin 2005), donnant droit de souscrire respectivement 245 594 et 174 180 actions ordinaires de la société à un prix de 0.05 € par action.

Le conseil d'administration a constaté la réalisation d'une augmentation de capital d'un montant nominal 20 989 € suite à l'émission de 419 774 actions ordinaires. Le capital social est ainsi porté à 679 078 €.

Introduction en bourse en date du 30 mars 2015

Le Groupe a réalisé son introduction en bourse sur le compartiment B du marché réglementé d'Euronext à Paris (« Euronext Paris »), en levant 53,4 M€ par voie d'augmentation de capital.

A la date d'admission et de première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé, l'ensemble des actions de préférence ont été converties en actions ordinaires avec une parité d'une action ordinaire pour une action de préférence.

Au total, le nombre d'actions émises s'est établi à 4 207 316, permettant la réalisation d'une augmentation de capital de 53,4 M€, sur lequel a été imputé un montant de 4.0 M€ de frais d'augmentation de capital, correspondants aux coûts générés par l'introduction en bourse.

En conséquence, le nombre d'actions suite à l'introduction en bourse ressortait à 17 788 878 actions.

Exercice des BSPCE

En date des 18 décembre et 20 décembre 2015, exercice de 6 000 BSPCE par un ancien salarié.

Situation au 31 décembre 2015

Le capital est constitué de 17 794 878 actions ordinaires de 0.05 € de valeur nominale soit 889 743.90 euros.

Le tableau de variation des capitaux propres se présente ainsi :

| | VARIATION DES CAPITAUX PROPRES | | | | | |
|--|--------------------------------|----------------|--------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| | Nb d'actions | Capital Social | Prime d'émission | Report à Nouveau | Résultat | TOTAL |
| Solde au 31/12/2014 | 13 161 788 | 658 089 | 116 784 926 | -112 342 129,00 | -5 643 891,00 | -543 005,00 |
| Exercice BCE le 13 janvier 2015 | 419 774 | 20 989 | | | | 20 988,70 |
| Introduction en Bourse le 30 mars 2015 | 4 207 316 | 210 366 | 53 222 547 | | | 53 432 913,20 |
| Frais d'augmentation de capital | | | -4 031 067 | | | -4 031 067,01 |
| Exercice BSCPE | 6 000 | 300 | 55 560 | | | 55 860,00 |
| Affectation résultat | | | | -5 643 891,00 | 5 643 891,00 | 0,00 |
| Résultat 2015 | | | | | -15 050 384,00 | -15 050 384,00 |
| Solde au 31/12/2015 | 17 794 878 | 889 744 | 166 031 966 | -117 986 020 | -15 050 384 | 33 885 306 |

IV.G Frais de recherche appliquée et de développement

La société inscrit à l'actif les frais de recherche et de développement lorsqu'elles répondent aux critères prévus par l'article 311-3 du plan Comptable Général.

Ces critères n'étant pas remplis à la date d'arrêté des comptes, les dépenses engagées sur l'exercice n'ont pas été activées.

IV.H Autres immobilisations incorporelles

Les brevets, concessions et autres valeurs incorporelles immobilisées ont été évalués à leur coût d'acquisition, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

Ces éléments sont amortis sur la durée de leur utilisation par l'entreprise, à savoir :

| Catégorie | Valeurs | Durée d'amortissement |
|-----------|---------|-----------------------|
| Logiciels | 119 863 | 18 à 36 mois |

IV.I Evaluation des immobilisations corporelles

La valeur brute des éléments corporels de l'actif immobilisé correspond à la valeur d'entrée des biens dans le patrimoine compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

IV.J Evaluation des immobilisations financières

Les immobilisations financières sont composées des dépôts relatifs à la location des bureaux à Labège, ainsi que d'un contrat de liquidité.

La société a conclu, après l'introduction en bourse, un contrat de liquidité. Le compte courant de ce contrat s'élève à 257 482 euros au 31 décembre 2015. Les actions propres achetées dans le cadre de ce contrat sont au nombre de 18 663 et sont valorisées à 228 578 euros au 31 décembre 2015.

IV.K Evaluation des amortissements

Les méthodes et les durées d'amortissement retenues ont été les suivantes :

| Catégorie | Mode | Durée d'amortissement |
|-----------------------------|----------|-----------------------|
| Agencements et aménagements | Linéaire | 10 ans |
| Matériel de laboratoire | Linéaire | 3 ans |
| Matériel de bureau | Linéaire | 3 à 7 ans |
| Ordinateurs | Linéaire | 3 ans |
| Mobilier | Linéaire | 10 ans |

IV.L Evaluation des créances et des dettes

Les créances et dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale.

Les dettes en devises ont été comptabilisées suivant le cours de clôture au 31 décembre 2015.

IV.M Evaluation des valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières de placement ont été évaluées à leur coût d'acquisition à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

En cas de cession portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur des titres a été estimée au prix d'achat moyen pondéré.

IV.N Dépréciation des valeurs mobilières

Les valeurs mobilières de placement sont le cas échéant dépréciées par voie de provision pour tenir compte :

- pour les titres cotés, du cours moyen du dernier mois de l'exercice,
- pour les titres non cotés, de leur valeur probable de négociation à la clôture de l'exercice.

IV.O Disponibilités en euros

Les liquidités disponibles en caisse ou en banque ont été évaluées pour leur valeur nominale.

IV.P Disponibilités en devises

Les liquidités immédiates en devises ont été converties en euros sur la base du cours de clôture au 31 décembre 2015.

Les écarts de conversion ont été directement comptabilisés dans le résultat de l'exercice en perte ou gain de change.

IV.Q Produits à recevoir

Les produits à recevoir correspondent aux intérêts sur des comptes à termes.

| Montant des produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan (en €uros) | Montant |
|--|----------------|
| Intérêts sur Valeurs mobilières de placement | 478 613 |
| TOTAL PRODUITS A RECEVOIR | 478 613 |

IV.R Charges à payer

| Montant des charges à payer inclus dans les postes suivants du bilan (en €uros) | Montant |
|--|------------------|
| Factures non parvenues sur Frais généraux | 203 292 |
| Factures non parvenues sur Recherche et développement | 2 228 901 |
| Factures non parvenues SAB | 15 000 |
| Dettes personnel | 339 058 |
| Dettes organismes sociaux | 202 560 |
| Etat charges à payer | 11 805 |
| TOTAL CHARGES A PAYER | 3 000 615 |

Les factures non parvenues sur recherche et développement correspondent principalement aux coûts engagés pour les études cliniques.

IV.S Charges et produits constatés d'avance

| Charges constatées d'avance (en €uros) | Montant |
|---|----------------|
| Charges d'exploitation G&A | 87 765 |
| Charges d'exploitation R&D | 334 009 |
| TOTAL | 421 774 |

Les montants enregistrés en charges constatées d'avance correspondent à des frais et charges couvrant l'exercice 2015.

IV.T Informations sur les parties liées

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, la filiale américaine Cerenis Inc a refacturé l'ensemble de ses coûts à Cerenis Therapeutics pour un montant global de 434 199 €, conformément à la convention de « Service Agreement » conclu entre les deux entités.

V COMPLEMENT D'INFORMATION RELATIF AU COMPTE DE RESULTAT

V.A Rémunération des dirigeants

Compte tenu du faible nombre de salariés de la Société, le fait de mentionner des informations sur leur rémunération reviendrait à indiquer une rémunération individuelle.

V.B Crédit-bail

La Société ne dispose plus de contrat de crédit-bail.

VI ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS

VI.A Avances Remboursables reçues d'OSEO

Echéancier de versement des avances remboursables :

Les contrats signés prévoient que les avances remboursables soient versées lors de la réalisation de chaque étape clé. Sur la base du planning actuel, les versements attendus sont les suivants :

| Montant en €uros | Premier versement | EC1 | EC2 | EC3 | TOTAL |
|--------------------------------------|-------------------|-----------|---------|---------|-----------|
| Avance remboursable attribuée ISI | 553 105 | 4 049 838 | 823 078 | 957 533 | 6 383 554 |
| Avance remboursable attribuée CER209 | 500 000 | 750 000 | 250 000 | | 1 500 000 |

Mécanismes des retours financiers :

Avance remboursable ISI

Les modalités de retours financiers prévus au contrat sont conditionnées à la réalisation d'un certain volume de Chiffre d'Affaires (Application FH et ACS) :

- au-delà de 20 millions d'euros, début de remboursements selon un calendrier forfaitaire sur cinq ans pour respectivement 0.3 M€, 0.5 M€, 1 M€, 2 M€ et 3.6M€
- au-delà de 300 millions d'euros, remboursements complémentaires sur une période de quatre ans plafonnés à 12.6 millions d'euros.
- En cas d'échec du projet, Cerenis Therapeutics devra rembourser un montant de 600K€.

Avance remboursable CER209

Le contrat conclu avec OSEO prévoit, qu'en cas de succès technique, Cerenis rembourse cette somme selon un échéancier initialement préétabli s'étalant du 30 juin 2014 au 31 mars 2017. La Société Cerenis a demandé à OSEO la prolongation de la période de recherche et ainsi le report de l'échéancier de remboursement.

En cas d'échec du projet, Cerenis Therapeutics devra rembourser un montant de 600K€.

VI.B Engagement en matière de pensions et retraites

Compte tenu des termes de la convention collective applicable Pharmacie : Industrie, les engagements de la Société en matière de retraite ressortent à 95 Keuros au 31 décembre 2015.

VI.C Compte Personnel de Formation (CPF)

Depuis le 1er janvier 2015, un nouveau moyen d'accès à la formation est mis en place par le biais du compte personnel de formation (CPF). Ce compte personnel alimenté en heures de formation est utilisable par tout salarié, tout au long de sa vie active, pour suivre une formation qualifiante. Le CPF remplace le droit individuel à la formation (Dif) depuis le 1er janvier 2015, mais les salariés ne perdent pas leurs heures qu'ils pourront mobiliser jusqu'au 31 décembre 2020.

Au 31 décembre 2015, le volume d'heures de formation cumulées relatif aux droits acquis et non exercés, par les salariés présents, est de 714 heures.

VI.D Accroissements et allègements dette future d'impôt

| Nature des différences temporaires (en €uros) | Montant |
|--|--------------------|
| Déficits reportables au titre de 2005 | 1 619 691 |
| Déficits reportables au titre de 2006 | 5 934 339 |
| Déficits reportables au titre de 2007 | 11 484 201 |
| Déficits reportables au titre de 2008 | 16 545 133 |
| Déficits reportables au titre de 2009 | 15 367 543 |
| Déficits reportables au titre de 2010 | 20 508 831 |
| Déficits reportables au titre de 2011 | 20 968 110 |
| Déficits reportables au titre de 2012 | 21 717 550 |
| Déficits reportables au titre de 2013 | 10 599 762 |
| Déficits reportables au titre de 2014 | 6 301 889 |
| Déficits reportables au titre de 2015 | 17 231 655 |
| TOTAL | 148 278 704 |

VI.E Liste des filiales et participations

| Filiales (Détenion > 50 %) | Capital (en \$) | Capitaux propres autre que capital (en €uros) | Détention en % | Valeur comptable des titres détenus | Prêts et avances consentis par la société et non encore remboursés (en €uros) | Cautions et avals | CA HT (en €uros) | Résultat (en €uros) | Dividendes |
|-------------------------------|-----------------|---|-------------------|---|---|----------------------|---------------------|------------------------|------------|
| 1 - CERENIS INC | 5 \$ | 602 776 € | 100% | 0 | 596 802 € | 0 | 434 199 € | 20 676 € | 0 |

VII INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

VII.A Effectif

L'effectif présent dans l'entreprise au 31 décembre 2015 est de 10 personnes contre 7 au 31 décembre 2014.

VII.B Comptes consolidés

Suite à son introduction en bourse sur un marché réglementé la Société établit des états financiers consolidés obligatoires.

VII.C Honoraires des Commissaires aux comptes

Les honoraires des Commissaires aux comptes pour leurs missions d'audit des comptes statutaires ainsi que des autres prestations liées à l'audit s'élèvent à 75 K€.

CERENIS THERAPEUTICS HOLDING

Société anonyme
265, rue de la Découverte
31670 Labège

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2015

Aux actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

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

I. 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 que nous avons 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.

II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations auxquelles nous avons procédé ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués, sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues et sur la présentation d'ensemble des comptes.

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.

III. Vérifications et informations spécifiques

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'observation 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.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Nantes et Balma, le 10 mars 2016

Les commissaires aux comptes

HLP Audit

Deloitte & Associés

Freddy GARCIN

Associé

Etienne ALIBERT

Associé

20.5. Date des dernières informations financières

La date des dernières informations financières est le 31 décembre 2015.

20.6. Politique de distribution des dividendes

20.6.1. Dividendes et réserves distribuées par la Société au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.6.2. Politique de distribution

Il n'est pas prévu de d'initier une politique de versement de dividende à court terme eu égard au stade de développement de la Société.

20.7. Procédures judiciaires et d'arbitrage

Contentieux prud'homal

Madame Daniela Oniciu, ancienne salariée de la Société, a saisi le Conseil de prud'hommes de Toulouse en date du 4 mars 2014 afin de contester son licenciement pour motif économique et voir condamner la Société au paiement d'un montant total de 250.582 euros, au titre de divers chefs. Après une première audience en Bureau de Jugement auprès du Conseil de Prud'hommes de Toulouse le 29 juin 2015 ; les Conseillers Prud'homaux s'étant déclarés en partage de voix, l'affaire a été renvoyée devant un Juge Départementaire. L'audience en départage s'est tenue le 7 janvier 2016 ; aux termes du délibéré, l'ancienne salariée a été déboutée de l'ensemble de ses demandes. Le délai d'appel n'a pas expiré à la date du présent document de référence.

Ce litige fait l'objet d'une provision dans les comptes (cf. Note III.I aux comptes figurant au paragraphe 20.1 du présent document de référence).

Action introduite contre l'Institut de Cardiologie de Montréal

Cerenis a intenté en juin 2014 une action en dommages-intérêts à l'encontre de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) devant la Cour Supérieure du Québec en réparation du préjudice subi par Cerenis à raison des négligences de l'ICM dans le cadre de l'exécution du contrat de services conclu entre la Société et l'ICM pour la réalisation de l'étude CHI SQUARE.

Il n'existe pas d'autre litige ou procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage qui pourrait avoir ou a eu récemment des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société en dehors de ceux cités ci-dessus.

20.8. Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Néant.

21.INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1. Capital social

21.1.1. Montant du capital social

Au 1^{er} mars 2016, le capital social s'élève à 892 250.65 €, divisé en 17 845 013 actions ordinaires de 0,05 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées.

A cette même date, ces 17 845 013 actions ordinaires représentent 17 845 013 droits de vote théorique et 17 823 265 droits de vote réel, l'écart entre le nombre de droits de vote théorique et le nombre de droits de vote réel correspondant au nombre d'actions autodétenues.

Il est rappelé que les actions de préférence A, B et C, qui existaient préalablement à l'introduction en bourse, ont été automatiquement converties en actions ordinaires avec une parité d'une action ordinaire pour une action de préférence, dans le cadre de l'admission des actions aux négociations sur Euronext Paris.

21.1.2. Titres non représentatifs du capital

Néant.

21.1.3. Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société ou pour son compte

21.1.3.1. Autorisations en cours

L'assemblée générale de la Société réunie le 6 février 2015 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, le Conseil d'administration à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et conformément au Règlement général de l'AMF dans les conditions décrites ci-dessous :

Nombre maximum d'actions pouvant être achetées : 10% du capital social à la date du rachat des actions. Lorsque les actions sont acquises dans le but de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % prévue ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation.

Objectifs des rachats d'actions :

- favoriser l'animation et la liquidité des titres de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure avec un prestataire de services d'investissement indépendant, conforme à la charte de déontologie de l'AMAFI en date du 8 mars 2011 reconnue par la décision en date du 21 mars 2011 de l'AMF ; et/ou
- permettre d'honorer des obligations liées à des programmes d'options sur actions, d'attribution d'actions gratuites, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés de la Société ou d'une entreprise associée, en ce compris (i) la mise en œuvre de tout plan d'options d'achat d'actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 225-177 et suivants du Code de commerce, (ii) l'attribution d'actions aux salariés au titre de leur participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise et de la mise en œuvre de tout

plan d'épargne d'entreprise dans les conditions prévues par la loi, notamment les articles L. 3332-1 à L. 3332-8 et suivants du Code du travail, ou (iii) l'attribution gratuite d'actions dans le cadre des dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce ; et/ou

- remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital par remboursement, conversion, échange, présentation d'un bon ou de tout autre manière, dans le respect de la réglementation en vigueur ; et/ou
- acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de fusion, de scission, d'apport ou de croissance externe ; et/ou
- l'annulation de tout ou partie des titres ainsi rachetés.

Prix d'achat maximum : 300% du prix d'émission des actions nouvelles arrêté dans le cadre de l'introduction en bourse, soit 38,10 euros.

Montant maximum des fonds pouvant être affectés au rachat : 10.000.000 €

Il est précisé que le nombre d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport ne peut excéder 5 % de son capital.

21.1.3.2. Nombre d'actions propres achetées et vendues par la Société au cours de l'exercice 2015

Dans le cadre du programme de rachat d'actions susvisé, la Société a procédé entre la date d'introduction en bourse, soit le 30 mars 2015, et de clôture du dernier exercice, aux opérations d'achat et de vente d'actions propres, comme suit :

- Nombre d'actions achetées : 482 970
Cours moyen des achats : 12,46 €
- Nombre d'actions vendues : 464 307
Cours moyen des ventes : 12,44 €
- Montant total des frais de négociation : 18 750 €

Nombre d'actions inscrites à la clôture de l'exercice : 18 663

Valeur évaluée au cours d'achat : 228 578 €

Valeur au nominal : 933,15 €

| Motifs des acquisitions | % du capital |
|--|--------------|
| Animation du cours | 0,10% |
| Actionnariat salarié | 0 |
| Valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions | 0 |
| Opérations de croissance externe | 0 |
| Annulation | 0 |

Les actions détenues par la Société n'ont fait l'objet d'aucune utilisation depuis la dernière autorisation consentie par l'assemblée générale.

