

CerenisTM

THERAPEUTICS

Société Anonyme au capital de 679.078,10 €
Siège social : 265, rue de la Découverte, 31670 Labège
481 637 718 RCS TOULOUSE

DOCUMENT DE BASE



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-23, l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** ») a enregistré le présent document de base le 3 mars 2015 sous le numéro I.15-009. 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'Autorité des marchés financiers. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L621-8-1-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 des éléments comptables et financiers présentés par l'Autorité des marchés financiers.

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).

Table des matières

Table des matières

1.	PERSONNES RESPONSABLES	13
1.1.	RESPONSABLE DU DOCUMENT DE BASE.....	13
1.2.	ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE	13
1.3.	RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIÈRE	13
2.	CONTROLEURS LÉGAUX DES COMPTES.....	14
2.1.	COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES	14
2.2.	COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLÉANTS	14
2.3.	INFORMATIONS SUR LES CONTRÔLEURS LÉGAUX N'AYANT PAS ÉTÉ RENOUELÉS	14
3.	INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES	15
4.	FACTEURS DE RISQUE	16
4.1.	RISQUES LIÉS AUX PRODUITS ET AU MARCHÉ DE LA SOCIÉTÉ.....	17
4.1.1.	LES PRODUITS EN COURS DE DÉVELOPPEMENT PAR LA SOCIÉTÉ DOIVENT FAIRE L'OBJET D'ÉTUDES PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES COÛTEUSES, RIGOREUSES ET TRÈS RÉGLEMENTÉES, DONT LE NOMBRE, LES DÉLAIS DE RÉALISATION ET L'ISSUE SONT INCERTAINS	17
4.1.2.	TOUTE ÉTUDE CLINIQUE DOIT ÊTRE SOUMISE À L'AUTORISATION PRÉALABLE DES AUTORITÉS DE SANTÉ.....	20
4.1.3.	DES INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS POURRAIENT RETARDER OU EMPÊCHER LA COMMERCIALISATION DES PRODUITS DE LA SOCIÉTÉ	20
4.1.4.	DES AUTORISATIONS DE MISES SUR LE MARCHÉ DOIVENT ÊTRE OBTENUES PRÉALABLEMENT À TOUTE COMMERCIALISATION DES PRODUITS DE LA SOCIÉTÉ	20
4.1.5.	LES AMM POURRAIENT ÊTRE MODIFIÉES OU RETIRÉES PAR LES AUTORITÉS SANITAIRES.....	21
4.1.6.	LA COMMERCIALISATION DES PRODUITS DE LA SOCIÉTÉ POURRAIT NE PAS ÊTRE UN SUCCÈS	21
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	22
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.....	22

4.1.9.	IL EXISTE DE NOMBREUX CONCURRENTS DANS LE DOMAINE DU TRAITEMENT THÉRAPEUTIQUE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET MÉTABOLIQUES.....	22
4.1.10.	LA PERFORMANCE COMMERCIALE DES PRODUITS DE LA SOCIÉTÉ DÉPENDRA DE SA CAPACITÉ À FIXER DES PRIX ASSURANT UNE RENTABILITÉ FINANCIÈRE SUFFISANTE	23
4.1.11.	LE CADRE LÉGAL ET RÉGLEMENTAIRE RELATIF AUX PRODUITS DE LA SOCIÉTÉ POURRAIT ÉVOLUER.....	23
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.....	24
4.1.13.	DES SOLUTIONS THÉRAPEUTIQUES ALTERNATIVES, ACTUELLEMENT À DES STADES DE DÉVELOPPEMENT VARIÉS, POURRAIENT RÉDUIRE LA TAILLE DU MARCHÉ POTENTIEL DE LA SOCIÉTÉ	24
4.2.	RISQUES LIÉS À L'ACTIVITÉ DE LA SOCIÉTÉ.....	24
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	24
4.2.2.	LA SOCIÉTÉ EST DÉPENDANTE D'UN NOMBRE LIMITÉ DE FOURNISSEURS ET PRESTATAIRES	25
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)	25
4.2.4.	LE STATUT FISCAL DE LA SOCIÉTÉ POURRAIT ÊTRE REMIS EN CAUSE	27
4.2.5.	RISQUES LIÉS À LA DÉPENDANCE VIS-À-VIS D'HOMMES CLÉS.....	27
4.2.6.	LA STRATÉGIE DE DÉVELOPPEMENT DE LA SOCIÉTÉ POURRAIT DÉPENDRE DE SA CAPACITÉ À GÉRER SA CROISSANCE INTERNE.....	28
4.2.7.	LES ASSURANCES ET LA COUVERTURE DES RISQUES DE LA SOCIÉTÉ POURRAIENT NE PAS ÊTRE ADÉQUATES.....	28
4.2.8.	LA RESPONSABILITÉ DE LA SOCIÉTÉ POURRAIT ÊTRE MISE EN JEU PAR L'INTERMÉDIAIRE DE SES COCONTRACTANTS ET DE SES SOUS-TRAITANTS.....	29
4.3.	RISQUES RÉGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES.....	29
4.3.1.	LA PROTECTION OFFERTE PAR LES BREVETS ET AUTRES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE EST INCERTAINE ET LIMITÉE DANS LE TEMPS	29
4.3.2.	LA VIOLATION DES BREVETS DE LA SOCIÉTÉ PEUT CONDUIRE À DES PROCÉDURES CONTENTIEUSES COÛTEUSES ET DONT L'ISSUE EST INCERTAINE	30
4.3.3.	LA SOCIÉTÉ POURRAIT SE TROUVER DANS UNE SITUATION DE VIOLATION DE DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE DE TIERS.....	31
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...	32