Les actions détenues par la Société n'ont fait l'objet d'aucune réallocation à d'autres finalités depuis la dernière autorisation consentie par l'assemblée générale.

21.1.3.3. Descriptif du programme de rachat d'actions

Conformément aux dispositions de l'article 241-2 du règlement général de l'AMF ainsi que du règlement européen n° 2273/2003 du 22 décembre 2003, le présent descriptif a pour objectif de décrire les finalités et les modalités du programme de rachat de ses propres actions par la Société. Ce programme sera soumis à l'autorisation de l'assemblée générale du 10 juin 2016.

1) Répartition par objectifs des titres de capital détenus arrêtée à la date du 29/02/2016 :

Nombre de titres détenus de manière directe et indirecte : 21 748 titres représentant 0,12 % du capital de la Société.

Nombre de titres détenus répartis par objectifs :

- Animation du cours par l'intermédiaire d'un contrat de liquidité AMAFI : 0,12 %
- Opérations de croissance externe : 0
- Couverture d'options d'achat d'actions ou autre système d'actionnariat des salariés : 0
- Couverture de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions : 0
- Annulation : 0

2) Nouveau programme de rachat d'actions

- **Autorisation du programme** : Assemblée générale du 10 juin 2016
- **Titres concernés** : actions ordinaires
- **Part maximale du capital dont le rachat est autorisé** : 10 % du capital (soit 1 784 501 actions au 1^{er} mars 2016), étant précisé que cette limite s'apprécie à la date des rachats afin de tenir compte des éventuelles opérations d'augmentation ou de réduction de capital pouvant

intervenir pendant la durée du programme. Le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée du programme dans le cadre de l'objectif de liquidité.

La Société ne pouvant détenir plus de 10% de son capital, compte tenu du nombre d'actions déjà détenues s'élevant à 21 748 (soit 0,12% du capital), le nombre maximum d'actions pouvant être achetées sera de 1 762 753 actions (soit 9,88% du capital) sauf à céder ou à annuler les titres déjà détenus.

- **Prix maximum d'achat** : 50 euros
- **Montant maximal du programme** : 5 millions d'euros
- **Modalités des rachats** : les achats, cessions et transferts pourront être réalisés par tous moyens sur le marché ou de gré à gré, y compris par opérations sur blocs de titres, étant précisé que la résolution proposée au vote des actionnaires ne limite pas la part du programme pouvant être réalisée par achat de blocs de titres.

Toutefois, le Conseil ne pourra, sauf autorisation préalable de l'assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'une offre publique visant les titres de la Société, et ce jusqu'à la fin de la période d'offre.

Objectifs :

- Assurer l'animation du marché secondaire ou la liquidité de l'action CERENIS par l'intermédiaire d'un prestataire de service d'investissement au travers d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'AMAFI admise par l'AMF,
- Conserver les actions achetées et les remettre ultérieurement à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, étant précisé que les actions acquises à cet effet ne peuvent excéder 5 % du capital de la Société,
- Assurer la couverture de plans d'options d'achat d'actions et/ou de plans d'actions attribuées gratuitement (ou plans assimilés) au bénéfice des salariés et/ou des mandataires sociaux du groupe ainsi que toutes allocations d'actions au titre d'un plan d'épargne d'entreprise ou de groupe (ou plan assimilé), au titre de la participation aux résultats de l'entreprise et/ou toutes autres formes d'allocation d'actions à des salariés et/ou des mandataires sociaux du groupe
- Assurer la couverture de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions de la Société dans le cadre de la réglementation en vigueur,
- Procéder à l'annulation éventuelle des actions acquises, sous réserve de l'autorisation à conférer par l'assemblée générale des actionnaires en la matière.
- **Durée de programme** : 18 mois à compter de l'assemblée générale du 10 juin 2016 soit jusqu'au 9 décembre 2017.

21.1.4. Valeurs mobilières convertibles, échangeable ou assorties de bons de souscriptionⁱ

Au 1^{er} mars 2016, les titres donnant accès au capital sont les suivants :

21.1.4.1. Plan de bons de souscription d'actions

A l'exception des mandataires sociaux, les bénéficiaires de bons de souscription d'actions sont les membres du conseil scientifique et les membres indépendants du Conseil d'administration.

Année 2006/2007

| | BSA12-2006 | BSA03-2007 | BSA03-2008 | TOTAL |
|--|------------------|---------------|---------------|---------------|
| Date de l'assemblée | 2 décembre 2005 | 9 mars 2007 | 9 mars 2007 | |
| Date d'attribution par le Conseil d'administration | 12 décembre 2006 | 9 mars 2007 | 6 mars 2008 | |
| Nombre total de BSA autorisés* | 600 000 | 986 000 | | |
| Nombre total de BSA attribués | 15 000 | 48 250 | 10 000 | 73 250 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 15 000 | 48 250 | 10 000 | 73 250 |
| <i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i> | | | | |
| | - | - | - | |
| Nombre de bénéficiaire non mandataire | 1 | 2 | 1 | |
| Point de départ d'exercice des BSA | Note 1 | | | |
| Date d'expiration des BSA | 12 décembre 2016 | 9 mars 2017 | 6 mars 2018 | |
| Prix de l'exercice des BSA | 7,32 | 7,32 | 7,69 | |
| Modalités d'exercice | Note 2a | Note 2b | Note 2c | |
| Nombre d'actions souscrites | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nombre total de BSA annulés ou caducs | 0 | 33 250 | 10 000 | 43 250 |
| Nombre total de BSA restants | 15 000 | 15 000 | 0 | 30 000 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 15 000 | 15 000 | 0 | 30 000 |

* Les montants autorisés de 600.000 et 986.000 sont respectivement des montants maximum globaux qui incluent les BSPCE, les BSA et les options qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'assemblée générale.

Note 1 : La totalité des BSA octroyés les 12 décembre 2006, 9 mars 2007 et 6 mars 2008, non caducs, sont exerçables à ce jour.

Note 2a, b et c : Chaque BSA donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription par versement en numéraire, y compris le cas échéant par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.

Chaque BSA est incessible pendant une durée de 6 ans.

Année 2008/2009

| | BSA03-2009 | BSA01-2010 | BSA10-2010 | TOTAL |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
| Date de l'assemblée | 30 janvier 2009 | 30 janvier 2009 | 20 juillet 2010 | |
| Date d'attribution par le Conseil d'administration | 3 mars 2009 | 28 janvier 2010 | 26 octobre 2010 | |
| Nombre total de BSA autorisés* | 314 323 | | 735 000 | |
| Nombre total de BSA attribués | 10 000 | 10 000 | 33 250 | 53 250 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 10 000 | 10 000 | 33 250 | 53 250 |
| dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux : | | | | |
| <i>Jean-Pierre Garnier</i> | - | - | 33 250 | 33 250 |
| Nombre de bénéficiaire non mandataire | 1 | 1 | 0 | |
| Point de départ d'exercice des BSA | <i>Note 1</i> | | | |
| Date d'expiration des BSA | 3 mars 2019 | 28 janvier 2020 | 26 octobre 2020 | |
| Prix de l'exercice des BSA | 7,66 | 7,77 | 8,74 | |
| Modalités d'exercice | <i>Note 2a</i> | <i>Note 2b</i> | <i>Note 2c</i> | |
| Nombre d'actions souscrites | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nombre total de BSA annulés ou caducs | 10 000 | 10 000 | 33 250 | 53 250 |
| Nombre total de BSA restants | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 0 | 0 | 0 | 0 |

* Les montants autorisés de 314.323 et 735.000 sont respectivement des montants maximum globaux qui incluent les BSPCE, les BSA et les options qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'assemblée générale.

Note 1 : La totalité des BSA octroyés les 3 mars 2009, 28 janvier 2010 et 26 octobre 2010, non caducs, sont exerçables à ce jour.

Note 2a, b et c : Chaque BSA donne le droit de souscrire une (1) actions ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription par versement en numéraire, y compris le cas échéant par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.

Chaque BSA est incessible pendant une durée de 6 ans.

Année 2010/2014

| | BSA03-2012 | BSA02-2013 | BSA04-2013 | TOTAL |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| Date de l'assemblée | 28 juin 2011 | 9 mai 2012 | 9 mai 2012 | |
| Date d'attribution par le Conseil d'administration | 20 mars 2012 | 12 février 2013 | 15 avril 2013 | |
| Nombre total de BSA autorisés* | 755 750 | 713 528 | | |
| Nombre total de BSA attribués | 77 667 | 24 000 | 50 000 | 151 667 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 77 667 | 24 000 | 50 000 | 151 667 |
| dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux : | | | | |
| <i>Jean-Pierre Garnier</i> | 44 417 | 12 000 | 20 000 | 76 417 |
| <i>Richard Pasternak</i> | 33 250 | 12 000 | 10 000 | 55 250 |
| Nombre de bénéficiaire non mandataire | 0 | 0 | 2 | |
| Point de départ d'exercice des BSA | <i>Note 1a</i> | <i>Note 1b</i> | <i>Note 1c</i> | |
| Date d'expiration des BSA | 20 mars 2022 | 12 février 2023 | 15 avril 2023 | |
| Prix de l'exercice des BSA | 9,31 | 9,49 | 9,49 | |
| Modalités d'exercice | <i>Note 2a</i> | <i>Note 2b</i> | <i>Note 2c</i> | |
| Nombre d'actions souscrites | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nombre total de BSA annulés ou caducs | 44 417 | 12 000 | 50 000 | 106 417 |
| Nombre total de BSA restants | 33 250 | 12 000 | 0 | 45 250 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 33 250 | 12 000 | 0 | 45 250 |

* Les montants autorisés de 755.750 et 713.528 sont respectivement des montants maximum globaux qui incluent les BSPCE, les BSA et les options qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'assemblée générale.

Note 1a : 33.250 BSA pourront être exercés par leur titulaire comme suit :

- 25 % des BSA deviennent exerçables le 26 octobre 2012 (date anniversaire de la nomination du titulaire en qualité d'administrateur) et les 75 % restants pourront être exercés de manière égale à chaque trimestre sur les trois années suivantes (6,25 % des BSA pourront être exercés chaque trimestre pendant douze trimestres après la date anniversaire).

44.417 BSA pourront être exercés par leur titulaire comme suit :

- 25 % des BSA deviennent exerçables le 20 mars 2013 et les 75 % restants pourront être exercés de manière égale à chaque trimestre sur les trois années suivantes (6,25 % des BSA pourront être exercés chaque trimestre pendant douze trimestres après la date anniversaire).

Note 1b : Les BSA pourront être exercés par leur titulaire comme suit :

- 25 % deviennent exerçables le 12 février 2014 et les 75 % restants pourront être exercés de manière égale à chaque trimestre sur les trois années suivantes (6,25 % des BSA pourront être exercés chaque trimestre pendant douze trimestres après la date anniversaire).

Note 1c : La totalité des 50.000 BSA octroyés le 15 avril 2013 sont caducs.

Note 2a, b et c : Chaque BSA donne le droit de souscrire une (1) actions ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription par versement en numéraire, y compris le cas échéant par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.

Chaque BSA est incessible pendant une durée de 6 ans.

Année 2015/2016

| | BSA 01/2016 |
|---|--|
| Date de l'assemblée | 6 février 2015 |
| Date d'attribution par le Conseil d'administration | Décision du DG du 22 janvier 2016 sur subdélégation du CA du 3 décembre 2015 |
| Nombre total de BSA attribués | 133 000 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 99 750 |
| dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux : | |
| <i>Laura Coruzzi, administrateur (indépendant)</i> | 33 250 |
| <i>Christian Chavy, administrateur (indépendant)</i> | 33 250 |
| <i>Michael Davidson, administrateur (indépendant)</i> | 33 250 |
| Nombre de bénéficiaire non mandataire | 0 |
| Point de départ d'exercice des BSA | <i>Note 1a</i> |
| Date d'expiration des BSA | 22 janvier 2026 |
| Prix de l'exercice des BSA | 9,36 |
| Modalités d'exercice | <i>Note 2a</i> |
| Nombre d'actions souscrites | 0 |
| Nombre total de BSA annulés ou caducs | 33 250 |
| Nombre total de BSA restants | 99 750 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 99 750 |

Note 1a : Les BSA seront exerçables selon le calendrier suivant : 1/24 ème à l'issue de chaque mois calendaire écoulé à compter du 3 décembre 2015

Note 2a: Chaque BSA donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription par versement en numéraire, y compris le cas échéant par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.

21.1.4.2. Plan de BSPCE

A l'exception des mandataires sociaux, les bénéficiaires de BSPCE sont les salariés de la Société.

Année 2006

| | BCE05-2006 | TOTAL |
|---|-------------------|---------------|
| Date de l'assemblée | 2 décembre 2005 | |
| Date d'attribution par le Conseil d'administration | 3 mai 2006 | |
| Nombre total de BSPCE autorisés* | 600 000 | |
| Nombre total de BSPCE attribués | 33 250 | 33 250 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 33 250 | 33 250 |
| dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux : | | |
| | - | |
| Nombre de bénéficiaire non mandataire | 1 | |
| Point de départ d'exercice des BSPCE | <i>Note 1</i> | |
| Date d'expiration des BSPCE | 3 mai 2016 | |
| Prix de l'exercice des BSPCE | 5,45 | |
| Modalités d'exercice | <i>Note 2</i> | |
| Nombre d'actions souscrites | 0 | 0 |
| Nombre total de BSPCE annulés ou caducs | 0 | 0 |
| Nombre total de BSPCE restants | 33 250 | 33 250 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 33 250 | 33 250 |

* Le montant autorisé de 600 000 est un montant maximum global qui inclut les BSPCE, les BSA et les options qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'assemblée générale.

Note 1 : La totalité des BCE octroyés le 3 mai 2006, non caducs, sont exerçables à ce jour.

Note 2 : Chaque BCE donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société à la valeur nominale, à libérer intégralement en numéraire, y compris, le cas échéant, par voie de compensation avec des créances certaines, liquides et exigibles détenues par le titulaire dudit BCE sur la Société.

2007/2008

| | BCE03-2007 | BCE05-2007 | BCE01-2008 | BCE03-2008 | BCE05-2008 | TOTAL |
|---|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| Date de l'assemblée | 9 mars 2007 | 9 mars 2007 | 9 mars 2007 | 9 mars 2007 | 9 mars 2007 | |
| Date d'attribution par le Conseil d'administration | 9 mars 2007 | 10 mai 2007 | 28 janvier 2008 | 6 mars 2008 | 29 mai 2008 | |
| Nombre total de BSPCE autorisés* | 986 000 | | | | | |
| Nombre total de BSPCE attribués | 62 376 | 2 000 | 133 000 | 18 475 | 85 000 | 300 851 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 62 376 | 2 000 | 133 000 | 18 475 | 85 000 | 300 851 |
| dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux : | | | | | | |
| <i>Jean-Louis Dasseux</i> | 10 000 | | | 7 500 | | 17 500 |
| Nombre de bénéficiaire non mandataire | 4 | 1 | 1 | 4 | 4 | |
| Point de départ d'exercice des BSPCE | <i>Note 1</i> | | | | | |
| Date d'expiration des BSPCE | 9 mars 2017 | 10 mai 2017 | 28 janvier 2018 | 6 mars 2018 | 29 mai 2018 | |
| Prix de l'exercice des BSPCE | 7,32 | 7,32 | 7,69 | 7,69 | 7,69 | |
| Modalités d'exercice | <i>Note 2a</i> | <i>Note 2b</i> | <i>Note 2c</i> | <i>Note 2d</i> | <i>Note 2e</i> | |
| Nombre d'actions souscrites | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nombre total de BSPCE annulés ou caducs | 8 313 | 2 000 | 133 000 | 3 325 | 75 000 | 221 638 |
| Nombre total de BSPCE restants | 54 063 | 0 | 0 | 15 150 | 10 000 | 79 213 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 54 063 | 0 | 0 | 15 150 | 10 000 | 79 213 |

* Le montant autorisé de 986 000 est un montant maximum global qui inclut les BSPCE, les BSA et les options qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'assemblée générale.

Note 1 : La totalité des BCE octroyés les 9 mars 2007, 10 mai 2007, 28 janvier 2008, 6 mars 2008 et 29 mai 2008, non caducs, sont exerçables à ce jour.

Note 2a, b, c, d et e : Chaque BCE donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription par versement en numéraire, y compris le cas échéant par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.

2009

| | BCE03-2009 | BCE01-2010 | BCE04-2010 | TOTAL |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| Date de l'assemblée | 30 janvier 2009 | 20 mai 2009 | 20 mai 2009 | |
| Date d'attribution par le Conseil d'administration | 3 mars 2009 | 28 janvier 2010 | 13 avril 2010 | |
| Nombre total de BSPCE autorisés* | 314 323 | 514 323 | | |
| Nombre total de BSPCE attribués | 163 800 | 63 000 | 20 000 | 246 800 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 163 800 | 63 000 | 20 000 | 246 800 |
| dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux : | | | | |
| <i>Jean-Louis Dasseux</i> | 10 000 | 12 800 | | 22 800 |
| <i>André Mueller</i> | 12 000 | 12 000 | | 24 000 |
| Nombre de bénéficiaire non mandataire | 13 | 12 | 1 | |
| Point de départ d'exercice des BSPCE | <i>Note 1</i> | | | |
| Date d'expiration des BSPCE | 3 mars 2019 | 28 janvier 2020 | 13 avril 2020 | |
| Prix de l'exercice des BSPCE | 7,66 | 7,77 | 7,77 | |
| Modalités d'exercice | <i>Note 2a</i> | <i>Note 2b</i> | <i>Note 2c</i> | |
| Nombre d'actions souscrites | 1 025 | 0 | 0 | 1 025 |
| Nombre total de BSPCE annulés ou caducs | 141 675 | 37 600 | 0 | 179 275 |
| Nombre total de BSPCE restants | 21 100 | 25 400 | 20 000 | 66 500 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 21 100 | 25 400 | 20 000 | 66 500 |

* Les montants autorisés de 314 323 et 514 323 sont respectivement des montants maximum globaux qui incluent les BSPCE, les BSA et les options qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'assemblée générale.