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.....	32
4.3.6.	L'UTILISATION DE CERTAINS DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE REPOSE SUR DES LICENCES.....	33
4.3.7.	LES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE, Y COMPRIS LA DURÉE DES BREVETS, PEUVENT ÉVOLUER	33
4.4.	RISQUES FINANCIERS.....	33
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.....	33
4.4.2.	LA SOCIÉTÉ BÉNÉFICIE DU CRÉDIT IMPÔT RECHERCHE ACCORDÉ PAR L'ETAT FRANÇAIS	34
4.4.3.	LA SOCIÉTÉ POURRAIT NE PAS POUVOIR REPORTER LES DÉFICITS FISCAUX FUTURS	35
4.4.4.	LA SOCIÉTÉ A BÉNÉFICIÉ D'AVANCES REMBOURSABLES DONT LE REMBOURSEMENT ANTICIPÉ POURRAIT ÊTRE EXIGÉ	35
4.4.5.	LE CAPITAL SOCIAL DE LA SOCIÉTÉ POURRAIT ÊTRE DILUÉ	35
4.4.6.	LA SOCIÉTÉ EST EXPOSÉE À UN RISQUE DE CHANGE QUI POURRAIT AUGMENTER DANS LE FUTUR.....	36
4.4.7.	RISQUE DE TAUX D'INTÉRÊT	36
4.4.8.	RISQUE DE LIQUIDITÉ	37
4.5.	ASSURANCES ET COUVERTURES DES RISQUES	38
5.	INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR	39
5.1.	HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ	39
5.1.1.	DÉNOMINATION SOCIALE DE LA SOCIÉTÉ	39
5.1.2.	LIEU ET NUMÉRO D'ENREGISTREMENT DE LA SOCIÉTÉ.....	39
5.1.3.	DATE DE CONSTITUTION ET DURÉE	39
5.1.4.	SIÈGE SOCIAL DE LA SOCIÉTÉ, FORME JURIDIQUE ET LÉGISLATION APPLICABLE	39
5.1.5.	HISTORIQUE DE LA SOCIÉTÉ.....	39
5.2.	INVESTISSEMENTS.....	41
5.2.1.	PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS RÉALISÉS AU COURS DES DEUX DERNIERS EXERCICES.....	41
5.2.2.	PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS EN COURS DE RÉALISATION.....	41
5.2.3.	PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS ENVISAGÉS	41
6.	APERÇU DES ACTIVITÉS.....	42
6.1.	L'ATHÉROSCLÉROSE ET LE RÔLE PROTECTEUR DES HDL.....	48
6.1.1.	L'ACCUMULATION DE CHOLESTÉROL DANS LES ARTÈRES (ATHÉROSCLÉROSE) ENTRAÎNE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES, PREMIÈRE CAUSE DE MORTALITÉ DANS LE MONDE	48

6.1.2.	LES TRAITEMENTS ACTUELS CONTRE L'ATHÉROSCLÉROSE ET LEURS LIMITES	51
6.1.3.	LE TRAITEMENT PAR LES PARTICULES HDL : UN TRAITEMENT INNOVANT DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES	56
6.2.	CER-001, LA SEULE PARTICULE FONCTIONNANT COMME UNE HDL NATURELLE	58
6.2.1.	SAMBA, LA DÉMONSTRATION CHEZ L'HOMME QUE CER-001 EFFECTUE TOUTES LES ÉTAPES DE LA VOIE RLT	60
6.2.2.	DÉSIGNATIONS DE MÉDICAMENT ORPHELIN PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (EMA).....	68
6.2.3.	LE SOUTIEN DE SCIENTIFIQUES DE RENOMMÉE INTERNATIONALE	68
6.2.4.	LES INDICATIONS DE CER-001 CIBLÉES PAR CERENIS	68
6.3.	PRINCIPALE INDICATION DE CER-001, LA PRÉVENTION SECONDAIRE DES ÉVÈNEMENTS CARDIOVASCULAIRES POST SYNDROME CORONARIEN AIGU	69
6.3.1.	L'ATHÉROSCLÉROSE ET LA SURVENANCE D'UN SYNDROME CORONARIEN AIGU, BESOINS MÉDICAUX NON SATISFAITS	69
6.3.2.	LE RISQUE DE RÉCIDIVE POST-SCA, UNE PROBABILITÉ ÉLEVÉE DANS LES MOIS SUIVANTS UN ÉVÈNEMENT CARDIAQUE	71
6.3.3.	INTÉRÊT DU TRAITEMENT DE COURTE DURÉE PAR CER-001 CHEZ LES PATIENTS POST-SCA.....	72
6.3.4.	LE MARCHÉ ADRESSABLE DE CER-001 DANS LA PRÉVENTION SECONDAIRE POST-SCA.....	73
6.3.5.	PROGRAMME DE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE CHEZ LES PATIENTS POST-SCA ..	73
6.4.	LE TRAITEMENT DE LA FPHA PAR CER-001, UNE OPPORTUNITE D'ENTRER SUR LE MARCHÉ A COURT TERME	82
6.4.1.	BASE MOLÉCULAIRE ET GÉNÉTIQUE DE LA FPHA.....	82
6.4.2.	ÉPIDÉMIOLOGIE ET PRÉVALENCE DE LA FPHA EN AMÉRIQUE DU NORD ET EN EUROPE	83
6.4.3.	PRISE EN CHARGE DE LA FPHA	85
6.4.4.	JUSTIFICATION THÉRAPEUTIQUE.....	85
6.4.5.	DEUX DÉSIGNATIONS DE MÉDICAMENT ORPHELIN ONT ÉTÉ ACCORDÉES PAR L'AEM.....	86
6.4.6.	DÉVELOPPEMENT CLINIQUE ET STRATÉGIE D'HOMOLOGATION POUR LA FPHA	87
6.4.7.	CALENDRIER DU PROJET	89
6.5.	STRATÉGIE DE VENTE ET DE COMMERCIALISATION	89
6.6.	UN RICHE PORTEFEUILLE DE THÉRAPIES RLT INNOVANTES.....	91
6.6.1.	CER-001 : PREUVE DE CONCEPT CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE (FH) HOMOZYGOTES.....	93
6.6.2.	CER-209.	94
6.6.3.	CER-002	98
6.6.4.	CER-522 UN MIMÉTIQUE DE HDL POUR LE TRAITEMENT DE LA STÉNOSE VALVULAIRE AORTIQUE	99
6.7.	FABRICATION	100

6.7.1.	FABRICATION DU CER-001 : L'ABOUTISSEMENT DANS LA CRÉATION DE MIMÉTIQUES DE PARTICULES HDL PRÉ-B	100
6.7.2.	CERENIS A DÉVELOPPÉ UN PROCÉDÉ DE FABRICATION À L'ÉCHELLE COMMERCIALE DE L'APOA-I RECOMBINANTE HUMAINE DE GRANDE PURETÉ	100
6.7.3.	LA COMPOSITION EN PHOSPHOLIPIDES DU CER-001 A ÉTÉ OPTIMISÉE POUR RESSEMBLER LE PLUS ÉTROITEMENT AUX HDL NATURELLES.....	101
6.7.4.	CERENIS DISPOSE D'UN PROCÉDÉ DE FABRICATION EXCLUSIF À GRANDE ÉCHELLE POUR PRODUIRE DES PARTICULES HDL HOMOGENES.....	102
6.8.	PAYSAGE CONCURRENTIEL	105
6.8.1.	THÉRAPIES HDL	105
6.8.2.	TRAITEMENTS HYPOLIPIDÉMIANTS.....	110
6.9.	UN MANAGEMENT EXPÉRIMENTÉ ENTOURÉ DE SCIENTIFIQUES RECONNUS ..	112
6.9.1.	UN MANAGEMENT EXPÉRIMENTÉ ET COMPLÉMENTAIRE.....	112
6.9.2.	CONSEIL CONSULTATIF SCIENTIFIQUE	114
6.9.3.	LEADERS SCIENTIFIQUES CONSULTÉS POUR DES PROGRAMMES SPÉCIFIQUES DE CERENIS.....	116
7.	ORGANIGRAMME.....	118
7.1.	ORGANIGRAMME JURIDIQUE	118
7.2.	SOCIÉTÉS DU GROUPE	118
7.3.	FLUX FINANCIERS DU GROUPE.....	118
8.	PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS	119
8.1.	PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES ET ÉQUIPEMENTS.....	119
8.1.1.	PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES LOUÉES	119
8.2.	QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES	119
9.	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT	120
9.1.	PRÉSENTATION GÉNÉRALE.....	120
9.1.1.	PRÉSENTATION GÉNÉRALE.....	120
9.1.2.	CHIFFRE D'AFFAIRES ET PRODUITS OPÉRATIONNELS	120
9.1.3.	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT – SOUS-TRAITANCE	120
9.1.4.	FRAIS GÉNÉRAUX ET ADMINISTRATIFS.....	121
9.1.5.	CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS :.....	121
9.1.6.	PRINCIPAUX FACTEURS AYANT UNE INCIDENCE SUR L'ACTIVITÉ	121
9.2.	COMPARAISON DES COMPTES DES DEUX DERNIERS EXERCICES.....	122
9.2.1.	FORMATION DU RÉSULTAT OPÉRATIONNEL ET DU RÉSULTAT NET	122
9.2.2.	ANALYSE DU BILAN	126
10.	TRÉSORERIE ET CAPITAUX	129
10.1.	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITÉS ET SOURCES DE FINANCEMENT.....	129

10.1.1. FINANCEMENT PAR LE CAPITAL	129
10.1.2. FINANCEMENT PAR EMPRUNTS ET AUTORISATION DE DÉCOUVERT.....	129
10.1.3. FINANCEMENT PAR AVANCES REMBOURSABLES ET SUBVENTIONS.....	129
10.1.4. FINANCEMENT PAR LE CRÉDIT D'IMPÔT RECHERCHE.....	130
10.1.5. ENGAGEMENTS HORS BILAN.....	130
10.2. FLUX DE TRÉSORERIE	130
10.2.1. FLUX DE TRÉSORERIE LIÉ AUX ACTIVITÉS OPÉRATIONNELLES	131
10.2.2. FLUX DE TRÉSORERIE LIÉ AUX ACTIVITÉS D'INVESTISSEMENTS.....	131
10.2.3. FLUX DE TRÉSORERIE LIÉ AUX ACTIVITÉS DE FINANCEMENT.....	131
10.3. CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT	132
10.4. RESTRICTIONS ÉVENTUELLES À L'UTILISATION DES CAPITAUX.....	132
10.5. SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS.....	132
11. RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE.....	133
11.1. POLITIQUE D'INNOVATION	133
11.2. PROTECTION DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE	133
11.2.1. RÉSUMÉ DES FAMILLES DE BREVETS PAR PRODUIT.....	134
11.2.2. BREVETS ET DEMANDES DE BREVET	135
11.2.3. CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHE, DE PRESTATIONS DE SERVICES ET DE LICENCES ACCORDÉS PAR LA SOCIÉTÉ OU CONCÉDÉS À CETTE DERNIÈRE	143
11.2.4. NATURE ET PORTÉE DES BREVETS	143
11.2.5. TERRITOIRE PROTÉGÉ	144
11.3. AUTRES ÉLÉMENTS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE.....	144
11.4. LITIGES EN MATIÈRE DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE.....	144
12. INFORMATION SUR LES TENDANCES	145
12.1. PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE.....	145
12.2. TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU ÉVÉNEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIÉTÉ	145
13. PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE	146
14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE	147
14.1. INFORMATIONS GÉNÉRALES RELATIVES AUX FONDATEURS, DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS	147
14.1.1. COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	147
14.1.2. AUTRES MANDATS SOCIAUX EN COURS	148

14.1.3.	AUTRES MANDATS SOCIAUX EXERCÉS AU COURS DES 5 DERNIERS EXERCICES MAIS AYANT PRIS FIN.....	150
14.1.4.	BIOGRAPHIES DES ADMINISTRATEURS.....	150
14.2.	CONFLITS D'INTÉRÊTS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GÉNÉRALE	154
15.	RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES	156
15.1.	RÉMUNÉRATIONS DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS	156
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	160
15.3.	BSA ET BSPCE ATTRIBUÉS AUX ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS	160
15.4.	ÉLÉMENTS DE RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES DUS OU SUSCEPTIBLES D'ÊTRE DUS À RAISON OU POSTÉRIEUREMENT À LA CESSATION DES FONCTIONS DE DIRIGEANTS DE LA SOCIÉTÉ	160
15.5.	PRÊTS ET GARANTIES ACCORDÉS AUX DIRIGEANTS	161
16.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	162
16.1.	DIRECTION DE LA SOCIÉTÉ	162
16.2.	CONTRATS DE SERVICE ENTRE LES ADMINISTRATEURS ET LA SOCIÉTÉ.....	162
16.3.	COMITÉS SPÉCIALISÉS.....	163
16.3.1.	COMITÉ D'AUDIT	163
16.3.2.	COMITÉ DES RÉMUNÉRATIONS.....	166
16.4.	CENSEURS	168
16.5.	DÉCLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	169
16.6.	CONTRÔLE INTERNE	170
17.	SALARIÉS.....	173
17.1.	NOMBRE DE SALARIÉS ET RÉPARTITION PAR FONCTION	173
17.2.	PARTICIPATIONS ET STOCKS OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION	173
17.3.	PARTICIPATION DES SALARIÉS DANS LE CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ	173
17.4.	CONTRATS D'INTÉRESSEMENT ET DE PARTICIPATION	173
18.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	174
18.1.	RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE	174
18.2.	ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRÉSENTÉS AU CONSEIL D'ADMINISTRATION	175
18.3.	DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	175
18.4.	CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ	175
18.5.	ACCORDS POUVANT ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE	175
18.6.	ÉTAT DES NANTISSEMENTS D' ACTIONS DE LA SOCIÉTÉ	175