Note 1 : La totalité des BCE octroyés les 3 mars 2009, 28 janvier 2010 et 13 avril 2010, non caducs, sont exerçables à ce jour.

Note 2a, b et c : Chaque BCE donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription par versement en numéraire, y compris le cas échéant par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.

2010

| | BCE02-2011 | BCE05-2011 | TOTAL |
|--|-------------------|-------------------|--------------|
| Date de l'assemblée | 20 juillet 2010 | 20 juillet 2010 | |
| Date d'attribution par le Conseil d'administration | 15 février 2011 | 5 mai 2011 | |
| Nombre total de BSPCE autorisés* | 735 000 | | |

| | | | |
|---|-----------------|----------------|----------------|
| Nombre total de BSPCE attribués | 80 000 | 68 000 | 148 000 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 80 000 | 68 000 | 148 000 |
| dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux : | | | |
| <i>Jean-Louis Dasseux</i> | 80 000 | | 80 000 |
| <i>André Mueller</i> | | 12 000 | 12 000 |
| Nombre de bénéficiaire non mandataire | - | 10 | |
| Point de départ d'exercice des BSPCE | <i>Note 1a</i> | <i>Note 1b</i> | |
| Date d'expiration des BSPCE | 15 février 2021 | 5 mai 2021 | |
| Prix de l'exercice des BSPCE | 8,74 | 8,74 | |
| Modalités d'exercice | <i>Note 2a</i> | <i>Note 2b</i> | |
| Nombre d'actions souscrites | 0 | 0 | 0 |
| Nombre total de BSPCE annulés ou caducs | 0 | 37 000 | 37 000 |
| Nombre total de BSPCE restants | 80 000 | 31 000 | 111 000 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 80 000 | 31 000 | 111 000 |

* Le montant autorisé de 735 000 est un montant maximum global qui inclut les BSPCE, les BSA et les options qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'assemblée générale.

Note 1a : Les BCE attribués le 15 février 2011 pourront être exercés comme suit :

- 25 % des BCE deviennent exerçables le 15 février 2012 (date anniversaire de l'octroi) et les 75 % restant pourront être exercés de manière égale à chaque trimestre sur les trois années suivantes (6,25 % des BCE pourront être exercés chaque trimestre pendant douze trimestres après la date anniversaire).

Note 1b : Les BCE attribués le 5 mai 2011 pourront être exercés comme suit :

- 25 % des BCE deviennent exerçables le 5 mai 2012 (date anniversaire de l'octroi) et les 75 % restant pourront être exercés de manière égale à chaque trimestre sur les trois années suivantes (6,25 % des BCE pourront être exercés chaque trimestre pendant douze trimestres après la date anniversaire).

Note 2a et b : Chaque BCE donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription par versement en numéraire, y compris le cas échéant par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.

2011

| | BCE04-2010 | BCE12-2011 | BCE03-2012 | TOTAL |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Date de l'assemblée | 28 juin 2011 | 28 juin 2011 | 28 juin 2011 | |
| Date d'attribution par le Conseil d'administration | 26 octobre 2011 | 7 décembre 2011 | 20 mars 2012 | |
| Nombre total de BSPCE autorisés* | 755 750 | | | |
| Nombre total de BSPCE attribués | 145 000 | 10 000 | 185 381 | 340 381 |

| | | | | |
|---|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 145 000 | 10 000 | 185 381 | 340 381 |
| dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux : | | | | |
| <i>Jean-Louis Dasseux</i> | | | 126 481 | 126 481 |
| Nombre de bénéficiaire non mandataire | 3 | 3 | 14 | |
| Point de départ d'exercice des BSPCE | <i>Note 1a</i> | <i>Note 1b</i> | <i>Note 1c</i> | |
| Date d'expiration des BSPCE | 26 octobre 2021 | 7 décembre 2021 | 20 mars 2022 | |
| Prix de l'exercice des BSPCE | 9,31 | 9,31 | 9,31 | |
| Modalités d'exercice | <i>Note 2a</i> | <i>Note 2b</i> | <i>Note 2c</i> | |
| Nombre d'actions souscrites | 36 135 | 0 | 0 | 36 135 |
| Nombre total de BSPCE annulés ou caducs | 0 | 10 000 | 23 600 | 33 600 |
| Nombre total de BSPCE restants | 108 865 | 0 | 161 781 | 270 646 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 108 865 | 0 | 161 781 | 270 646 |

* Le montant autorisé de 755 750 est un montant maximum global qui inclut les BSPCE, les BSA et les options qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'assemblée générale.

Note 1a : 115 000 BCE attribués le 26 octobre 2011 pourront être exercés comme suit :

- 25 % des BCE deviennent exerçables le 11 juillet 2012 (date anniversaire de l'embauche) et les BCE restant exerçables tous les trimestres pendant trois ans au-delà de cette date.

30 000 BCE attribués le 26 octobre 2011 pourront être exercés comme suit :

- 25 % des BCE deviennent exerçables le 26 octobre 2012 (date anniversaire de l'octroi) et les BCE restants exerçables tous les trimestres pendant 3 ans au-delà de cette date.

Note 1b : La totalité des BCE attribués le 7 décembre 2011 est caduque.

Note 1c : 58 900 BCE attribués le 20 mars 2012 pourront être exercés comme suit :

- 25 % des BCE deviennent exerçables le 20 mars 2013 (date anniversaire de l'octroi) et les 75 % restant pourront être exercés de manière égale à chaque trimestre sur les trois années suivantes (6,25 % des BCE pourront être exercés chaque trimestre pendant douze trimestres après la date anniversaire).

126 481 BCE attribués à Monsieur Jean-Louis Dasseux deviennent entièrement exerçables à la date à laquelle il aura été procédé à (i) une opération sur le capital permettant aux investisseurs de céder au moins 20 % de leurs actions ou (ii) une introduction en bourse, pour un prix par actions au moins égal à 35 euros.

Note 2a, b et c : Chaque BCE donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription par versement en numéraire, y compris le cas échéant par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.

2012

| | BCE07-2012 | BCE02-2013 | BCE04-2013 | TOTAL |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Date de l'assemblée | 9 mai 2012 | 9 mai 2012 | 9 mai 2012 | |
| Date d'attribution par le Conseil d'administration | 27 juillet 2012 | 12 février 2013 | 15 avril 2013 | |
| Nombre total de BSPCE autorisés* | 713 528 | | | |

| | | | | |
|---|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| Nombre total de BSPCE attribués | 6 000 | 76 600 | 367 114 | 449 714 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 6 000 | 76 600 | 367 114 | 449 714 |
| dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux : | | | | |
| <i>Jean-Louis Dasseux</i> | | | 90 091 | 90 091 |
| Nombre de bénéficiaire non mandataire | 2 | 16 | 16 | |
| Point de départ d'exercice des BSPCE | Note 1a | Note 1b | Note 1c | |
| Date d'expiration des BSPCE | 27 juillet 2022 | 12 février 2023 | 20 mars 2022 | |
| Prix de l'exercice des BSPCE | 9,31 | 9,49 | 9,49 | |
| Modalités d'exercice | Note 2a | Note 2b | Note 2c | |
| Nombre d'actions souscrites | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nombre total de BSPCE annulés ou caducs | 6 000 | 19 300 | 367 114 | 392 414 |
| Nombre total de BSPCE restants | 0 | 57 300 | 0 | 57 300 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 0 | 57 300 | 0 | 57 300 |

* Le montant autorisé de 713 528 est un montant maximum global qui inclut les BSPCE, les BSA et les options qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'assemblée générale

Note 1a et 1 c : La totalité des BCE octroyés les 27 juillet 2012 et 15 avril 2013 sont caducs.

Note 1b : Les BCE attribués le 12 février 2013 pourront être exercés comme suit :

- 25 % des BCE deviennent exerçables le 12 février 2014 (date anniversaire de l'octroi) et les 75 % restant pourront être exercés de manière égale à chaque trimestre sur les trois années suivantes (6,25 % des BCE pourront être exercés chaque trimestre pendant douze trimestres après la date anniversaire).

Note 2a, b et c : Chaque BCE donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription par versement en numéraire, y compris le cas échéant par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.

21.1.4.3. Plan d'Options

A l'exception des mandataires sociaux, les bénéficiaires d'Options sont les salariés de la Société.

2006

| | Options06-2006 | Options12-2006 | TOTAL |
|---|-----------------|------------------|---------------|
| Date de l'assemblée | 2 décembre 2005 | 2 décembre 2005 | |
| Date d'attribution par le Conseil d'administration | 21 juin 2006 | 12 décembre 2006 | |
| Nombre total d'Options autorisées* | 600 000 | | |
| Nombre total d'Options attribuées | 13 000 | 66 500 | 79 500 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 13 000 | 66 500 | 79 500 |
| dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux : | | | |
| <i>André Mueller</i> | - | - | |
| Nombre de bénéficiaire non mandataire | 2 | 1 | |
| Point de départ d'exercice des Options | <i>Note 1</i> | | |
| Date d'expiration des Options | 21 juin 2016 | 12 décembre 2016 | |
| Prix de l'exercice des Options | 4,22 | 7,32 | |
| Modalités d'exercice | <i>Note 2a</i> | <i>Note 2b</i> | |
| Nombre d'actions souscrites | 0 | 0 | |
| Nombre total d'Options annulées ou caduques | 13 000 | 0 | 13 000 |
| Nombre total d'Options restantes | 0 | 66 500 | 66 500 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 0 | 66 500 | 66 500 |

* Le montant autorisé de 600.000 est un montant maximum global qui inclut les BSPCE, les BSA et les options qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'assemblée générale

Note 1 : La totalité des options octroyées les 21 juin 2006 et 12 décembre 2006, non caduques, sont exerçables à ce jour.

Note 2a et b : Chaque Option donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société.

2007/2008

| | Options 03-2007 | Options 05-2007 | Options 01-2008 | Options 03-2008 | Options 05-2008 | TOTAL |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|
| Date de l'assemblée | 9 mars 2007 | 9 mars 2007 | 9 mars 2007 | 9 mars 2007 | 9 mars 2007 | |
| Date d'attribution par le Conseil d'administration | 9 mars 2007 | 10 mai 2007 | 28 janvier 2008 | 6 mars 2008 | 29 mai 2008 | |
| Nombre total d'Options autorisées* | 986 000 | | | | | |
| Nombre total d'Options attribuées | 240 626 | 10 000 | 10 000 | 48 950 | 10 000 | 319.576 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 240 626 | 10 000 | 10 000 | 48 950 | 10 000 | 319.576 |
| dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux : | | | | | | |
| <i>André Mueller</i> | 12 000 | - | - | 12 000 | - | 24 000 |
| Nombre de bénéficiaire non mandataire | 6 | 1 | 1 | 8 | 1 | |
| Point de départ d'exercice des Options | <i>Note 1</i> | | | | | |
| Date d'expiration des Options | 9 mars 2017 | 10 mai 2017 | 28 janvier 2018 | 6 mars 2018 | 29 mai 2018 | |
| Prix de l'exercice des Options | 7,32 | 7,32 | 7,69 | 7,69 | 7,69 | |
| Modalités d'exercice | <i>Note 2a</i> | <i>Note 2b</i> | <i>Note 2c</i> | <i>Note 2d</i> | <i>Note 2e</i> | |
| Nombre d'actions souscrites | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nombre total d'Options annulées ou caduques | 238 126 | 0 | 10 000 | 40 300 | 10 000 | 298 426 |
| Nombre total d'Options restantes | 2 500 | 10 000 | 0 | 8 650 | 0 | 21 150 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 2 500 | 10 000 | 0 | 8 650 | 0 | 21 150 |

* Le montant autorisé de 986.000 est un montant maximum global qui inclut les BSPCE, les BSA et les options qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'assemblée générale

Note 1 : La totalité des options octroyées les 9 mars 2007, 10 mai 2007, 28 janvier 2008, 6 mars 2008 et 29 mai 2008, non caduques, sont exerçables à ce jour.

Note 2a, b, c, d et e : Chaque Option donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société.

2009/2010

| | Options 03-2009 | Options 07-2009 | Options 01-2010 | Options 09-2010 | Options 10-2010 | TOTAL |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|
| Date de l'assemblée | 9 mars 2007 | 9 mars 2007 | 9 mars 2007 | 20 juillet 2010 | 20 juillet 2010 | |
| Date d'attribution par le Conseil d'administration | 3 mars 2009 | 29 juillet 2009 | 28 janvier 2010 | 2 septembre 2010 | 26 octobre 2010 | |
| Nombre total d'Options autorisées* | 986 000 | | | 735 000 | | |
| Nombre total d'Options attribuées | 71 300 | 60 000 | 74 000 | 4 000 | 7 500 | 216 800 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 71 300 | 60 000 | 74 000 | 4 000 | 7 500 | 216 800 |
| dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux : | | | | | | |
| | - | - | - | - | - | - |
| Nombre de bénéficiaire non mandataire | 12 | 1 | 12 | 1 | 1 | |
| Point de départ d'exercice des Options | <i>Note 1</i> | | | | | |
| Date d'expiration des Options | 3 mars 2019 | 29 juillet 2019 | 28 janvier 2020 | 2 septembre 2020 | 26 octobre 2020 | |
| Prix de l'exercice des Options | 7,66 | 7,66 | 7,77 | 8,74 | 8,74 | |
| Modalités d'exercice | <i>Note 2a</i> | <i>Note 2b</i> | <i>Note 2c</i> | <i>Note 2d</i> | <i>Note 2e</i> | |
| Nombre d'actions souscrites | 0 | 1 000 | 0 | 0 | 0 | 1 000 |
| Nombre total d'Options annulées ou caduques | 56 900 | 59 000 | 59 100 | 4 000 | 7 500 | 186 500 |
| Nombre total d'Options restantes | 14 400 | 0 | 14 900 | 0 | 0 | 29 300 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 14 400 | 0 | 14 900 | 0 | 0 | 29 300 |

* Les montants autorisés de 986.000 et 735.000 sont respectivement des montants maximum globaux qui incluent les BSPCE, les BSA et les options qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'assemblée générale.

Note 1 : La totalité des options octroyées les 3 mars 2009, 29 juillet 2009, 28 janvier 2010, 2 septembre 2010 et 26 octobre 2010, non caduques, sont exerçables à ce jour.

Note 2a, b, c, d et e : Chaque Option donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société.

2011

| | Options 02-2011 | Options 05-2011 | Options 10-2011 | Options 12-2011 | Options 03-2012 | TOTAL |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Date de l'assemblée | 20 juillet 2010 | 20 juillet 2010 | 28 juin 2011 | 28 juin 2011 | 28 juin 2011 | |
| Date d'attribution par le Conseil | 15 février 2011 | 5 mai 2011 | 26 octobre 2011 | 7 décembre 2011 | 20 mars 2012 | |

| | | | | | | |
|---|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| d'administration | | | | | | |
| Nombre total d'Options autorisées* | 735 000 | | 755 750 | | | |
| Nombre total d'Options attribuées | 32 500 | 54 000 | 10 000 | 16 000 | 21 100 | 133 600 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 32 500 | 54 000 | 10 000 | 16 000 | 21 100 | 133 600 |
| dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux : | | | | | | |
| | - | - | - | - | - | 0 |
| Nombre de bénéficiaire non mandataire | 1 | 8 | 1 | 2 | 9 | |
| Point de départ d'exercice des Options | <i>Note 1a</i> | <i>Note 1b</i> | <i>Note 1c</i> | <i>Note 1d</i> | <i>Note 1e</i> | |
| Date d'expiration des Options | 15 février 2021 | 5 mai 2021 | 26 octobre 2021 | 7 décembre 2021 | 20 mars 2022 | |
| Prix de l'exercice des Options | 8,74 | 8,74 | 9,31 | 9,31 | 9,31 | |
| Modalités d'exercice | <i>Note 2a</i> | <i>Note 2b</i> | <i>Note 2c</i> | <i>Note 2d</i> | <i>Note 2e</i> | |
| Nombre d'actions souscrites | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nombre total d'Options annulées ou caduques | 32 500 | 27 200 | 10 000 | 16 000 | 13 700 | 99 400 |
| Nombre total d'Options restantes | 0 | 26 800 | 0 | 0 | 7 400 | 34 200 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 0 | 26 800 | 0 | 0 | 7 400 | 34 200 |

* Les montants autorisés de 735.000 et 755.750 sont respectivement des montants maximum globaux qui incluent les BSPCE, les BSA et les options qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'assemblée générale.

Note 1a, 1c et 1d : La totalité des options octroyées les 15 février 2011, 26 octobre 2011 et 7 décembre 2011 sont caduques.

Note 1b : Les Options pourront être exercées par leur titulaire comme suit :

- 25 % deviennent exerçables le 5 mai 2012 (date anniversaire de l'octroi) et les 75 % restant pourront être exercés de manière égale à chaque trimestre sur les trois années suivantes (6,25 % des Options pourront être exercés chaque trimestre pendant douze trimestres après la date anniversaire).

Note 1e : Les Options pourront être exercées par leur titulaire comme suit :

- 25 % deviennent exerçables le 20 mars 2013 (date anniversaire de l'octroi) et les 75 % restant pourront être exercés de manière égale à chaque trimestre sur les trois années suivantes (6,25 % des Options pourront être exercés chaque trimestre pendant douze trimestres après la date anniversaire).

Note 2a, b, c, d et e : Chaque Option donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société.