19.	OPÉRATIONS AVEC DES PARTIES LIEES	176
19.1.	OPÉRATIONS INTRA-GROUPE	176
19.2.	CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES PARTIES LIÉES AU COURS DES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2013 ET 31 DÉCEMBRE 2014.....	176
19.3.	RAPPORTS SPÉCIAUX DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES.....	176
19.3.1.	RAPPORT SPÉCIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES ÉTABLI AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2014	176
19.3.2.	RAPPORT SPÉCIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES ÉTABLI AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2013	178
20.	INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ.....	179
20.1.	COMPTES ÉTABLIS EN NORMES IFRS POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2013 ET 31 DÉCEMBRE 2014	179
20.2.	VÉRIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIÈRES HISTORIQUES ANNUELLES .	215
20.3.	DATE DES DERNIÈRES INFORMATIONS FINANCIÈRES	216
20.4.	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES	216
20.4.1.	DIVIDENDES ET RÉSERVES DISTRIBUÉES PAR LA SOCIÉTÉ AU COURS DES TROIS DERNIERS EXERCICES.....	216
20.4.2.	POLITIQUE DE DISTRIBUTION.....	216
20.5.	PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	216
20.6.	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIÈRE OU COMMERCIALE	216
21.	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES.....	217
21.1.	CAPITAL SOCIAL	217
21.1.1.	MONTANT DU CAPITAL SOCIAL.....	217
21.1.2.	TITRES NON REPRÉSENTATIFS DU CAPITAL.....	217
21.1.3.	NOMBRE, VALEUR COMPTABLE ET VALEUR NOMINALE DES ACTIONS DÉTENUES PAR LA SOCIÉTÉ OU POUR SON COMPTE.....	217
21.1.4.	VALEURS MOBILIÈRES CONVERTIBLES, ÉCHANGEABLE OU ASSORTIES DE BONS DE SOUSCRIPTION.....	218
21.1.5.	DROITS D'ACQUISITION ET/OU OBLIGATIONS ATTACHÉS AU CAPITAL ÉMIS MAIS NON LIBÉRÉ ET ENGAGEMENT D'AUGMENTATION DU CAPITAL.....	234
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	237
21.1.7.	EVOLUTION DU CAPITAL SOCIAL	237
21.2.	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	238
21.2.1.	OBJET SOCIAL.....	238

21.2.2.	DISPOSITIONS STATUTAIRES OU AUTRES RELATIVES AUX MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	239
21.2.3.	DROITS, PRIVILÈGES ET RESTRICTIONS ATTACHÉS AUX ACTIONS DE LA SOCIÉTÉ	243
21.2.4.	MODALITÉS DE MODIFICATION DES DROITS DES ACTIONNAIRES	244
21.2.5.	ASSEMBLÉES GÉNÉRALES D'ACTIONNAIRES.....	244
21.2.6.	DISPOSITIFS PERMETTANT DE RETARDER, DIFFÉRER OU EMPÊCHER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE	247
21.2.7.	FRANCHISSEMENTS DE SEUILS STATUTAIRES.....	247
21.2.8.	CONDITIONS PARTICULIÈRES RÉGISSANT LES MODIFICATIONS DU CAPITAL ...	248
22.	CONTRATS IMPORTANTS.....	249
22.1.	CONTRATS RELATIFS AU CER-001	249
22.1.1.	ACCORD DE DÉVELOPPEMENT ET DE FABRICATION D'UNE LIGNÉE CELLULAIRE GPEX CONCLU AVEC CATALENT LE 20 OCTOBRE 2008, ET ACCORD DE TRANSFERT Y AFFÉRENT DU 24 MARS 2010	249
22.1.2.	NOVASEP PROCESS SAS - ACCORD DE PARTENARIAT EN DATE DU 10 JUIN 2010	250
22.2.	ACCORDS RELATIFS AU CER-002 - NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.– ACCORD DE LICENCE EN DATE DU 21 JUILLET 2005 ET ACCORD DE RÉTROCESSION EN DATE DU 7 DÉCEMBRE 2007.....	251
22.3.	ACCORDS RELATIFS AUX PROCÉDES DE PRÉPARATION DES PARTICULES SYNTHÉTIQUES (FAMILLES DE BREVET 4 ET 9)	252
22.3.1.	IMASIGHT CORP. ACCORD D'ACHAT D'ACTIFS EN DATE DU 18 SEPTEMBRE 2009	252
22.3.2.	IMASIGHT CORP. – ACCORD DE SOUS-LICENCE EXCLUSIVE EN DATE DU 22 FÉVRIER 2010.....	253
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS	254
24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	255
25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	256
26.	GLOSSAIRE.....	257

REMARQUES GENERALES

Définitions

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

- Les termes la « **Société** » ou « **Cerenis** » désignent la société Cerenis Therapeutics Holding, société anonyme au capital de 679.078,10 €, 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 base 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 base 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 base 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 base 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 base.

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1. Responsable du document de base

Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général

1.2. Attestation de la personne responsable

Labège, le 3 mars 2015

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

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

Les comptes consolidés relatifs aux exercices clos le 31 décembre 2013 et le 31 décembre 2014 présentés dans le présent document de base ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux qui 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

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 LÉGAUX 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 Etienne Alibert
anciennement représenté par Emmanuel Gadret
Date de début du premier mandat : nomination lors de l'Assemblée Générale du 28 juin 2011

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
Date de début du premier mandat : nomination lors de l'Assemblée Générale du 23 décembre 2014

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
Date de début du premier mandat : nomination lors de l'Assemblée Générale du 28 juin 2011

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
Date de début du premier mandat : nomination lors de l'Assemblée Générale du 23 décembre 2014

2.3. Informations sur les contrôleurs légaux n'ayant pas été renouvelés

Ernst & Young Audit, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles, Tour Ernst & Young, 11 allée de l'Arche, 92037 Paris La Défense Cedex
représenté par Monsieur Gilles Rabier
Date de nomination : Statuts constitutifs en date du 24 mars 2005
Date d'expiration du mandat : lors de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010

Monsieur François Carrega, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Paris, 13 boulevard des Invalides, 75007 Paris
Suppléant de Ernst & Young
Date de nomination : Statuts constitutifs en date du 24 mars 2005
Date d'expiration du mandat : lors de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010

3. INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

La Société qui ne détient qu'une filiale aux Etats-Unis et aucune autre participation au 31 décembre 2014, a établi sur une base volontaire et en complément de ses comptes annuels conformes aux normes comptables françaises, des comptes consolidés établis en normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne, aux titres des exercices 2013 et 2014.