2012

| | Options 07-2012 | Options 02-2013 | Options 04-2013 | TOTAL |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|
| Date de l'assemblée | 9 mai 2012 | 9 mai 2012 | 9 mai 2012 | |
| Date d'attribution par le Conseil d'administration | 27 juillet 2012 | 12 février 2013 | 15 avril 2013 | |
| Nombre total d'Options autorisées* | 713 528 | | | |
| Nombre total d'Options attribuées | 20 000 | 33 400 | 132 886 | 186 286 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 20 000 | 33 400 | 132 886 | 186 286 |
| dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux : | | | | |
| | - | - | - | 0 |
| Nombre de bénéficiaire non mandataire | 1 | 10 | 10 | |
| Point de départ d'exercice des Options | <i>Note 1a</i> | <i>Note 1b</i> | <i>Note 1c</i> | |
| Date d'expiration des Options | 27 juillet 2022 | 12 février 2023 | 15 avril 2023 | |
| Prix de l'exercice des Options | 9,31 | 9,49 | 9,49 | |
| Modalités d'exercice | <i>Note 2a</i> | <i>Note 2b</i> | <i>Note 2c</i> | |
| Nombre d'actions souscrites | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nombre total d'Options annulées ou caduques | 20 000 | 29 800 | 132 886 | 182 686 |
| Nombre total d'Options restantes | 0 | 3 600 | 0 | 3 600 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 0 | 3 600 | 0 | 3 600 |

* Le montant autorisé de 713.528 est un montant maximum global qui inclut les BSPCE, les BSA et les options qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'assemblée générale.

Note 1a et c : La totalité des options octroyées les 27 juillet 2012 et 15 avril 2013 sont caduques.

Note 1b : Les Options pourront être exercées par leur titulaire comme suit :

- 25 % deviennent exerçables le 12 février 2014 (date anniversaire de l'octroi) et les 75 % restant pourront être exercés de manière égale à chaque trimestre sur les trois années suivantes (6,25 % des Options pourront être exercés chaque trimestre pendant douze trimestres après la date anniversaire).

Note 2a, b et c : Chaque Option donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société.

2015-2016

| | Options 01-2016 |
|---|--|
| Date de l'assemblée | 6 février 2015 |
| Date d'attribution par le Conseil d'administration | Décision du DG du 22 janvier 2016 sur subdélégation du CA du 3 décembre 2015 |
| Nombre total d'Options attribuées | 134 417 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées | 134 417 |
| dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux : | |
| Monsieur Richard Pasternak, Président du conseil * | 134.417 |
| Point de départ d'exercice des Options | <i>Note 1</i> |
| Date d'expiration des Options | 22 janvier 2026 |
| Prix de l'exercice des Options | 9,36 |
| Modalités d'exercice | <i>Note 2</i> |
| Nombre d'actions souscrites | 0 |
| Nombre total d'Options annulées ou caduques | 0 |
| Nombre total d'Options restantes | 134 417 |
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 134 417 |

Note 1: Les Options pourront être exercées par leur titulaire à compter de leur émission.

Note 2 : Chaque Option donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société

** Le Président du conseil devra conserver au nominatif au moins 10 % des actions issues de l'exercice des Options*

21.1.4.4. Actions gratuites

Se reporter au paragraphe 15.1 « Rémunérations des administrateurs et dirigeants », tableau 10 concernant l'historique des attributions d'actions gratuites, étant précisé que toutes les actions attribuées gratuitement seront des actions nouvelles.

21.1.4.5. Synthèse des instruments dilutifs au 1^{er} mars 2016

| | BSA (1) | BSPCE (2) | Options (3) | Actions Gratuites (4) | TOTAL |
|---|----------------|----------------|----------------|-----------------------------|------------------|
| Nombre total d'actions pouvant être souscrites | 175 000 | 617 909 | 289 167 | 565 000 | 1 647 076 |

Note 1, 2 et 3 : le prix d'exercice des différentes catégories de BSA, options et BSPCE est indiqué dans les notes figurant ci-dessus, sous les tableaux des paragraphes 21.1.4.1, 21.1.4.2 et 21.1.4.3.

Note 4 : les actions gratuites sont en cours d'acquisition.

21.1.5. Droits d'acquisition et/ou obligations attachés au capital émis mais non libéré et engagement d'augmentation du capital

Les délégations et autorisations financières dont bénéficie le Conseil d'administration sont synthétisées ci-dessous :

| Nature de la délégation et/ou de l'autorisation | Date de l'AG | Durée | Plafond initial (montant nominal) | Plafond commun | Utilisation (montant nominal) | Plafond résiduel (montant nominal) |
|--|--------------|---------|---|----------------|-------------------------------|---|
| Autorisation au Conseil d'administration en vue de l'achat par la Société de ses propres actions | 06/02/2015 | 18 mois | 10 % du capital social | | Cf § 21.1.3 | |
| Autorisation au Conseil d'administration de réduire le capital social par annulation d'actions acquises au titre de l'autorisation de rachat d'actions de la Société | 06/02/2015 | 18 mois | Dans la limite de 10 % du capital social par période de 24 mois | | Néant | 10 % du capital |
| Délégation au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission, sans droit préférentiel de souscription, d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions à émettre immédiatement ou à terme par la Société, par voie d'offre au public | 06/02/2015 | 26 mois | Augmentation de capital : 679.078,10 euros Titres de créances : 50.000.000 euros | (1) | (2) | Augmentation de capital : 468.712,30 euros Titres de créances : 50.000.000 euros |
| Délégation au Conseil d'administration à l'effet de procéder à l'émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions à émettre immédiatement ou à terme par la Société, sans droit préférentiel de souscription, par voie d'offre visée au II de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier | 06/02/2015 | 26 mois | Augmentation de capital : 679.078,10 euros Titres de créances : 50.000.000 euros 20% du capital social / an | (1) | | Augmentation de capital : 468.712,30 euros Titres de créances : 50.000.000 euros |

| Nature de la délégation et/ou de l'autorisation | Date de l'AG | Durée | Plafond initial (montant nominal) | Plafond commun | Utilisation (montant nominal) | Plafond résiduel (montant nominal) |
|--|--------------|---------|--|----------------|-------------------------------|---|
| Délégation au Conseil d'administration à l'effet de procéder à l'émission, sans droit préférentiel de souscription, d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, au profit de catégories de personnes (3) | 06/02/2015 | 18 mois | Augmentation de capital : 679.078,10 euros Titres de créances : 50.000.000 euros | (1) | | Augmentation de capital : 468.712,30 euros Titres de créances : 50.000.000 euros |
| Délégation au Conseil d'administration à l'effet de décider, sans droit préférentiel de souscription, l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions à émettre immédiatement ou à terme par la Société, en rémunération d'apports en nature portant sur des titres de capital ou des valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces, en dehors d'une offre publique d'échange | 06/02/2015 | 26 mois | Augmentation de capital :: 679.078,10 euros 10 % du capital à la date de l'opération Titres de créances : 50.000.000 euros | (1) | | Augmentation de capital : 468.712,30 euros Titres de créances : 50.000.000 euros |
| Délégation au Conseil d'administration à l'effet de procéder à l'émission, avec maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions à émettre immédiatement et/ou à terme par la Société | 06/02/2015 | 26 mois | Augmentation de capital : 679.078,10 euros Titres de créances : 50.000.000 euros | (1) | | Augmentation de capital : 468.712,30 euros Titres de créances : 50.000.000 euros |
| Délégation au Conseil d'administration à l'effet de décider l'augmentation du capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres | 06/02/2015 | 26 mois | Augmentation de capital : 100.000 euros | (1) | | Augmentation de capital : 100.000 euros |
| Autorisation au Conseil d'administration à l'effet de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société au profit des | 06/02/2015 | 38 mois | Augmentation de capital : 79.797,80 euros | (4) | (6) | Augmentation de capital : 38.176,95 € |

| Nature de la délégation et/ou de l'autorisation | Date de l'AG | Durée | Plafond initial (montant nominal) | Plafond commun | Utilisation (montant nominal) | Plafond résiduel (montant nominal) |
|--|--------------|---------|---|----------------|-------------------------------|--|
| mandataires sociaux et du personnel salarié de la Société et des sociétés liées | | | | | | |
| Autorisation au Conseil d'administration à l'effet d'attribuer gratuitement des actions au profit du personnel salarié et des mandataires sociaux de la Société et des sociétés liées | 28/09/2015 | 38 mois | Augmentation de capital : 57.737,80 euros Nombre maximum d'actions gratuites : 6,5 % du capital au jour de l'AG | (4) | (7) | Augmentation de capital : 29.487,80 € |
| Délégation au Conseil d'administration aux fins d'émettre à titre gratuit des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes (5) | 06/02/2015 | 18 mois | Augmentation de capital: 79.797,80 euros | (4) | | Augmentation de capital : 38.176,95 € |
| Délégation au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission de bons de souscription d'actions ordinaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes | 06/02/2015 | 18 mois | Augmentation de capital : 79.797,80 euros | (4) | (8) | Augmentation de capital : 38.176,95 € |

(1) : ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale des augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 679.078,10 euros. Le montant nominal global des émissions de valeurs mobilières représentatives de créances, le cas échéant, sur la Société donnant accès au capital de la Société ne pourra pour sa part, excéder 50.000.000 euros.

(2) : Le Conseil d'administration du 25 mars 2015 a décidé, dans le cadre de l'introduction en bourse, d'augmenter le capital social avec suppression du droit préférentiel de souscription par offre au public, à hauteur d'un montant nominal de 210.365,80 euros, portant ainsi le capital social de 679.078,10 euros à 889.443,90 euros, par émission de 4.207.316 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale de 0,05 euro, au prix de 12,70 euros (soit 0,05 euro de valeur nominale et 12,65 euros de prime d'émission).

(3) : La catégorie de personnes est la suivante :

- family office et business angels, sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger, investissant dans le secteur pharmaceutique ou biotechnologique ;

- sociétés ou laboratoires pharmaceutiques

(4) : Le montant global des augmentations de capital susceptible de résulter de l'exercice des BSPCE, BSA, options et/ou actions gratuites ne peut excéder un montant nominal de 79.797,80 euros, étant précisé que ce montant est un plafond commun.

(5) : Compte tenu des conditions d'éligibilité au régime des BSPCE, tenant notamment à la répartition du capital, la Société n'est plus éligible.

(6) : Agissant sur autorisation du conseil d'administration du 3 décembre 2015, le Directeur Général a décidé le 21 janvier 2016 l'attribution de 134.417 options de souscription d'actions. 1 option donnant le droit de souscrire une action, le montant nominal maximum de l'augmentation de capital serait de 6.720,85 euros

(7) : Le Conseil d'administration du 3 décembre 2015 a décidé l'attribution de 365.000 actions gratuites (nouvelles). Le montant nominal maximum de l'augmentation de capital susceptible de résulter de cette attribution s'élève à 18.250 euros

Le Conseil d'administration du 21 janvier 2016 a décidé l'attribution de 200.000 actions gratuites (nouvelles). Le montant nominal maximum de l'augmentation de capital susceptible de résulter de cette attribution s'élève à 10.000 euros

(8) : Agissant sur autorisation du conseil d'administration du 3 décembre 2015, le Directeur Général a décidé le 21 janvier 2016 l'attribution de 133.000 bons de souscription d'actions. 1 BSA donnant le droit de souscrire une action, le montant nominal maximum de l'augmentation de capital serait de 6.650 euros

21.1.6. Informations relatives au capital des sociétés du Groupe 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'option d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consentis par ces derniers portant sur des actions de la Société.

21.1.7. Evolution du capital social

21.1.7.1. Tableau d'évolution du capital social

| Date | Nature des opérations | Capital en € | Prime d'émission en € | Nombre d'actions créées | Nombre d'actions composant le capital | Valeur nominale en € | Capital social en € | Prix d'émission en € |
|-----------------|--|--------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| 20 mars 2012 | Augmentation de capital (exercice d'options) | 454,40 | 37 896,96 | 9 088 | 13 159 763 | 0,05 | 657 988,15 | 4,22 |
| 20 mars 2012 | Augmentation de capital (exercice d'options) | 50,00 | 7 610,00 | 1 000 | 13 160 763 | 0,05 | 658 038,15 | 7,66 |
| 20 mars 2012 | Augmentation de capital (exercice de BCE) | 51,25 | 7 800,25 | 1 025 | 13 161 788 | 0,05 | 658 089,40 | 7,66 |
| 16 janvier 2015 | Augmentation de capital (exercice de BCE) | 20 988,70 | NA | 419 774 | 13 581 562 | 0,05 | 679 078,10 | 0,05 |
| 25 mars 2015 | Augmentation de capital (IPO) | 210 365,80 | 53 222 547,40 | 4 207 316 | 17 788 878 | 0,05 | 889 443,90 | 12,7 |
| Décembre 2015 | Augmentation de capital (exercice de BCE) | 300,00 | 55 560,00 | 6 000 | 17 794 878 | 0,05 | 889 743,90 | 9,31 |
| | Capital social au 31 décembre 2015 | | | | 17 794 878 | 0,05 | 889 743,90 | |
| Janvier 2016 | Augmentation de capital (exercice de BCE) | 575,00 | 106 490,00 | 11 500 | 17 800 378 | 0,05 | 890 318,90 | 9,31 |
| 1er mars 2016 | Augmentation de capital (exercice de BCE) | 500,00 | 54 000,00 | 10 000 | 17 810 378 | 0,05 | 890 818,90 | 5,45 |
| 1er mars 2016 | Augmentation de capital (exercice de BCE) | 906,75 | 172 560,10 | 18 635 | 17 829 013 | 0,05 | 891 725,65 | 9,31 |
| 1er mars 2016 | Augmentation de capital (exercice de SO) | 500,00 | 41 700,00 | 10 000 | 17 839 013 | 0,05 | 892 225,65 | 4,22 |

Le tableau ci-dessus, retrace l'évolution du capital social entre le 20 mars 2012 et le 1^{er} mars 2016.

21.1.7.2. Modifications intervenues dans la répartition du capital au cours des trois derniers exercices

| Actionnaires | 31/12/2013 | 31/12/2014 | 31/12/2015 * | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | % Capital et Droits de vote | % Capital et Droits de vote | Nb actions et Droits de vote | % Capital et Droits de vote |
| Total top management | 4,59% | 4,59% | 1 029 646 | 5,79% |
| Jean-Louis Dasseux | 4,46% | 4,46% | 1 011 919 | 5,69% |
| Cyrille Tupin | 0,13% | 0,13% | 17 727 | 0,10% |
| Total actionnaires financiers | 91,34% | 91,34% | 12 021 959 | 67,56% |
| Sofinnova (FR) | 21,61% | 21,61% | 2 844 083 | 15,98% |
| HealthCap (Suède, Suisse) | 21,28% | 21,28% | 2 801 424 | 15,74% |
| Alta Partners (US) | 11,78% | 11,78% | 1 550 445 | 8,71% |
| BPI Participations (FR) | 10,84% | 10,84% | 1 426 534 | 8,02% |
| TVM Life Science Ventures | 9,81% | 9,81% | 1 290 308 | 7,25% |
| Caduceus Private Investments (US) | 4,43% | 4,43% | 582 630 | 3,27% |
| Wyss | 4,11% | 4,11% | 542 065 | 3,05% |
| EDF Ventures (US) | 3,28% | 3,28% | 432 499 | 2,43% |
| Autres investisseurs historiques (<2,5%) | 4,18% | 4,18% | 551 971 | 3,10% |
| Actionnaires ayant déclaré un franchissement de seuil | | | 1 352 054 | 7,60% |
| JP Morgan Asset Management | | | 896 375 | 5,04% |
| AXA Investment Managers | | | 455 679 | 2,56% |
| Autres Actionnaires | 4,07% | 4,07% | 3 372 556 | 18,95% |
| Actions autodétenues | | | 18 663 | 0,10% |
| TOTAL | 100,00% | 100,00% | 17 794 878 | 99,90% |

* Sur la base des informations portées à la connaissance de la Société notamment pour les actionnaires au porteur via les déclarations de franchissement de seuils (légaux et statutaires) et les engagements de lock-up post IPO.

Il est précisé que la Société a procédé en 2015 à une offre au public dans le cadre de son introduction en Bourse. Les actions de la Société sont admises aux négociations sur euronext Paris depuis le 30 mars 2015.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre actionnaire ne détenant, seul ou de concert, directement ou indirectement, plus de 5% du capital ou des droits de vote.

21.1.7.3. Franchissements de seuils légaux déclarés au cours de l'exercice 2015

Par courrier reçu le 16 décembre 2015, la société JP Morgan Asset Management (UK) Limited (25 Bank Street, Canary Wharf, Londres, E14 5JP, Royaume-Uni), agissant pour le compte de clients sous mandat, a déclaré avoir franchi en hausse, le 10 décembre 2015, les seuils de 5% du capital et des droits de vote de la Société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING, et détenir, pour le compte desdits clients, 896 375 actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING représentant autant de droits de vote, soit 5,04% du capital et des droits de vote de cette société. Ce franchissement de seuils résulte d'une acquisition d'actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING hors marché. (Avis AMF 215C2063)

21.1.7.4. Répartition du capital et des droits de vote à la date d'enregistrement du document de référence

A la connaissance de la Société, il n'y a pas eu de variation significative dans la répartition du capital de la Société à la date du dépôt du document de référence, par rapport à celle présentée ci-dessus au 31 décembre 2015.

21.2. Acte constitutif et statuts

21.2.1. Objet social (article 4 des statuts)

La Société a pour objet, tant en France qu'à l'étranger :

- la recherche et le développement de tous produits pharmaceutiques en vue de leur production et de leur commercialisation, après obtention, le cas échéant, de l'ensemble des autorisations nécessaires,
- la participation, par tous moyens, directement ou indirectement, à toutes opérations pouvant se rattacher à son objet par voie de création de société nouvelle, d'apport de souscription ou d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion ou autrement de création, d'acquisition, de location, de prise en location-gérance de tous fonds de commerce ou établissements,
- et, plus généralement toutes opérations commerciales, industrielles, financières, mobilières, immobilières se rattachant directement ou indirectement à l'objet social.

Et généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet social ou à tout objet similaire ou connexe.

21.2.2. Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction

21.2.2.1. Conseil d'administration

21.2.2.1.1. Nomination des membres du Conseil d'administration

Sous réserve des dérogations prévues par la loi, la Société est administrée par un Conseil d'administration composé de trois à dix-huit administrateurs, nommés par l'Assemblée Générale et pouvant être des personnes physiques ou morales.

Toute personne morale doit, lors de sa nomination, désigner une personne physique en qualité de représentant permanent. 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 nommés est de trois (3) années ; elle expire à l'issue de l'assemblée qui statue sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Les administrateurs sont rééligibles. Ils peuvent être révoqués à tout moment par l'assemblée générale des actionnaires, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'administration peut, entre deux Assemblées Générales, procéder à des nominations à titre provisoire. Ces nominations sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée Générale ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le Conseil n'en demeurent pas moins valables.

Nul ne peut être nommé administrateur si, ayant dépassé l'âge de 79 ans, sa nomination a pour effet de porter à plus du tiers des membres du Conseil le nombre d'administrateurs ayant dépassé cet âge. Le nombre d'administrateurs ayant dépassé l'âge de 79 ans ne saurait excéder le tiers, arrondi le cas échéant au chiffre immédiatement supérieur, des membres du Conseil. Lorsque cette limite est dépassée, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire à l'issue de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice au cours duquel elle a été dépassée.

21.2.2.1.2. Délibérations du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au minimum une fois par trimestre, sur convocation de son Président, au siège social ou tout autre lieu indiqué dans la convocation. La convocation est faite par tous moyens, cinq jours à l'avance ; la convocation peut aussi intervenir verbalement et sans délai :

- si tous les administrateurs en sont d'accord ; ou
- si le Conseil est réuni par le Président au cours d'une Assemblée.

Les administrateurs constituant au moins un tiers des membres du Conseil peuvent, en indiquant l'ordre du jour de la séance, demander au Président de convoquer le Conseil si celui-ci ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois. Lorsque les fonctions de Président et de Directeur Général sont dissociées, le Directeur Général peut également demander au Président de convoquer le Conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé. Le Président est lié par les demandes qui lui sont ainsi adressées.

Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents.

Tout administrateur peut donner, même par lettre, télégramme, télex ou télécopie, pouvoir à un autre administrateur de le représenter à une séance du Conseil, mais chaque administrateur ne peut représenter qu'un seul autre administrateur.

Sauf pour ce qui est du choix d'exercice de la direction générale, les décisions sont prises à la majorité des administrateurs présents ou représentés, chaque administrateur disposant d'une voix pour lui-même et d'une voix pour l'administrateur qu'il représente. La voix du Président n'est pas prépondérante en cas de partage des voix.

Sauf lorsque le Conseil est réuni pour procéder aux opérations visées aux articles L. 232-1 et L. 233-16, le règlement intérieur peut prévoir que sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective.

Il est tenu un registre de présence ; un procès-verbal est établi après chaque réunion du Conseil.

Les administrateurs ainsi que toute personne appelée à assister aux réunions du Conseil d'administration sont tenus à la discrétion à l'égard des informations présentant un caractère confidentiel et données comme telles par le Président du Conseil d'administration.

21.2.2.1.3. Rémunération des membres du Conseil d'administration

L'Assemblée Générale peut allouer aux administrateurs en rémunération de leur activité, à titre de jetons de présence, une somme fixe annuelle. Sa répartition entre les administrateurs est déterminée par le Conseil d'administration.

Il peut être alloué par le Conseil d'administration des rémunérations exceptionnelles pour les missions ou mandats confiés à des administrateurs. Dans ce cas, ces rémunérations sont soumises aux dispositions des articles L. 225-38 à L. 225-42 du Code de commerce.

21.2.2.1.4. Pouvoirs du Conseil d'administration

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 régit par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur reçoit toutes les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

21.2.2.1.5. Président du Conseil d'administration

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres un Président, qui doit être une personne physique. IL détermine la durée des fonctions, qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur, et peut le révoquer à tout moment. Le Conseil détermine la rémunération du Président.

Nul ne peut être nommé Président s'il a atteint l'âge de 79 ans. Si le Président atteint cet âge en cours de mandat, il est réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'administration au cours de laquelle il sera procédé à la désignation d'un nouveau Président dans les conditions prévues dans les statuts. Sous réserve de cette disposition, le Président est toujours rééligible.

Le Président du Conseil d'administration organise et dirige les travaux de celui-ci, 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 d'accomplir leur mission.

21.2.2.2. Direction générale

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 Conseil d'administration statuant à l'unanimité de tous ses membres choisit entre les deux modalités d'exercice de la direction générale.

Lorsque la direction générale de la Société est assumée par le président du Conseil d'administration, les dispositions ci-après relatives au directeur général lui sont applicables.

21.2.2.2.1. Directeur Général

Le Conseil d'administration, lorsqu'il procède à la nomination du Directeur Général, fixe la durée de son mandat, qui ne peut excéder celle du mandat du Président. Le Conseil d'administration détermine la rémunération du Directeur Général.

Nul ne peut être Directeur Général ou s'il a atteint l'âge de 79 ans. Lorsqu'un Directeur Général a atteint cette limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la plus prochaine réunion du Conseil d'administration au cours de laquelle, le cas échéant, un nouveau Directeur Général sera nommé.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'administration. Lorsque le Directeur Général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'administration, sa révocation peut donner lieu à dommages-intérêts, si elle est décidée sans juste motif.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi et les présents statuts attribuent expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

21.2.2.2.2. Directeurs Généraux délégués

Sur proposition du Directeur Général, le Conseil d'administration peut nommer un ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général, avec le titre de Directeur Général délégué. Le nombre de Directeurs Généraux délégués ne peut excéder cinq.

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. Les Directeurs Généraux délégués disposent, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

Les Directeurs Généraux délégués doivent être âgés de moins de 79 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Directeur Général délégué concerné sera réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'administration au cours de laquelle, le cas échéant, un nouveau Directeur Général délégué sera nommé.

Lorsque le Directeur Général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à nomination du nouveau Directeur Général.

21.2.2.3. Censeurs

L'assemblée générale peut désigner auprès de la Société, dans la limite maximale de deux, un ou plusieurs censeur(s), personne(s) physique(s), actionnaire(s) ou non, âgée(s) de 79 ans au plus au jour de sa (leur) nomination.

Les censeurs sont nommés pour une durée de trois (3) ans. Leur mission prend fin à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Les fonctions des censeurs sont gratuites. Les censeurs peuvent recevoir, en remboursement des frais qu'ils sont amenés à exposer dans l'exercice normal de leurs fonctions, des indemnités fixées par le Conseil d'administration. Si le Conseil délègue aux censeurs ou à l'un d'eux une mission particulière, il peut leur (lui) allouer, outre un budget pour sa réalisation, une indemnité en rapport avec l'importance de la mission confiée.

Les censeurs sont convoqués à toutes les séances du Conseil d'administration et à toutes les assemblées d'actionnaires et prennent part aux délibérations avec voix consultative. Les censeurs exercent, auprès de la Société, une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Ils ne peuvent toutefois, en aucun cas, s'immiscer dans la gestion de la Société, ni généralement se substituer aux organes légaux de celle-ci.

Ils sont tenus aux mêmes obligations de confidentialité et de discrétion que les membres du Conseil d'administration.

21.2.2.4. Comités

Le Conseil d'administration peut décider la création d'un ou plusieurs comités chargés d'étudier les questions que le Conseil d'administration renvoie à leur examen. Le Conseil d'administration fixe la composition et les attributions des comités qui exercent leurs activités sous sa responsabilité.

21.2.3. Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

21.2.3.1. Formes des titres

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix de l'actionnaire, sous réserve de certaines dispositions légales relatives à la forme des actions détenues par certaines personnes.

Les actions donnent lieu à une inscription en comptes individuels ouverts par la Société ou tout intermédiaire habilité, au nom de chaque actionnaire et tenus dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions légales et réglementaires.

Lorsque le propriétaire des titres n'a pas son domicile sur le territoire français, au sens de l'article 102 du Code civil, tout intermédiaire peut être inscrit pour le compte de ce propriétaire. Cette inscription peut être faite sous la forme d'un compte collectif ou en plusieurs comptes individuels correspondant chacun à un propriétaire.

L'intermédiaire inscrit est tenu, au moment de l'ouverture de son compte auprès soit de la Société émettrice, soit de l'intermédiaire financier habilité teneur de compte, de déclarer sa qualité d'intermédiaire détenant des titres pour le compte d'autrui.

La Société pourra demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, au dépositaire central.

21.2.3.2. Droits de vote

Chaque action donne droit au vote et à la représentation dans les Assemblées Générales dans les conditions légales et statutaires. Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Chaque action de capital ou de jouissance donne droit à une voix.

21.2.3.3. Droits aux dividendes et profits

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

21.2.3.4. Droits préférentiels de souscription

Les actionnaires ont, proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital.

21.2.3.5. Limitation des droits de vote

Néant.

21.2.3.6. Titres au porteur indetifiables

La Société pourra à tout moment faire usage des dispositions prévues par la loi, et notamment de l'article L. 228-2 du Code de commerce, en matière d'identification des détenteurs de titres au porteur et, à cette fin, peut demander à tout moment au dépositaire central, contre rémunération à sa charge, les renseignements visés à l'article L. 228-2 du Code de commerce, dont le nom ou la dénomination, la nationalité, l'année de naissance ou l'année de constitution, l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote aux 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.

21.2.3.7. Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer au paragraphe 21.1.3 « Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société ou pour son compte » du présent document de référence.

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 l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

21.2.5. Assemblées générales d'actionnaires

21.2.5.1. Règles communes à toutes les assemblées générales

21.2.5.1.1. Convocations

Les Assemblées sont convoquées par le Conseil d'administration. Elles peuvent être également convoquées par le ou les Commissaires aux comptes, par un mandataire en justice ou par les actionnaires majoritaires en capital ou en droits de vote dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi.

Pendant la période de liquidation, les Assemblées sont convoquées par le ou les liquidateurs.

Les dispositions qui précèdent sont applicables aux assemblées spéciales. Les actionnaires agissant en désignation d'un mandataire de justice doivent réunir au moins un vingtième des actions de la catégorie intéressée.

Les Assemblées sont réunies au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans l'avis de convocation.

La convocation est effectuée par un avis inséré dans un journal d'annonces légales du département du siège social et au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires. Les actionnaires titulaires d'actions nominatives depuis un mois au moins à la date de l'insertion des avis de convocation sont en outre convoqués à toutes les Assemblées d'actionnaires par lettre ordinaire ou, sur leur demande et à leurs frais, par lettre recommandée ou par tout autre moyen autorisé par la Loi.

L'Assemblée ne peut être tenue moins de 15 jours après l'insertion des avis de convocation ou l'envoi de la lettre aux actionnaires nominatifs.

Lorsqu'une Assemblée n'a pu régulièrement délibérer, faute de réunir le quorum requis, la deuxième Assemblée et, le cas échéant, la deuxième Assemblée prorogée sont convoquées dans les mêmes formes que la première et l'avis de convocation rappelle la date de la première et reproduit son ordre du jour.

21.2.5.1.2. Ordre du jour

L'ordre du jour des Assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Un ou plusieurs actionnaires représentant au moins la quotité du capital social fixée par la Loi et agissant dans les conditions et délais légaux, ont la faculté de requérir, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, l'inscription à l'ordre du jour de l'Assemblée de points ou de projets de résolutions.

L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour, lequel ne peut être modifié sur deuxième convocation. Elle peut, toutefois, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs membres du Conseil d'administration et procéder à leur remplacement.

21.2.5.1.3. Participation des actionnaires aux Assemblées

Tout actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'Assemblée Générale, peut :

- (i) se faire représenter en donnant procuration à toute personnes physique ou morale de son choix, dans les conditions prévues par la loi ou les règlements, ou
- (ii) adresser une procuration à la Société sans indication du mandat, dans les conditions prévues par la loi ou les règlements, ou
- (iii) en votant par correspondance au moyen d'un formulaire dont il peut obtenir l'envoi dans les conditions indiquées par l'avis de convocation à l'Assemblée..

La participation aux assemblées générales, sous quelque forme que ce soit, est subordonnée à un enregistrement ou à une inscription des actions dans les conditions et délais prévus par la réglementation en vigueur

Le formulaire de vote par correspondance, dûment complété, doit parvenir à la Société 3 jours au moins avant la date de l'Assemblée, faute de quoi il n'en sera pas tenu compte.

L'actionnaire ayant voté par correspondance n'aura plus la possibilité de participer directement à l'assemblée ou de s'y faire représenter.

En cas de retour de la formule de procuration et du formulaire de vote par correspondance, la formule de procuration est prise en considération, sous réserve des votes exprimés dans le formulaire de vote par correspondance.

Un actionnaire n'ayant pas son domicile sur le territoire français, au sens de l'article 102 du Code civil, peut se faire représenter aux Assemblées Générales par un intermédiaire inscrit dans les conditions prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Cet actionnaire est alors réputé présent à cette assemblée pour le calcul du quorum et de la majorité.

Tout actionnaire pourra également, si le Conseil d'administration le décide lors de la convocation de l'assemblée, participer et voter aux assemblées par visioconférence ou par tous moyens de télécommunication permettant son identification et sa participation effective à l'assemblée, dans les conditions et suivant les modalités prévues par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Il sera ainsi représenté pour le calcul du quorum et de la majorité des actionnaires.

21.2.5.1.4. Feuille de présence

A chaque Assemblée est tenue une feuille de présence contenant les indications prescrites par la Loi.

Cette feuille de présence, dûment émargée par les actionnaires présents et les mandataires et les actionnaires participant par visioconférence ou par un autre moyen de télécommunication conforme aux exigences légales et réglementaires et à laquelle sont annexés les pouvoirs donnés à chaque mandataire, et le cas échéant les formulaires de vote par correspondance, est certifiée exacte par le bureau de l'Assemblée.

Les Assemblées sont présidées par le Président du Conseil d'administration. A défaut, l'Assemblée élit elle-même son Président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux actionnaires, présents et acceptants, représentant, tant par eux-mêmes que comme mandataires, le plus grand nombre de voix.

Le bureau ainsi composé désigne un Secrétaire qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

21.2.5.1.5. Quorum

Dans les Assemblées Générales Ordinaires et Extraordinaires, le quorum est calculé sur l'ensemble des actions composant le capital social et, dans les Assemblées Spéciales, sur l'ensemble des actions de la catégorie intéressée, le tout, déduction faite des actions privées du droit de vote en vertu des dispositions de la Loi.

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Chaque action de capital ou de jouissance donne droit à une voix. Par dérogation au dernier alinéa de l'article L. 225-123 du Code de commerce, les statuts n'attribuent pas de droit de vote double aux actions de la Société.

En cas de vote par correspondance, il n'est tenu compte pour le calcul du quorum, que des formulaires complétés et reçus par la Société trois jours au moins avant la réunion de l'Assemblée. Toutefois, les formulaires électroniques de vote à distance peuvent être reçus par la Société jusqu'à la veille de la réunion de l'Assemblée générale, au plus tard à 15 heures, heure de Paris.

Les formulaires ne donnant aucun sens de vote ou exprimant une abstention sont considérés comme des votes négatifs.

21.2.5.1.6. Procès-verbaux

Les délibérations des Assemblées sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial tenu au siège social et signés par les membres composant le bureau.

Les copies ou extraits des procès-verbaux des délibérations, sont certifiés, soit par le Président du Conseil d'administration, soit par le Directeur Général s'il est administrateur, soit par le Secrétaire de l'Assemblée. En cas de dissolution, ils sont valablement certifiés par le ou les liquidateurs.

21.2.5.2. Dispositions particulières aux assemblées générales ordinaires

L'Assemblée Générale Ordinaire peut prendre toutes les décisions, autres que celles ayant pour effet de modifier directement ou indirectement les Statuts ou que celles visées aux articles 27 et 28 ci-dessous.

Elle est réunie au moins une fois par an, dans les six mois de la clôture de chaque exercice social, pour statuer sur les comptes de cet exercice, sous réserve de la prolongation de ce délai par ordonnance du Président du Tribunal de Commerce statuant sur requête du Conseil d'administration.

Elle est réunie extraordinairement, toutes les fois qu'il apparaît utile pour l'intérêt de la Société.

L'Assemblée Générale Ordinaire ne délibère valablement sur première convocation que si les actionnaires présents, représentés ou votant par correspondance, possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Sur deuxième convocation, aucun quorum n'est requis dès l'instant où l'ordre du jour originaire n'a pas été modifié.

L'Assemblée Générale Ordinaire statue à la majorité des voix dont disposent les actionnaires présents, représentés ou votant par correspondance.

21.2.5.3. Dispositions particulières aux assemblées générales extraordinaires

L'Assemblée Générale Extraordinaire est seule habilitée à modifier les Statuts dans toutes leurs dispositions et décider notamment la transformation de la Société en société d'une autre forme. Elle ne peut toutefois augmenter les engagements des actionnaires, sous réserve des opérations résultant d'un regroupement d'actions régulièrement effectué.

L'Assemblée Générale Extraordinaire ne délibère valablement que si les actionnaires présents, représentés ou votant par correspondance possèdent au moins, sur première convocation, le quart des actions ayant le droit de vote et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions ayant le droit de vote. A défaut de ce dernier quorum, la deuxième Assemblée peut être prorogée à une date postérieure de deux mois au plus à celle à laquelle elle avait été convoquée.

Elle statue à la majorité des deux tiers des voix dont disposent les actionnaires présents, représentés ou votant par correspondance ou participant à l'Assemblée par visioconférence ou par un autre moyen de télécommunication conformément aux dispositions légales et réglementaires.