Les informations financières sélectionnées et présentées ci-dessous sont extraites de ces comptes, figurant au paragraphe 20.1 « Comptes consolidés IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 31 décembre 2014 » du présent 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 base

Bilan simplifié

Actif (en milliers d'euros)	31/12/2014	31/12/2013
Total Actifs non courants	73	166
Total Actifs courants	10 764	13 759
TOTAL ACTIF	10 837	13 925
Passif (en milliers d'euros)	31/12/2014	31/12/2013
Total Capitaux Propres	12	6 162
Total Passifs non courants	6 124	4 685
Total Passifs courants	4 701	3 079
TOTAL PASSIF	10 837	13 925

Compte de résultat simplifié

Compte de résultat (en millier d'euros)	31/12/2014	31/12/2013
Chiffre d'affaires	0	0
Frais administratifs et commerciaux	(2 971)	(2 865)
Frais de recherche	(3 098)	(6 943)
RESULTAT OPERATIONNEL	(6 069)	(9 808)
Résultat Financier	(531)	2 108
Impôt sur les bénéfices	37	(42)
RESULTAT NET	(6 563)	(7 742)

Tableau de flux de trésorerie

Tableau de flux de trésorerie (en millier d'euros)	31/12/2014	31/12/2013
Flux de trésorerie des activités opérationnelles	(3 303)	(14 493)
Flux de trésorerie des activités d'investissement	1	(8)
Flux de trésorerie des activités de financement	0	(750)
Variation de Trésorerie Nette	(3 302)	(15 251)
Trésorerie d'ouverture	11 141	26 394
Trésorerie de clôture	7 843	11 141

4. FACTEURS DE RISQUE

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de base, 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 base, la Société a procédé à une revue des risques qu'elle estime, à la date du présent document de base, comme étant susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses perspectives, ses résultats ou son développement.

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 base, 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 Chemipharm 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 base, 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 FPFA 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. 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

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.

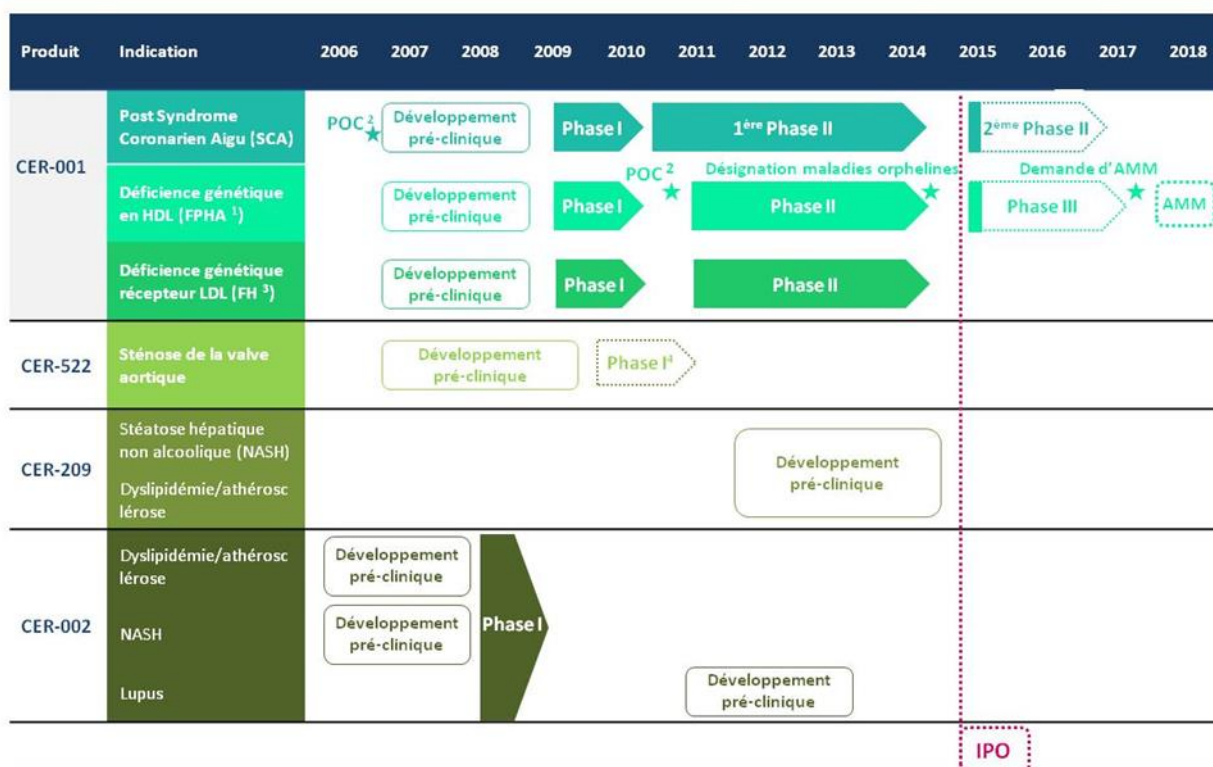
cliniques aboutiront à des résultats commercialisables ou que ces essais cliniques seront réalisés dans des délais permettant une commercialisation rentable.

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 base sont les suivantes :



1. Hypo Alphasipoprotéinémie 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 base), 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 prépare actuellement une nouvelle étude de phase II de CER-001 pour l'indication de traitement post-SCA 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.

Aucun des candidats-médicaments en cours de développement par la Société n'est en phase III. 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) dont la phase II est achevée. Les calendriers de développement des prochaines études relatives à ces indications sont présentés au chapitre 6 du présent document de base.

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 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 base.

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 base). 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 base) 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 117 millions d'euros. L'Assemblée Générale Extraordinaire du 6 février 2015 a décidé la continuation de l'activité après avoir pris connaissance des comptes arrêtés au 31 décembre 2014 et constaté que ces comptes faisaient

ressortir des capitaux propres inférieurs à la moitié du capital social. La Société est tenue de reconstituer ses capitaux propres à concurrence d'une valeur au moins égale à la moitié du capital d'ici au 31 décembre 2017 et à défaut, devra réduire son capital social d'un montant au moins égal à celui des pertes qui n'auraient pas pu être imputées sur des réserves. 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'accroîtront et éventuellement, de l'acquisition de nouvelles technologies, produits ou licences. La Société ne peut pas garantir qu'elle génèrera 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.

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 22.1. du présent document de base, 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.

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 (bons de souscription d'actions et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise) 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 base 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 États-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 évènements 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 base). 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 base, 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 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 a reçu le remboursement du CIR au titre de l'exercice 2011 pour un montant de 2.591.264 euros en date du 4 décembre 2012

La Société devrait recevoir en 2015 un remboursement d'un montant de 1.176.779 euros au titre du CIR 2014.

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 2014, la Société a généré un déficit fiscal d'un montant de 6.301.889 € et disposait de déficits fiscaux reportables pour un montant de 124.745.160 €, soit un montant total de déficits reportables de 131.047.049 € au 31 décembre 2014.

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 4 049 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 base) 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 ») et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE »). A la date du présent document de base, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à ce jour permettrait l'émission et la souscription de 904.044 actions ordinaires nouvelles, générant alors une dilution égale à 6,24 % 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, et être amenée à prendre des positions de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de changes.

Au 31 décembre 2014, la Société n'a pas mis en place de couverture de change mais dispose de plusieurs comptes en dollars US s'élevant à 491.583 dollars US au total, dont 22.579 dollars US correspondant au compte bancaire de sa filiale américaine Cerenis Therapeutics Inc.

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 (14.493) K€ et (3.303) K€ pour les exercices clos au 31 décembre 2013 et 2014.

Disposant d'une trésorerie disponible de 7.843 K€ au 31 décembre 2014, 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, hors dépenses liées au lancement des études CARAT et TANGO (pour lesquelles la Société n'a pris aucun engagement).

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 :

Pays/objet	Assureur	Primes versées	Période couverte	Garantie	Durée Contrat	Conditions Résiliation	Tacite reconduction
France	HDI Gerling	9,240.00 €	01fev2011 - 31mar2010	5,000,000 €	1 an	2 mois avant terme	oui
Pays Bas	HDI Gerling	18,300.00 €	01fev2011 - 31mar2011	5,000,000 €	1 an	2 mois avant terme	oui
Pays Bas	HDI Gerling	3,825.00 €	01fev2011 - 31mar2012		1 an	3 mois avant terme	oui
Pays Bas	HDI Gerling	1,575.00 €	01fev2011 - 31mar2013		1 an	4 mois avant terme	oui
USA&Canada	Medmarc	44,245.71 €	01fev2012 - 31MAR2013	\$ 10,000,000	Policy période = Durée d'étude négociée	écrite 60j avant terme	non
France	HDI Gerling	5,235.00 €	01mars2012 - 28fev2013	5,000,000 €	1 an	2 mois avant terme	oui
GB/Irlande	Allianz	7,265.00 €	01oct2011 - 31mar2014	£ 5,000,000			
Italy	Allianz	10,721.00 €	01oct2011 - 31mar2014	5,000,000 €	1 an		oui
Pays Bas	Allianz	5,875.00 €	01oct2011 - 31mar2014	5,000,000 €			
Canada	Medmarc	\$ 29,036.00	31MAR2013 - 07OCT2014	\$ 5,000,000			
USA&Canada	Medmarc	2,468.00 €	01fev2012 - 31MAR2013	\$ 10,000,000	Policy période = Durée d'étude négociée	écrite 60j avant terme	non
USA&Canada	Medmarc	2,468.00 €	01fev2012 - 31jan2013	\$ 10,000,000	Policy période = Durée d'étude négociée	écrite 60j avant terme	non
Pays Bas	Allianz	8,950.00 €	01jan2012 - 31mars2015	5,000,000 €			
Pays Bas	CHUBB	500.00 €	11dec2011 - 30SEPT2012	1,500,000 €	1 an	2 mois avant terme	oui, 1 mois
Vehicule CMD	AXA	1,672.25 €	31août2014 - 01sept2015	voir contrat	1 an	2 mois avant term	oui
Déplacement Etranger	April	991.00 €	01mai2014 - 30avril2015	100,000.00 €			
Responsabilité Civile Dirigeants/BOD	Chartis/AIG	51,246.35 €	01jan2014 - 01jan2015	20,000,000.00 €	1 an	1 mois avant term	oui
Responsabilité Civile Cerenis	CHUBB	5,522.70 €	01avr2014 - 31mars2015	5,000,000.00 €	1 an	2 mois avant term	oui
Homme Clé JL Dasseux	Générali	15,021.92 €	15mai2014 - 14mai2015	2,148,878.00 €	1 an	pas préavis	oui
Multirisque PRO Bris de Machines	AXA	360.55 €	01avr2014 - 31mars2015	80,000.00 €	1 an	2 mois avant term	oui
Multirisque PRO Rue de la Découverte - Labège	AXA	1,945.43 €	15dec2014 - 14dec2015	voir contrat	1 an	2 mois avant term	oui
TOTAL		226,463.91 €					

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR

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.

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 au cours des deux derniers exercices.

5.2.2. Principaux investissements en cours de réalisation

Néant.

5.2.3. Principaux investissements envisagés

Néant.

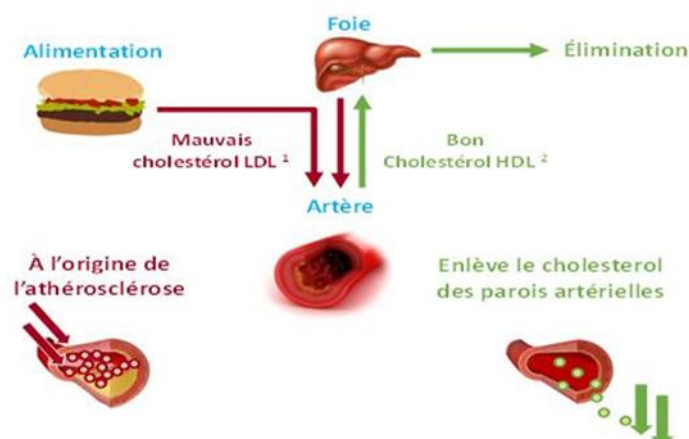
6. APERÇU DES ACTIVITÉS

Cerenis a été fondée en 2005 pour développer une nouvelle approche thérapeutique des maladies cardiovasculaires basée sur l'élimination du cholestérol par l'organisme.

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 conduisent 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 de 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.