Par dérogation légale aux dispositions qui précèdent, l'Assemblée Générale qui décide une augmentation de capital par voie d'incorporation de réserves, bénéfiques ou primes d'émission, peut statuer aux conditions de quorum et de majorité d'une Assemblée Générale Ordinaire.

En outre, lorsque l'Assemblée Générale Extraordinaire est appelée à délibérer sur l'approbation d'un apport en nature ou l'octroi d'un avantage particulier, les actions de l'apporteur ou du bénéficiaire ne sont pas prises en compte pour le calcul de la majorité. L'apporteur ou le bénéficiaire n'a voix délibérative, ni pour lui-même, ni comme mandataire.

21.2.6. Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositif permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

21.2.7. Franchissements de seuils statutaires

Sans préjudice des obligations d'information en cas de franchissement des seuils légaux prévus par les articles L.233-7 et suivants du Code de commerce, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, venant à posséder directement ou indirectement, un nombre d'actions représentant une fraction au moins égale à 2,5 % du capital de la Société ou des droits de vote, est tenue d'informer la Société, par lettre recommandée avec avis de réception, du nombre total des actions ou des droits de vote qu'elle détient dans un délai de 4 jours de Bourse à compter de la date d'acquisition.

Cette déclaration doit être faite, dans les mêmes conditions, chaque fois qu'un seuil entier de 2,5 % est franchi à la hausse jusqu'à 50 % inclus du nombre total des actions de la Société ou des droits de vote.

La déclaration mentionnée ci-dessus doit également être faite lorsque la participation au capital devient inférieure aux seuils prévus visés ci-dessus.

En cas de non-respect de cette obligation d'information, les actions excédant la fraction de 2,5 % qui auraient dû être déclarées sont privées du droit de vote, à la demande, consignée dans le procès-verbal de l'Assemblée Générale, d'un ou plusieurs actionnaires détenant une fraction du capital de la Société ou des droits de vote au moins égale à la fraction précitée de 2,5 % dudit capital ou des droits de vote, pour toute Assemblée d'actionnaires qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la notification.

21.2.8. Conditions particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant la modification de son capital et qui seraient plus strictes que les dispositions prévues par la loi.

22.CONTRATS IMPORTANTS

A l'exception des contrats décrits ci-dessous, la Société n'a conclu que des contrats relatifs au cours normal de ses affaires.

22.1. Catalent Pharma Solutions, LLC – Accord de développement et de fabrication GPEX en date du 20 octobre 2008

Le 20 octobre 2008, la Société a conclu un accord de développement et de fabrication avec Catalent Pharma Solutions, LLC (Catalent).

Cet accord a été intégralement exécuté à ce jour.

Catalent détenait certaines technologies de développement de lignées cellulaires et d'expression génique pour l'expression de protéines (Technologie GPEX). Par cet accord, Catalent, grâce à sa technologie GPEX, devait concevoir une lignée cellulaire (« Lignée Cellulaire ») exprimant l'apolipoprotéine A-I (apoA-I). Aux termes de l'accord, Catalent était tenue de réaliser des services pour la Société en vertu de Cahiers des charges (SOWs). Chaque Cahier des charges décrivait les services devant être fournis ou les produits devant être fabriqués par Catalent, les produits devant être fournis par chaque partie ainsi que les coûts afférents à ces services et fabrications. Tous les lots de produits fabriqués par Catalent étaient considérés comme des lots de développement jusqu'à ce que les méthodes de fabrication, d'essai et de stockage aient été validées ou déclarées adéquates.

Chaque partie conservait tous les droits de propriété intellectuelle et les informations confidentielles qu'elle fournit aux termes de cet accord. La Société détient tous les droits de propriété intellectuelle portant sur ses inventions (Améliorations du Client), sous réserve de l'octroi par la Société à Catalent d'une licence non-exclusive, gratuite, mondiale et perpétuelle portant sur les Améliorations du Client pour tous les usages, à l'exception de ceux portant sur les produits de Cerenis. Catalent détient la propriété de toutes les inventions objet de la propriété intellectuelle de Catalent (Améliorations de Catalent), autres que les Améliorations du Client portant directement sur les produits. Catalent accorde à la Société une licence non-exclusive, exempte de redevances, mondiale et perpétuelle portant sur les Améliorations de Catalent pour les usages se rapportant aux produits de Cerenis.

Pendant toute la durée de l'accord, et au cours d'une période de dix-huit (18) mois suivant son expiration ou résiliation par la Société, Catalent accorde à la Société une licence de recherche, moyennant le versement d'une redevance annuelle, portant sur une banque de recherche de cellules souches en lien avec la production d'une lignée cellulaire destinée uniquement à des usages non-cGMP par la Société et ses sociétés affiliées. Catalent accorde à la Société une licence non-exclusive, mondiale, exempte de redevance, portant sur toutes les inventions de procédés détenues par Catalent, et nécessaires afin que la Société développe, mène des essais cliniques, formule, fabrique, teste, puis sollicite l'approbation de l'autorité réglementaire pour la vente de tout produit médical incorporant un produit d'expression. L'accord requiert de Catalent que celle-ci vende les Lignée Cellulaire GPEX (telles que définies au 22.2 ci-dessous) à la Société, dans le cadre de l'accord de lignée cellulaire visé au 22.2 ci-dessous, pendant sa durée et une (1) année après son expiration ou sa résiliation.

La durée de l'accord était initialement de trois (3) ans, reconductibles automatiquement pour des périodes successives d'un (1) an, à moins qu'une partie ne notifie à l'autre, par écrit, son intention de résilier l'accord, et ce dans un délai de quatre-vingt-dix (90) jours avant la fin de la période en cours. Chacune des parties peut mettre un terme à cet accord en cas de manquement important à une

obligation de l'accord, auquel il n'aurait pas été remédié, dès lors qu'après l'avoir mise en demeure d'y remédier, la partie concernée serait restée défaillante.

A ce jour, toutes les activités prévues par cet accord ont été réalisées. Catalent a produit une nouvelle souche de cellules CHO exprimant apoA-I, qui remplit les exigences fixées par Cerenis en termes de stabilité, de quantité d'expression d'apoA-I et de sécrétion.

22.2. Catalent Pharma Solutions, LLC – Accord de vente de lignée cellulaire dérivées GPEX en date du 24 mars 2010

Le 24 mars 2010, la Société a conclu un accord de vente de lignée cellulaire avec Catalent pour la vente d'une lignée cellulaire GPEX (« Lignée Cellulaire GPEX ») en lien avec l'accord de développement et de fabrication conclu avec Catalent. Catalent a vendu la Lignée Cellulaire GPEX à la Société moyennant redevance, en prévoyant un usage de la Lignée Cellulaire GPEX uniquement pour le développement, la fabrication, la conduite d'essais et la sollicitation des autorisations réglementaires pour la mise sur le marché et l'exploitation commerciale d'un produit contenant un peptide, un polypeptide ou une protéine codée par un gène spécifique, et exprimée dans la Lignée Cellulaire GPEX. Catalent a accompagné la vente à la Société d'un transfert de technologie. La Société n'a pas le droit, seule, de fabriquer ou d'utiliser la Technologie GPEX ou de modifier, ou encore d'obtenir des segments de la Lignée Cellulaire GPEX pour le développement de produits autres que le produit concerné.

La Lignée Cellulaire GPEX entre dans la fabrication du CER-001, principal produit de la Société.

Aux termes de l'accord, la Société a le droit de vendre ou de transférer ses droits portant sur la Lignée Cellulaire GPEX à tout tiers, à la condition qu'elle notifie Catalent et qu'elle obtienne son accord dans le cas où ledit tiers ne remplirait pas certains critères définis dans l'accord et à la condition que ledit tiers s'engage par écrit à respecter l'ensemble des restrictions et à assumer les obligations de la Société.

Tant que la Société respecte ses obligations et que Catalent atteint un certain seuil de bénéfices annuel à compter du lancement du produit concerné, Catalent est tenue de ne pas fournir la Lignée Cellulaire GPEX à un tiers, de ne pas fabriquer de produit destiné à un usage en lien avec la Technologie GPEX. En outre, elle ne peut autoriser un tiers à utiliser la Technologie GPEX afin de développer, de fabriquer ou de fournir ledit produit.

Aux termes de l'accord, la Société verse à Catalent des paiements d'étape suivant la réalisation de certains objectifs, ainsi que des frais de maintenance annuels et des commissions calculées sur les ventes nettes.

L'accord est en vigueur jusqu'à sa résiliation. La Société a le droit de mettre fin à l'accord, moyennant un préavis préalable écrit de soixante (60) jours. Chacune des parties a le droit de mettre fin à l'accord en cas de manquement important à une obligation de l'accord, auquel il ne serait pas remédié, dès lors qu'après l'avoir mise en demeure d'y remédier, la partie concernée serait restée défaillante. A la suite de la résiliation de l'accord, les droits de la Société sur la lignée cellulaire GPEX prennent fin automatiquement, la propriété étant rétrocédée directement à Catalent ; la Société étant tenue de détruire toute la lignée cellulaire GPEX en sa possession.

22.3. ImaSight Corp. Accord d'achat d'actifs en date du 18 septembre 2009

Le 18 septembre 2009, la Société et ImaSight Corp. (ImaSight) ont conclu un accord de cession d'actifs relatif à la vente par ImaSight de ses droits et intérêts sur le brevet CRD5 détenu par Liponex, ainsi que sur le brevet du Ottawa Heart Instituted Research Corporation (OHIRC) également détenu par Liponex, et tous les documents se rapportant aux droits sur le brevet de Liponex.

L'acquisition des licences sur ces brevets faisait partie de la stratégie de Cerenis, visant à sécuriser un périmètre autour de ses droits de propriété intellectuelle sur les complexes lipoprotéiques et leur utilisation potentielle.

Dans le cadre de cette vente, ImaSight a accepté de concéder une sous-licence exclusive à la Société sur ses droits aux termes de l'accord OHIRC. Cette sous-licence a été attribuée en vertu d'un accord de sous licence séparé (voir ci-dessous).

En contrepartie de la vente d'actifs prévue au terme de cet accord, la Société a versé un paiement initial à ImaSight et versera des redevances sur les ventes nettes futures.

La Société a accepté de garantir ImaSight contre les réclamations des tiers dérivant de l'usage des droits de brevet Liponex, ou résultant de toute violation de garantie, engagement, déclaration ou accord conclu par la Société, ou en cas de négligence ou de faute délibérée de la Société. ImaSight garantit la Société en cas de réclamations par des tiers résultant de la violation de toute garantie, engagement, déclaration, accord conclu par ImaSight, et contre toute limitation de responsabilité, développement, manipulation, ou usage de tout produit par ImaSight, ses filiales ou sous-licenciés, ou encore contre toute négligence ou faute délibérée de la part d'ImaSight. L'obligation d'indemniser à la charge d'ImaSight est limitée au plus important soit de la somme payée par la Société aux termes de l'accord soit du montant de l'assurance souscrite par ImaSight pour couvrir une telle obligation.

22.4. ImaSight Corp. – Accord de sous-licence exclusive en date du 22 février 2010

En lien avec l'accord d'achat d'actifs à la date du 18 septembre 2009 décrit au 22.3 ci-dessus, la Société et ImaSight ont conclu un accord de sous-licence exclusif le 22 février 2010 dans le cadre de l'accord OHIRC.

Aux termes de la sous-licence, ImaSight concède à la Société une sous-licence exclusive et l'autorise à concéder d'autres sous-licences portant sur les brevets et la technologie objet de la licence afin d'exploiter ladite technologie, de manière à (a) fabriquer, faire fabriquer, utiliser, vendre, offrir à la vente et importer des produits ou procédés qui entrent dans le champ d'application des brevets objets de la licence, en incluant tous les produits sous licence et (b) réaliser des améliorations relatives à la technologie et aux brevets sous licence.

Bien que n'entrant pas dans la fabrication des produits de la Société, la conclusion des licences sur ces droits de brevet faisait partie de la stratégie de Cerenis, visant à sécuriser un périmètre autour de ses droits de propriété intellectuelle sur les complexes lipoprotéiques et leur utilisation potentielle.

La Société verse à ImaSight une redevance sur les ventes nettes dont le montant est plafonné. Au-delà de ce plafond, la licence devient automatiquement une licence irrévocable et exempte de redevance.

La Société a le droit exclusif, et non l'obligation, de déposer maintenir, abandonner, défendre et faire respecter tous les brevets objet de la Licence, à ses frais.

L'accord prend fin lorsqu'il n'y a plus aucune revendication valide pour aucun des Brevets Objet de la Licence. La Société a le droit de mettre fin à l'accord dans son intégralité sous couvert d'une notification préalable de trente (30) jours. Chacune des parties peut mettre un terme à cet accord en cas de manquement important à une obligation de l'accord, auquel il ne serait pas remédié, dès lors qu'après avoir mis en demeure la partie défaillante d'y remédier, cette dernière serait restée défaillante. Après la résiliation de l'accord de licence d'ImaSight avec OHIRC, cet accord de sous-licence est transféré automatiquement à OHIRC selon les conditions prévues au terme dudit accord.

22.5. Nippon Chemiphar Co., Ltd.– Accord de licence en date du 21 juillet 2005

Le 21 juillet 2005, la Société a conclu un accord de licence avec Nippon Chemiphar Co., Ltd. (Chemiphar) par lequel elle a obtenu une licence exclusive sur certains brevets visant des composés chimiques en lien avec le peroxisome, les agonistes récepteurs activés par la prolifération, les antagonistes et ligands.

La conclusion de ces licences faisait partie de la stratégie de Cerenis visant à renforcer ses droits de propriété intellectuelle portant sur les molécules régulant le métabolisme lipidique, dans le cadre notamment de la fabrication du CER-002.

Chemiphar a accordé une licence exclusive, comprenant le droit de concéder des sous-licences, dans l'ensemble des pays du monde, mise à part l'Asie, incluant le droit pour la Société (a) d'analyser, faire analyser, mener des recherches, faire mener des recherches, développer et faire développer les composés chimiques, les composés sélectionnés et les composés du programme, mais aussi (b) mener des recherches ou faire mener des recherches, développer, faire développer, fabriquer ou faire fabriquer, utiliser ou, faire utiliser, importer ou faire importer, commercialiser ou, faire commercialiser, offrir à la vente, vendre et faire vendre des produits. Chemiphar s'engage à ne pas poursuivre en justice la Société, ses sociétés affiliées, ses sous-traitants et sous licenciés pour tout type de violation ou de détournement en rapport avec la licence accordée. Chemiphar n'a pas l'autorisation de vendre les composés sélectionnés et les composés du programme hors de l'Asie pendant la durée de l'accord et au cours des deux (2) années qui suivent.

La Société accorde en retour à Chemiphar une licence limitée et non exclusive relative à la propriété intellectuelle du programme, uniquement à des fins d'activités de fabrication par Chemiphar visant à fournir la Société dans le cadre de cet accord. De plus, la Société accorde à Chemiphar une licence exclusive (même relativement à la Société) et exempte de redevance, portant le droit de concéder des sous-licences relatives à la propriété intellectuelle du programme et ayant pour objet de mener des recherches ou, faire mener des recherches, développer, ou faire développer, fabriquer, ou faire fabriquer, utiliser ou, faire utiliser, importer, ou faire importer, commercialiser, ou faire commercialiser, offrir à la vente, vendre, et faire vendre des produits dans tous les pays d'Asie.

Des étapes de développement pour la Société sont établies dans l'accord. Chemiphar détient l'option de fournir un principe actif pour des usages non cliniques, des études de développement précliniques et de développement cliniques. En cas d'exercice de son option par Chemiphar, Chemiphar est tenue de fournir le principe actif à la Société pour de tels usages. Les parties s'accordent afin de conclure un accord d'approvisionnement sur une période d'un an avant la première vente commerciale anticipée d'un produit.

La Société verse à Chemiphar des paiements d'étape et des redevances sur les ventes nettes (sujettes à des réductions pour les licences de tiers).

L'accord expire pays par pays, et produit par produit, au plus tard de soit (a) l'expiration de la dernière revendication valide dans un pays donné pour un produit donné soit (b) le dixième (10ème) anniversaire de la première vente commerciale d'un produit dans un pays donné. L'accord est résiliable par la Société produit par produit, pays par pays, sur notification adressée à Chemiphar par la Société d'une justification raisonnablement fondée sur le plan scientifique, médical, ou réglementaire, ou pour des raisons de liberté d'opérer, de faisabilité commerciale ou d'autres facteurs commerciaux, et à la condition que la Société notifie et fournisse par écrit la preuve de tels éléments. Chacune des parties peut mettre un terme à cet accord en cas de manquement important à une obligation de l'accord, auquel il ne serait pas remédié, dès lors qu'après avoir mis en demeure la partie en cause d'y remédier, cette dernière serait restée défailante. En cas de résiliation, les sous-licenciés de la Société ont un droit de substitution dans le cadre de cette licence.

22.6. Nippon Chemiphar Co., Ltd. – Accord sur les clauses majeures en date du 10 octobre 2007 & Accord de rétrocession en date du 7 décembre 2007

Le 10 octobre 2007, la Société et Chemiphar ont conclu un accord établissant les clauses principales de l'accord de rétrocession. Le 7 décembre 2007, la Société et Chemiphar ont conclu un accord de rétrocession par lequel la Société a rétrocédé à Chemiphar ses droits de propriété intellectuelle, sur lesquels une licence avait été attribuée exclusivement à la Société dans le domaine des produits ophtalmiques topiques pour êtres humains, et afin que Chemiphar accorde une licence exclusive, mondiale, à Senju Pharmaceutical Co., Ltd. En contrepartie de l'attribution d'une telle licence, la Société a renoncé aux droits en question, et a obtenu 45% du revenu reçu par Chemiphar dans le cadre de l'attribution de la licence à Senju.

22.7. CordenPharma

La Société a conclu un accord avec CordenPharma aux termes duquel CordenPharma a fabriqué de la sphingomyéline synthétique et a développé un procédé de synthèse. Tous les droits de propriété intellectuelle y afférents appartiennent à Cerenis.

22.8. Novasep Process SAS - Accord de collaboration en date du 10 juin 2010

Le 10 juin 2010, la Société a conclu un accord de collaboration avec Novasep Process SAS (Novasep). La Société détient tous les droits de propriété intellectuelle sur le produit CER-001. A ce titre, elle a développé un procédé de fabrication de lots de CER-001, dans lesquels des tiers interviennent pour mener la culture cellulaire pour la protéine CER-001, la fabrication de complexes lipidiques et les activités de purification et de formulation pour le compte de la Société. L'accord de collaboration avec Novasep est conclu dans le but de développer un processus de production innovant du produit CER-001 avec une fermentation de l'apoA-I presque continue et un processus de purification redéfinie, afin que le rendement et la productivité du CER-001 soit sensiblement améliorés pour le commercialiser pour certaines indications thérapeutiques spécifiques.

Aux termes de l'accord, la Société fournit à Novasep, gratuitement, le matériel nécessaire à l'exécution du plan de développement agréé, et notamment une lignée cellulaire appropriée pour la production de l'apoA-I entrant dans la composition du produit CER-001. Ce matériel reste la propriété exclusive de Cerenis. En outre, la Société transfère à Novasep, sans coût supplémentaire, le processus initial et les spécifications du procédé de fabrication (protocoles, méthodes, procédures) ainsi qu'une aide raisonnable et nécessaire afin de mener les activités de développement qui lui sont assignées en conformité avec le plan.

Novasep, en conformité avec les quantités et les délais énoncés par le plan de développement, fabrique et fournit à la Société les produits pour le développement clinique, conformément aux spécifications de fabrications et de produits, et répondant aux standards de qualité définis par les parties. La Société, en cas de succès du projet de maladie orpheline s'engage à acheter une certaine quantité du produit CER-001 auprès de Novasep. Concernant l'indication post-SCA, en cas de succès du projet, la Société accorde à Novasep le droit de refuser de fabriquer le produit. Si Novasep refuse, la Société devra s'acquitter d'une certaine somme en compensation des efforts de Novasep, des licences accordées et de la perte des relations commerciales entre les parties. Néanmoins, à titre d'alternative, la Société pourra acheter une certaine quantité de matériel à Novasep à des prix et conditions qui ne pourraient être moins favorables que ceux proposés aux autres clients. Si la Société trouve des fournisseurs qui veulent fabriquer le produit avec la même qualité pour un prix inférieur à 10%, elle pourra librement contracter avec eux sans payer d'indemnité à Novasep. Dans cette hypothèse toutefois Novasep aura en priorité le droit de faire une nouvelle proposition de prix.

Chaque partie conserve ses droits de propriété intellectuelle indépendants du projet. Novasep concède à la Société une licence exclusive, mondiale, perpétuelle, exempte de redevance, sur ses droits de propriété intellectuelle nécessaires pour la recherche et développement et la fabrication du produit CER-001, conférant le droit d'accorder des sous-licences mais limité au droit de fabriquer ou faire fabriquer le produit CER-001 ou apoA-I. Tous les droits développés dans le cadre de la collaboration entre les parties seront détenus conjointement par la Société et Novasep. La Société aura la propriété exclusive des droits relatifs au produit CER-001, et notamment le droit exclusif de concéder des sous-licences et Novasep, la propriété exclusive des autres droits. Enfin, la Société garde la propriété exclusive des droits qu'elle développe seule. De plus, tout accord conclu par Novasep avec une tierce partie dans le cadre du projet, doit accorder à Novasep une licence libre d'utilisation, perpétuelle avec le droit de sous-licencier, afin que Novasep puisse accorder à la Société un transfert de technologie sans violer l'accord conclu avec le tiers.

L'accord inclut un engagement pour Novasep de ne pas intenter d'action contre la Société, ses sociétés affiliées, sous-licenciés ou sous-traitants pour toute atteinte aux droits de la Société en rapport avec le développement du produit CER-001. La Société s'engage à ne pas poursuivre Novasep pour contrefaçon de ses droits de propriété intellectuelle, hors ceux relatifs au produit CER-001. Pendant la durée de l'accord, et pour les dix (10) années suivantes, les parties s'engagent à respecter la confidentialité des informations et la protection des secrets d'affaires.

Novasep garantit la Société, ses sociétés affiliées, salariés, dirigeants et mandataires sociaux contre les réclamations des tiers dérivant (a) de toute violation de garantie, engagement, déclaration de Novasep dans le cadre de l'exécution de l'accord ou du plan de développement (b) le défaut de conformité des produits aux exigences techniques et de qualités prévues au contrat, (c) et toute violation des réglementations par la Société dans le cadre de l'exécution de l'accord, et (d) en cas de négligence ou de faute délibérée de Novasep. Cette garantie ne s'applique pas en cas de défaut de la Société à une obligation de nature à engager sa garantie envers Novasep.

La Société a accepté de garantir Novasep, ses sociétés affiliées, salariés, dirigeants et mandataires sociaux contre les réclamations des tiers dérivant de toute violation de garantie, engagement, déclaration ou accord conclu par la Société, ou en cas de négligence ou de faute délibérée de la Société dans le cadre de l'exécution de l'accord ou du plan de développement, et toute violation des

règlementations par la Société dans le cadre de l'exécution de l'accord. Cette garantie ne s'applique pas en cas de défaut de Novasep à une obligation de nature à engager sa garantie envers la Société.

L'accord prend fin une fois que la Société a rempli son engagement d'acheter une certaine quantité d'apoA-I auprès de Novasep. En outre, chaque partie a le droit de mettre fin à l'accord dans son intégralité en respectant un préavis de dix (10) jours, par écrit, en cas de manquement important à une obligation, auquel il ne serait pas remédié, dès lors qu'après avoir mis en demeure la partie défaillante d'y remédier, cette dernière serait restée défaillante aux termes d'un délai de soixante (60) jours. Chaque partie peut également mettre fin à l'accord en cas de procédure collective de l'autre partie. La Société peut également mettre fin à l'accord, à sa convenance, aux termes d'un préavis écrit de quatre-vingt-dix (90) jours et moyennant le paiement d'une certaine somme. Il peut également être mis fin à l'accord sur préavis écrit de quatre-vingt-dix (90) dans le cas où le projet n'est toujours pas réalisé et qu'un des accords de financement est résilié.

22.9. South Australian Health and Medical Research Institute Limited (SAHMRI) - Accord cadre de fourniture de services en date du 29 mai 2013

Le 29 mai 2013, la Société a conclu un accord cadre avec le South Australian Health and Medical Research Institute Limited (SAHMRI) pour la fourniture de services de recherches en soutien à ses projets de développement cliniques. Ces services visent, notamment, l'examen, le dépistage, l'analyse d'images, les données brutes, et l'analyse statistique des données relatives au produit CER-001, ainsi que l'effet sur la charge de l'athérosclérose coronarienne.

La conduite de l'étude de phase II CARAT dans l'indication post-SCA a fait l'objet d'un nouveau contrat conclu en application de cet accord cadre.

L'accord prévoit que les parties mettent en œuvre des mesures de sécurité raisonnables afin que les informations confidentielles échangées ne soient pas divulguées aux tiers. Sur demande de la Société, les résultats des recherches doivent lui être transmis. SAHMRI est tenue d'informer par écrit la Société de toutes les inventions et améliorations révélées par les recherches, et fournir à la Société toutes les informations utiles pour obtenir la délivrance de brevet, aux Etats-Unis et dans tous les pays où la Société souhaite protéger ses intérêts. Les potentiels droits d'auteur issus de ces recherches sont la propriété *ab initio* de la Société. Les parties se garantissent mutuellement contre toutes actions résultant d'une violation de l'accord qui leur serait imputable.

La Société peut mettre fin à l'accord à tout moment, moyennant un préavis écrit de trente (30) jours et le paiement des travaux de recherches engagés par SAHMRI. Chacune des parties peut mettre fin à l'accord, par écrit, en cas de manquement important à une obligation, auquel il ne serait pas remédié, dès lors qu'après avoir mis en demeure la partie défaillante d'y remédier, cette dernière serait restée défaillante aux termes d'un délai de trente (30) jours.

22.10. ICTA Project Management (ICTA SYSTEMS SAS) - Accord cadre de fourniture de services en date du 8 juin 2015

Le 8 juin 2015, la Société a conclu un accord cadre avec ICTA Project Management S.A.S représentée par ICTA SYSTEMS SAS (ICTA) pour la fourniture de services de recherches en soutien à ses projets de développement cliniques. Ces services visent, notamment, l'examen, le dépistage, l'analyse d'images, les données brutes, et l'analyse statistique des données relatives au produit CER-001.

La conduite de l'étude de phase III TANGO dans l'indication de la déficience en HDL (FPHA) a fait l'objet d'un contrat conclu en application de cet accord cadre.

L'accord prévoit que les parties mettent en œuvre des mesures de sécurité raisonnables afin que les informations confidentielles échangées ne soient pas divulguées aux tiers. Sur demande de la Société, les résultats des recherches doivent lui être transmis. ICTA est tenue d'informer par écrit la Société de toutes les inventions et améliorations révélées par les recherches, et fournir à la Société toutes les informations utiles pour obtenir la délivrance de brevet, aux Etats-Unis et dans tous les pays où la Société souhaite protéger ses intérêts. Les potentiels droits d'auteur d'ICTA issus de ces recherches sont cédés à la Société.

La Société peut mettre fin à l'accord à tout moment, moyennant un préavis écrit d'une durée minimale de trente (30) jours et le paiement des travaux de recherches engagés par ICTA. Chacune des parties peut mettre fin à l'accord, par écrit, en cas de manquement important à une obligation, auquel il ne serait pas remédié, dès lors qu'après avoir mis en demeure la partie défaillante d'y remédier, cette dernière serait restée défaillante aux termes d'un délai de trente (30) jours.

23.INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

Néant

24.DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 265, rue de la Découverte, 31670 Labège.

Le présent document de référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.cerenis.com) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

L'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF est également disponible sur le site Internet de la Société (www.cerenis.com).

25.INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

La Société détient 100 % des actions de la société Cerenis Therapeutics Inc., située aux Etats-Unis.

26. GLOSSAIRE

1. **18F – FDG** : le fluorodésoxyglucose (18F), abrégé en 18F-FDG, est un analogue radiopharmaceutique du glucose utilisé comme traceur dans l'imagerie médicale par tomographie par émission de positons (TEP), une méthode de scintigraphie.
2. **ABCA-I (ATP-Binding Cassette Transporter AI)** : ATP désigne l'Adénosine TriPhosphate qui est le principal transporteur d'énergie dans toutes les réactions cellulaires. La protéine ABCA-I joue un rôle crucial dans le métabolisme des HDL en permettant l'efflux du cholestérol cellulaire vers les HDL pré-β. Des mutations rares du gène ABCA1 entraînent la disparition des HDL (pathologies : hypoalphalipoprotéïnémie, anaalphalipoprotéïnémie, maladie de Tangier).
3. **ABCG-I (ATP-Binding Cassette Transporter G1)** : ATP désigne l'Adénosine TriPhosphate qui est le principal transporteur d'énergie dans toutes nos réactions cellulaires. La protéine ABCG-I est impliquée dans la régulation de l'efflux de cholestérol.
4. **Aphérèse des LDL** : technique de prélèvement de LDL par circulation extra-corporelle du sang. Les LDL que l'on souhaite éliminer sont séparées et extraites, tandis que les composants non prélevés sont réinjectés au patient.
5. **AVC ou Accident Vasculaire Cérébral** : l'accident vasculaire cérébral (AVC) correspond à l'obstruction ou à la rupture d'un vaisseau qui transporte le sang dans le cerveau. Dans le premier cas on parle d'infarctus cérébral, dans le second d'hémorragie cérébrale ou méningée.
6. **American Heart Association (AHA)** : c'est un organisme américain à but non lucratif, la référence en matière de maladies cardiovasculaires et de prévention des risques dans ce domaine. La plupart des protocoles et recommandations utilisés aux États-Unis et dans le monde sont établis, en grande partie, à partir de leurs recherches et publications.
7. **Angine de poitrine ou angor** : Il existe deux formes d'angine de poitrine, l'angor stable et l'angor instable. Cette dernière est plus grave car contrairement à la première, elle apparaît aussi au repos et peut entraîner un infarctus du myocarde. L'angor instable se manifeste par des douleurs thoraciques qui surviennent sous forme de crises. L'électrocardiogramme, l'échographie, la scintigraphie et la coronarographie permettent de confirmer le diagnostic.
8. **Angioplastie** : L'angioplastie est un acte médico-chirurgical pratiqué généralement sous anesthésie locale. Elle est préconisée notamment dans les cas de rétrécissement des artères (sténoses) coronaires au cours d'une angiographie des vaisseaux du coeur appelée coronarographie. L'angioplastie consiste à introduire un cathéter dans le vaisseau sanguin pour le traiter. Un petit ballonnet est placé dans l'artère puis gonflé pour l'agrandir. Un dispositif (stent) est laissé à l'endroit du rétrécissement pour que l'effet soit permanent. L'angioplastie coronaire en passant par l'artère fémorale, est la plus pratiquée.
9. **apoA-I (abréviation de apolipoprotéineA-I)** : l'apolipoprotéineA-I est une protéine fabriquée par les intestins et le foie et entrant dans la constitution à 75-80 pour cent dans les particules de HDL. Elle active l'enzyme LCAT qui permet la synthèse d'esters de cholestérol, une forme chimique moins mobile de cholestérol.
10. **Athérosclérose** : maladie dégénérative de l'artère ayant pour origine la formation d'une plaque d'athérome (dépôt lipidique) dans sa paroi. Elle se manifeste quand la plaque

d'athérome devient suffisamment importante pour perturber la circulation sanguine ou s'il y a rupture de cette plaque. L'athérosclérose peut alors provoquer des crises d'angor, des accidents neurologiques transitoires (vertiges) ou des douleurs dans les membres. Les symptômes dépendent de la localisation de la plaque d'athérome. L'athérosclérose concerne surtout les zones proches du cœur, les carrefours, les bifurcations des artères. Elle atteint par ordre de fréquence : l'aorte abdominale, les coronaires (artères nourricières du cœur), les carotides internes, qui vascularisent le cerveau, les artères iliaques et fémorales des membres inférieurs.

11. **Artères iliaques** : ce sont des artères situées près de l'aîne.
12. **Autologue** : le terme autologue désigne les constituants de l'organisme tels que cellules, tissus, qui sont propres à un individu.
13. **Carcinome** : cancer développé à partir d'un tissu épithélial (peau, muqueuse).
14. **Cathétérisme** : Le cathétérisme cardiaque est une méthode d'exploration utilisée pour effectuer divers tests et interventions. Une petite sonde flexible appelée cathéter est insérée dans une artère ou une veine de l'aîne ou du bras, afin de rejoindre le cœur. On se réfère ensuite à des radiographies pour visualiser les vaisseaux sanguins et le cœur. Ce cathéter mesure la pression à l'intérieur du cœur et des vaisseaux sanguins, permettant ainsi de déterminer si le sang passe d'un côté à l'autre du cœur.
15. **cIMT (Carotide Intima-Media Thickness)**: épaisseur intima-media (EIM) de la carotide. L'EIM est étroitement corrélée à la survenue des événements cardiovasculaires : une EIM augmentée multiplie le risque de survenue d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral par 2 à 5 fois.
16. **Dyslipidémie** : concentration anormalement élevée ou diminuée de lipides dans le sang.
17. **Estérfication du cholestérol** : processus naturel par lequel la molécule cholestérol est rendue totalement insoluble dans l'eau par rajout d'un acide gras. Il existe deux formes chimiques de cholestérol, l'une libre (non liée à une autre substance), l'autre estérifiée (liée à un acide gras). Le cholestérol que l'on retrouve dans le sang est la somme de ces deux formes.
18. **Essai clinique en aveugle ou en insu** : les traitements comparés ou le placebo peuvent être administrés sans que la personne ne sache quel type de traitement elle prend : on parle d'essai en insu ou en aveugle. Le médecin qui administre le traitement peut l'ignorer également : on parle dans ce cas d'essai en double aveugle ou double insu.
19. **Essai clinique en mode ouvert** : l'investigateur et la personne sur laquelle l'essai clinique est réalisé connaissent le traitement.
20. **Essai clinique randomisé** : on parle d'essai randomisé lorsque les malades sont répartis de façon aléatoire dans différents groupes recevant des traitements différents.
21. **HDL (High Density Lipoproteins)** : lipoprotéines de haute densité.
22. **HDL pré-β** : Les particules HDL pré-β font partie des HDL (High Density Lipoproteines). Il s'agit d'une sous-classe très dense des lipoprotéines de haute densité, de très petite taille (diamètre inférieur à 7 nm), de forme discoïdale et chargées négativement. Elles sont

également connues sous le nom de HDL naissantes, composées de quelques molécules d'apolipoprotéineA-I complexées avec des phospholipides. Les particules HDL pré-β initient le processus de transport retour du cholestérol des cellules vers le foie.