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

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

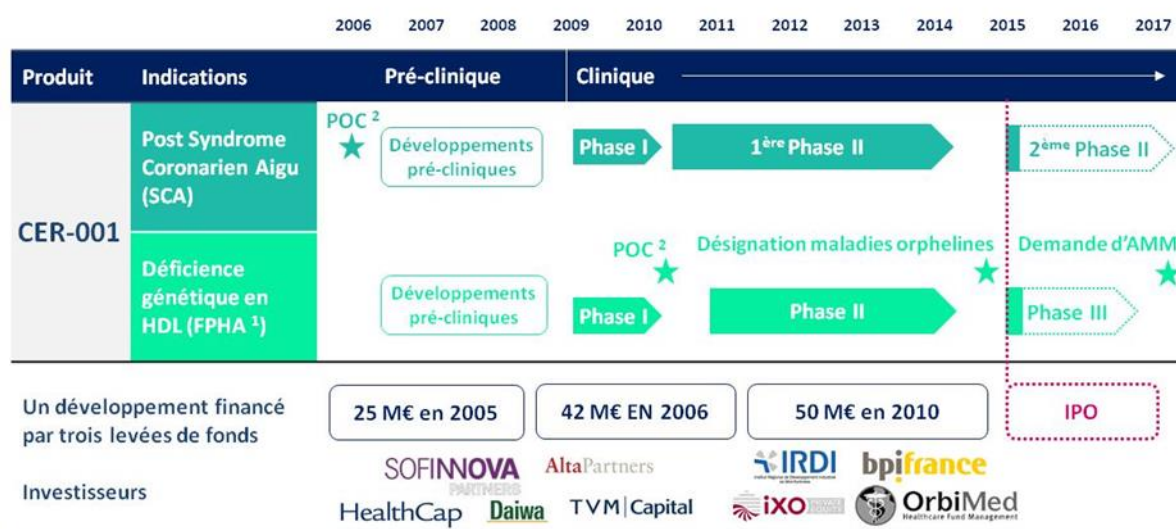
en charge du risque cardiovasculaire. En conséquence, il existe un besoin médical important non encore satisfait afin d'adresser les deux tiers restants du risque cardiovasculaire, et il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux approuvé qui supprime ou traite directement la plaque d'athérome 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 de la maladie orpheline FPHA, 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.



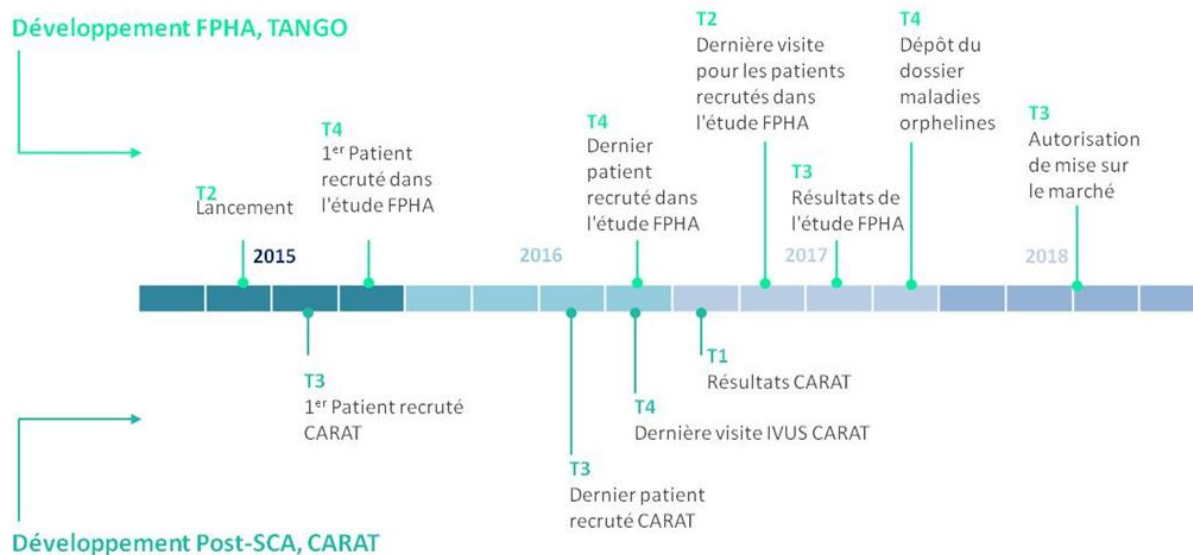
La Société est financée depuis sa création par des fonds de renommée internationale qui ont participé aux différents tours de financement suivant leur entrée respective au capital de la Société.

Cerenis occupe actuellement une position unique dans le domaine des thérapies de gestion du risque cardiovasculaire puisqu'elle conduit le programme clinique 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.
- Seule 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.
- CER-001 bénéficie de deux désignations de médicament orphelin.

Les résultats précliniques et cliniques obtenus avec CER-001 confortent l'approche thérapeutique des HDL mimétiques choisie par Cerenis, qui se prépare à en poursuivre le développement clinique avec deux études :

- Une étude de phase II (Etude CARAT) 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 seront 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) ;
- Une étude de phase III (Etude TANGO) 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.



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 durer jusqu'à 5 ans. 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 (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 d'ores et 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 actuels.

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 parfaitement les propriétés d'une particule HDL naturelle et qui a démontré une efficacité dans la réduction des plaques d'athérome 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 de l'apoA-I et de 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'hypoalphalipoprotéinémie 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 base).

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 20123, 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 base).

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**

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 base) qui, à la date d'enregistrement du présent document de base, 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.

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 base).

- **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 base).

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

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 trois³. 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 :



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.⁴ :

- 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 US⁵ ;
- 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

³ Organisation mondiale de la santé, Aide-mémoire N° 317, mars 2013.

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

⁵ American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2014 Update At-a-Glance. 2014,129: e280-81.

coronarien aigu (SCA). L'hospitalisation des patients atteints de SCA représente plus de la moitié de ce coût, et le traitement médicamenteux environ un quart⁶.

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 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.