23. **Hétérozygote** : Un organisme est hétérozygote pour un gène quand il possède deux formes différentes de ce gène.
24. **Homozygote** : Un organisme est homozygote pour un gène quand il possède deux formes identiques de ce gène.
25. **Hypocholestérolémiant** : un hypocholestérolémiant est un médicament dont l'action thérapeutique vise à diminuer le cholestérol LDL circulant dans le sang.
26. **Hypolipidémiant** : un hypolipidémiant est un médicament dont l'action thérapeutique vise à diminuer les lipides (triglycérides et/ou cholestérol LDL) circulant dans le sang.
27. **Imagerie PET-CT** : La tomoscintigraphie par émission de positons (TEP), dénommée PET ou PET scan pour « positron emission tomography » en anglais, est une méthode d'imagerie médicale pratiquée par les spécialistes en médecine nucléaire qui permet de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positons (positrons en anglais) issus d'un produit radioactif injecté au préalable.
28. **Imagerie IVUS (IntraVascular Ultra Sound)** : il s'agit d'une technique d'échographie endovasculaire qui permet une imagerie en haute résolution et en temps réel des parois vasculaires. Cette technique fournit des informations qualitatives et quantitatives qui ont permis le développement de travaux sur la pathologie athéroscléreuse in vivo.
29. **Infarctus du myocarde (IDM)** : il est déclenché par l'obstruction d'une artère qui alimente le muscle cardiaque en sang et donc en oxygène (artère coronaire). Privées d'oxygène, les cellules musculaires du cœur meurent rapidement sur une zone plus ou moins étendue. Cela entraîne des problèmes de contraction du muscle cardiaque (myocarde), se manifestant par des troubles du rythme, une insuffisance cardiaque, voire l'arrêt du cœur. La seule solution est de déboucher l'artère le plus rapidement possible après le début des symptômes. Cette revascularisation rapide diminue la mortalité et les complications associées à l'infarctus du myocarde. Avec l'âge et sous l'influence de divers facteurs de risque, des plaques notamment constituées de cholestérol se forment le long de la paroi des artères. On parle d'athéromes. Lorsqu'une de ces plaques se rompt, un caillot se forme et bloque la circulation. Il peut alors réduire brutalement le débit sanguin ou même l'interrompre totalement : c'est ce que l'on nomme l'ischémie. Si ce phénomène se prolonge, l'hypoxie (manque d'oxygène) induite entraîne la mort des cellules musculaires.
30. **Investigateur** : il s'agit de la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique. Il s'agit pour les essais cliniques de médicaments d'un médecin, qui doit justifier d'une expérience appropriée.
31. **Ischémie** : Une ischémie correspond à une diminution de la vascularisation artérielle, donc de l'apport sanguin, au niveau d'une zone plus ou moins étendue d'un tissu ou d'un organe. L'ischémie peut être réversible et n'entraîner qu'une gêne limitée. Elle peut être irréversible et peut conduire à l'infarctus de l'organe, c'est-à-dire à la mort d'une partie ou de la totalité de celui-ci. Les deux cas les plus critiques sont évidemment les ischémies touchant le cerveau ou le muscle cardiaque.

32. **LCAT** : Lécithine-Cholestérol AcétylTransférase. C'est une enzyme qui permet d'activer le transfert d'un acide gras à partir de la lécithine sur le cholestérol dans le cadre de son estérification
33. **LDL (Low Density Lipoproteins)** : lipoprotéines de basse densité.
34. **Lipoprotéines** : les lipoprotéines sont de grands complexes de protéines et de lipides, hydrosolubles qui transportent massivement les lipides dans l'organisme.
35. **Maladie coronarienne (Coronary Heart Disease ou CHD)** : la maladie coronarienne, également appelée maladie cardiaque, correspond au rétrécissement des artères du cœur (coronaires), provoqué par l'athérosclérose.
36. **MVWT (Mean Vessel Wall Thickness)** : épaisseur moyenne de la paroi vasculaire ou pourcentage du total de la paroi vasculaire occupé par la plaque d'athérome.
37. **NSTEMI** : acronyme de « Non-ST segment Elevation Myocardial Infarction," est un type de syndrome coronarien aigu similaire à l'angor instable (douleur thoracique caractéristique qui survient de manière inattendue et généralement au repos) à la différence que les résultats de test sanguin sont anormaux et indiquent que des cellules cardiaques sont endommagées.
38. **PAV (Percentage of Atheroma Volume)** : pourcentage du volume d'athérome.
39. **Pharmacocinétique** : une étude pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'une substance active après son administration dans l'organisme.
40. **Phospholipide** : c'est un lipide contenant un groupe acide phosphorique.
41. **Plaque d'athérome** : le mauvais cholestérol est à l'origine de la formation de plaques d'athérome encore appelée athérosclérose. L'athérome causé par un excès de cholestérol évolue de façon sournoise au fil des années et peut finir par obstruer une ou plusieurs artères. Les plaques de graisse s'accumulent ainsi au fil des années dans la paroi interne des artères (intima) provoquant un épaississement, un durcissement et une diminution de l'élasticité des artères. Le diamètre de celles-ci diminue, ce qui peut entraver la circulation sanguine.
42. **Pontage coronarien** : Le pontage coronarien sert à régler les problèmes d'apport sanguin au muscle cardiaque provoqués par l'accumulation de plaque (athérosclérose) à l'intérieur des artères coronaires. Cette intervention implique l'utilisation d'un segment de vaisseau sanguin (artère ou veine) prélevé ailleurs dans l'organisme afin de créer un détour ou pontage destiné à contourner la section obstruée d'une artère coronaire. Un autre choix de traitement s'appelle intervention cardiaque percutanée (aussi appelée angioplastie), une technique non-chirurgicale effectuée à l'aide d'un cathéter et de petites structures appelées tuteurs (ou stents ou ressorts), destinées à maintenir les artères en position ouverte.
43. **Population mPP (modified Per Protocol)** : analyse statistique des résultats prenant en compte des patients présentant de très légères différences par rapport aux critères d'inclusion d'un essai clinique et qui ont participé à l'essai du début à la fin, et se conformant strictement au protocole de l'essai.
44. **Résines chélatrices** : ce sont des substances dont le rôle est d'empêcher l'absorption intestinale des sels biliaires contenus dans la bile et du cholestérol en provenance de

l'alimentation. Or la bile sert entre autre à l'absorption de divers lipides par les intestins. Les résines chélatrices des acides biliaires limitent donc l'entrée du cholestérol dans l'organisme.

45. **STEMI** : acronyme de "ST segment Elevation Myocardial Infarction," qui est une des trois principales formes de crise cardiaque (ou syndrome coronarien aigu). L'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST est un infarctus sévère dû à l'obstruction généralement complète d'une artère irriguant le cœur.
46. **Stent** : dispositif médical appelé aussi « ressort ». Il s'agit d'un petit tube métallique que l'on introduit dans une artère afin de faciliter la circulation sanguine. Il est surtout utilisé au cours des angioplasties pour traiter une sténose (rétrécissement d'une artère). Le stent peut-être en acier inoxydable ou en alliage et s'appuie sur les parois de l'artère.
47. **Syndrome Coronarien Aigu (SCA)** : le syndrome coronarien aigu (SCA) est un terme qui sert à décrire tout problème de santé résultant de la réduction soudaine de l'apport sanguin au cœur.
48. **Taux de mortalité** : le taux (brut) de mortalité est le rapport du nombre de décès de l'année à la population totale moyenne de l'année.
49. **Taux de morbidité** : pourcentage des individus malades dans une population, dans un temps donné, d'une maladie particulière ou de l'ensemble des maladies.
50. **TAV (Total Atheroma Volume)** : mesure du volume total de l'athérome de la paroi vasculaire.
51. **Thrombose** : formation d'un caillot ou thrombus au niveau d'un vaisseau sanguin ou d'une cavité cardiaque. Le risque de la thrombose est l'obstruction complète du vaisseau.
52. **Transaminases sériques** : dosage des transaminases dans le sang. Les transaminases sont des enzymes localisées à l'intérieur des cellules. Leur augmentation reflète une lésion cellulaire (toxicité cellulaire), en particulier au niveau hépatique, cardiaque, rénal ou musculaire.
53. **VLDL (Very Low Density Lipoproteins)** : lipoprotéines de très basse densité.

27. TABLE DE CONCORDANCE RAPPORT DE GESTION ET DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL

| Rubriques | Paragraphe(s) du document de référence | Informations pour |
|--|--|-------------------|
| 1. COMPTES SOCIAUX | 20.3 | RFA* |
| 2. COMPTES CONSOLIDES | 20.1 | RFA |
| 3. RAPPORT DE GESTION | | |
| 3.1. Informations sur l'activité de la Société | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Exposé de l'activité (notamment des progrès réalisés et difficultés rencontrées) et des résultats de la Société, de chaque filiale et du groupe <p>Art. L. 232-1, L. 233-6, R. 225-102 et/ou L. 233-6, L. 233-26 du Code de commerce</p> | 3, 6, 9, 10 et 20 | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Analyse de l'évolution des affaires, des résultats, de la situation financière et notamment de l'endettement de la Société et du groupe <p>Art. L.233-26, L. 225-100, al 3, L. 225-100-1 et/ou, L. 225-100-2 du Code de commerce</p> | 3, 9 et 20 | RFA |
| <ul style="list-style-type: none"> • Evolution prévisible de la Société et/ou du groupe <p>Art. L. 232-1, R. 225-102 et/ou L.233-26, R. 225-102 du Code de commerce</p> | 12 | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Indicateurs clés de nature financière et non financière de la Société et du groupe <p>L. 225-100, al 3 et 5, L. 225-100-1, L.223-26 et/ou L. 225-100-2 du Code de commerce</p> | 3 | RFA |
| <ul style="list-style-type: none"> • Evénements post-clôture de la Société et du groupe <p>Art. L. 232-1 et/ou L. 233-26 du Code de commerce</p> | 20.1 (note 1.C) 20.3 (note II) | |

| Rubriques | Paragraphes du document de référence | Informations pour |
|---|--------------------------------------|-------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> Indications sur l'utilisation des instruments financiers y compris les risques financiers et les risques de prix, de crédit, de liquidité et de trésorerie de la Société et du groupe <p>Art. L. 225-100, al. 6, L. 225-100-1 et/ou L. 225-100-2, L. 223-26 du Code de commerce</p> | 4.4 | RFA |
| <ul style="list-style-type: none"> Principaux risques et incertitudes de la Société et du groupe <p>Art. L.225-100 al. 4 et 6, L. 225-100-1 et/ou L. 225-100-2 al. 2 et 4, du Code de commerce</p> | 4 | RFA |
| <ul style="list-style-type: none"> Informations sur la R&D de la Société et du groupe <p>Art. L. 232-1 et/ou L. 233-26 du Code de commerce</p> | 6, 11 et 20 | |
| 3.2. Informations juridiques, financières et fiscales de la Société | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Choix fait de l'une des deux modalités d'exercice de la direction générale en cas de modification <p>Art. R. 225-102 du Code de commerce</p> | NA | |
| <ul style="list-style-type: none"> Répartition et évolution de l'actionnariat Nom des sociétés contrôlées participant à un autocontrôle de la Société et part du capital qu'elles détiennent <p>Art. L. 233-13 du Code de commerce</p> | 21.1.7.2 NA | |
| <ul style="list-style-type: none"> Prises de participation significatives de l'exercice dans des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français <p>Art. L. 233-6, al. 1 du Code de commerce</p> | NA | |
| <ul style="list-style-type: none"> Avis de détention de plus de 10% du capital d'une autre société par actions ; aliénation de participations croisées | NA | |

| Rubriques | Paragraphe du document de référence | Informations pour |
|---|---|-------------------|
| Art. L 233-29, L 233-30 et R. 233-19 du Code de commerce | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Acquisition et cession par la société de ses propres actions (rachat d'actions) <p>Art. L. 225-211 du Code de commerce</p> | 21.1.3. | RFA |
| <ul style="list-style-type: none"> État de la participation des salariés au capital social, en incluant les actions nominatives attribuées à ces derniers au titre de l'art. L. 225-197-1 du Code de commerce (<i>applicable aux actions gratuites autorisées par une AGE depuis le 7/08/2015</i>) <p>Art. L. 225-23, L. 225-102, al. 1, L. 225-180 du Code de commerce</p> | NA | |
| <ul style="list-style-type: none"> Exposé des éléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique : Art L225-100-3 du Code de commerce <p>- La structure du capital de la Société,</p> <p>- Les restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses des conventions portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce,</p> <p>- Les participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce,</p> <p>- La liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci,</p> <p>- Les mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier,</p> | <p>21.1.7.2.</p> <p>21.2.7</p> <p>21.1.7.2.</p> <p>NA</p> <p>17.4 (N/A)</p> | RFA |

| Rubriques | Paragraphe du document de référence | Informations pour |
|--|--|-------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> - Les accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote, - Les règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts de la Société, - Les pouvoirs du conseil d'administration, en particulier l'émission ou le rachat d'actions, - Les accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société, sauf si cette divulgation, hors les cas d'obligation légale de divulgation, porterait gravement atteinte à ses intérêts, - Les accords prévoyant des indemnités pour les membres du conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique | <p style="text-align: center;">18.4</p> <p style="text-align: center;">21.2.2</p> <p style="text-align: center;">21.1.3 et 21.1.5</p> <p style="text-align: center;">NA</p> <p style="text-align: center;">15 (tableau 11) et 15.3</p> | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'Assemblée Générale en matière d'augmentations de capital <p style="margin-left: 20px;">Art. L. 225-100, al. 7 du Code de commerce</p> | 21.1.5 | RFA |
| <ul style="list-style-type: none"> • Mention des ajustements éventuels : <ul style="list-style-type: none"> - pour les titres donnant accès au capital et les stock-options en cas de rachats d'actions - pour les titres donnant accès au capital en cas d'opérations financières | NA | |

| Rubriques | Paragraphe(s) du document de référence | Informations pour |
|--|--|-------------------|
| Art. R. 228-90, R. 225-138 et R. 228-91 du Code de commerce | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Montants des dividendes qui ont été mis en distribution au titre des trois exercices précédents <p>Art.243 bis du Code général des impôts</p> | 20.6.1. | |
| <ul style="list-style-type: none"> Montant des dépenses et charges non déductibles fiscalement <p>Art 223 quater du Code général des impôts</p> | NA | |
| <ul style="list-style-type: none"> Délai de paiement et décomposition du solde des dettes fournisseurs et clients par date d'échéance <p>Art. L. 441-6-1, D. 441-4 du Code de commerce</p> | 9.2.2.6. | |
| <ul style="list-style-type: none"> Injonctions ou sanctions pécuniaires pour des pratiques anticoncurrentielles <p>Art. L. 464-2 I al. 5 du Code de commerce</p> | NA | |
| <ul style="list-style-type: none"> Conventions conclues entre un mandataire ou un actionnaire détenant plus de 10% des droits de vote et une filiale (hors conventions courantes) <p>Art. L. 225-102-1 al. 13 du Code de commerce</p> | NA | |
| <ul style="list-style-type: none"> Montant des prêts interentreprises <p>Art. L. 511-6 du Code monétaire et financier</p> | NA | |
| 3.3 Informations portant sur les mandataires sociaux | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chacun des mandataires durant l'exercice <p>Art. L. 225-102-1, al. 4 du Code de commerce</p> | <p>14.1.1</p> <p>14.1.2</p> | |

| Rubriques | Paragraphes du document de référence | Informations pour |
|---|--------------------------------------|-------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> Rémunérations et avantages de toute nature versés durant l'exercice à chaque mandataire social par la Société, les sociétés qu'elle contrôle et la société qui la contrôle, et notamment les engagements de retraite et autres avantages viagers. <p>Art. L. 225-102-1, al. 1, 2 et 3 du Code de commerce</p> | 15.1 et 15.2 | |
| <ul style="list-style-type: none"> Engagements liés à la prise, à la cessation ou au changement de fonctions <p>Art. L. 225-102-1, al. 3 du Code de commerce</p> | 15.1 (Tableau 11) et 15.3 | |
| <ul style="list-style-type: none"> En cas d'attribution de stock-options aux dirigeants mandataires, mention de l'information selon laquelle le Conseil a pris la décision : <ul style="list-style-type: none"> - soit d'interdire aux dirigeants de lever leurs options avant la cessation de leurs fonctions ; - soit de leur imposer de conserver au nominatif jusqu'à la cessation de leurs fonctions tout ou partie des actions issues d'options déjà exercées (en précisant la fraction ainsi fixée) <p>Art. L. 225-185, al. 4 du Code de commerce</p> | 21.1.4.3. | |
| <ul style="list-style-type: none"> En cas d'attribution d'actions gratuites aux dirigeants, mention de l'information selon laquelle le Conseil a pris la décision : <ul style="list-style-type: none"> - soit d'interdire aux dirigeants de céder avant la cessation de leurs fonctions les actions qui leur ont été attribuées gratuitement ; - soit de fixer la quantité de ces actions qu'ils sont tenus de conserver au nominatif jusqu'à la cessation de leurs fonctions (en précisant la fraction ainsi fixée) <p>Art. L. 225-197-1-II, al. 4 du Code de commerce</p> | 15.1 (tableau 10) | |
| <ul style="list-style-type: none"> Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et personnes liées sur les titres de la Société <p>Art. L. 621-18-2, R. 621-43-1 du Code monétaire et financier ; Art. 223-22 et 223-26 du Règlement général de l'AMF</p> | 14.1.6. | |

| Rubriques | Paragraphe(s) du document de référence | Informations pour |
|---|--|-------------------|
| 3.4. Informations RSE de la Société | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Prise en compte des conséquences sociales et environnementales de l'activité et des engagements sociétaux en faveur du développement durable, de l'économie circulaire et en faveur de la lutte contre les discriminations et de la promotion des diversités <p>Art. L. 225-102-1, al. 5 à 8, R. 225-104, R. 225-105 et R. 225-105-2-II du Code de commerce</p> | 8 et 17 | |
| <ul style="list-style-type: none"> Information sur les activités dangereuses <p>Art. L. 225-102-2 du Code de commerce</p> | N/A | |
| 4. Déclaration des personnes physiques qui assument la responsabilité du rapport financier annuel | 1.2 | RFA |
| 5. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux | 20.4 | RFA |
| 6. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés | 20.2 | RFA |
| Documents complémentaires (dont l'inclusion emporte dispense de diffusion séparée) | | |
| Descriptif du programme de rachat d'actions | 21.1.3.3 | |
| Communication relative aux honoraires des contrôleurs légaux des comptes | 20.1 | |
| Rapport du président sur le gouvernement d'entreprise et les procédures de contrôle interne et de gestion des risques | 16.5 | |
| Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du président sur le gouvernement d'entreprise et les procédures de contrôle interne et de gestion des risques | 16.6 | |

* RFA : Rapport financier annuel