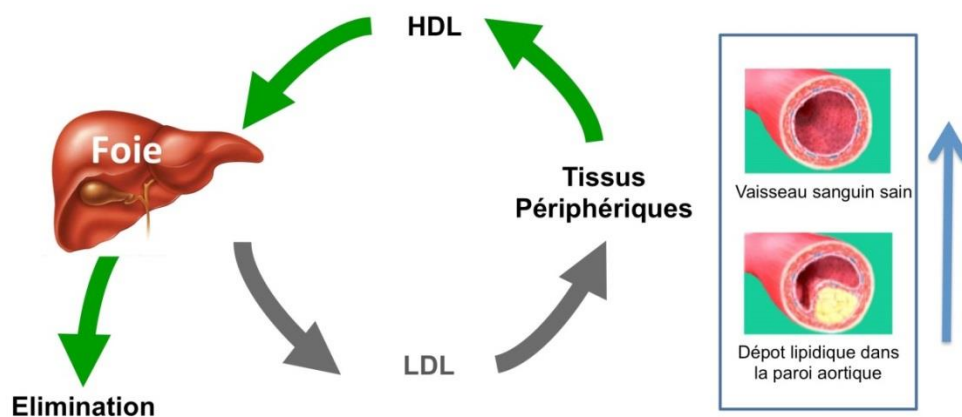


Schéma 2 – Cycle du cholestérol

⁶Site Web les statistiques de la British Heart Foundation Statistics. 2012; <http://www.bhf.org.uk/publications/view-publication.aspx?ps=1002098>

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.

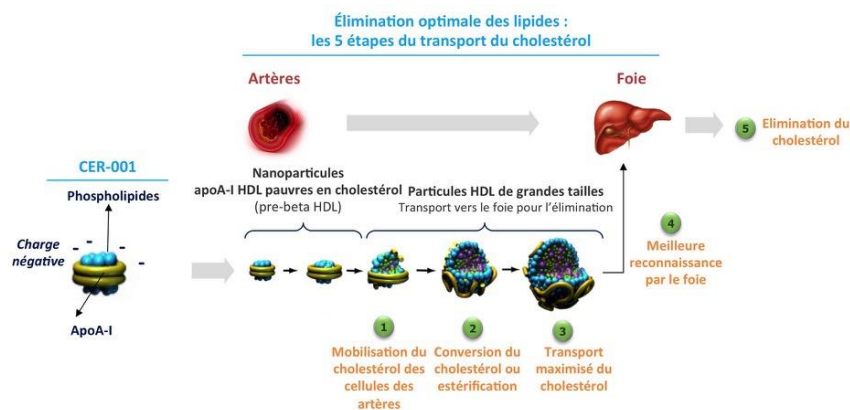


Schéma 3 – Les rôles antagonistes du LDL et de l'HDL dans l'athérosclérose

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, 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 hypolipidémiants (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 hypolipidémiants 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 cardiovasculaire⁷

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 hypolipidémiants. 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).

⁷ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/statine_-_fiche_bum.pdf

- 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® (Colestevlam, 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. 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 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.

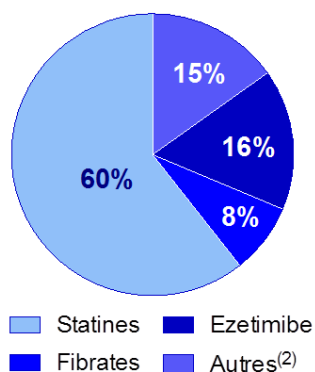
Classe de médicament	Nom du médicament	Ventes 2013 en milliards USD	Société	Chiffre d'affaires 2013 de la société
Statines	Lipitor® (Atorvastatine)	2,3	Pfizer (Etats-Unis, NYSE)	51,6 milliards USD

Classe de médicament	Nom du médicament	Ventes 2013 en milliards USD	Société	Chiffre d'affaires 2013 de la société
	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 communiqué</i>	Bristol-Myers Squibb (Etats-Unis, NYSE)	16,4 milliards USD
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 Hypolipémiants⁽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 que localement la maladie, 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 cardiovasculaire⁸.

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-même⁹, 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 terme¹⁰. 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 ézétimibe/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 clinique¹¹ (respectivement 32,7 % et 34,7 %).

Ainsi existe-t-il un besoin médical important non encore satisfait afin d'adresser les deux tiers restants du risque cardiovasculaire⁸ : même les patients qui sont traités au 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)¹².

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 disponibles¹³.

⁸ Ridker PM The JUPITER trial: results, controversies, and implications for prevention. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009; 2: 279-285

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (Décès CV/IM/angor instable/revascularisation coronarienne/AVC)

¹² <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/>

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

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).

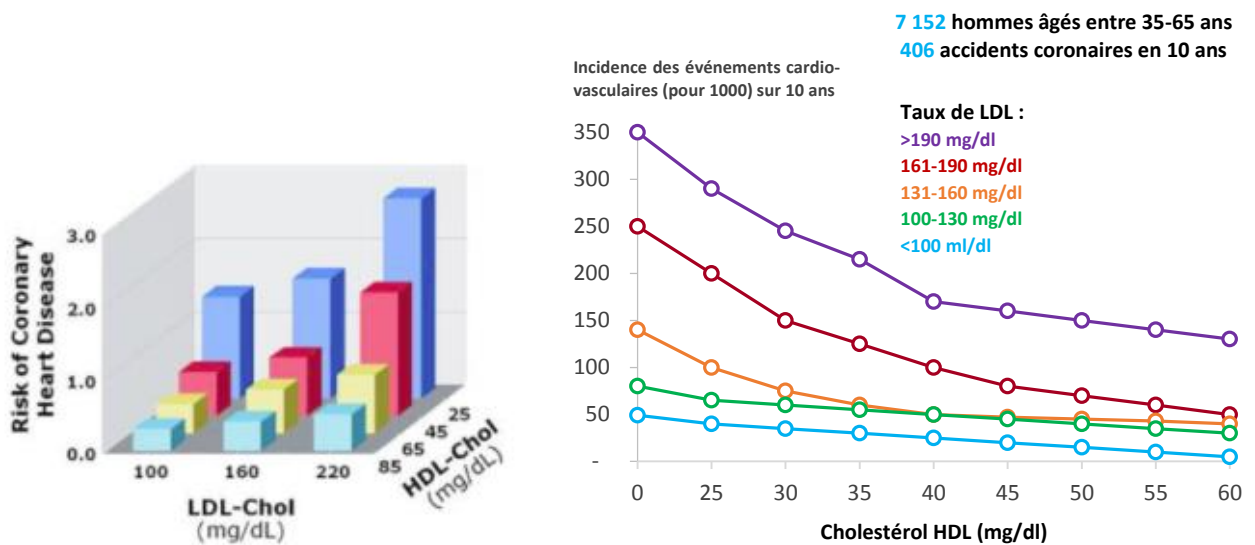


Schéma 4 – Études Framingham (à gauche) et PROCAM (à droite)

- 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 ans¹⁴ 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.
- L'essai Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT)¹⁵ 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 INTERHEART¹⁶, 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

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

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 AMORIS¹⁷, une étude prospective suédoise sur plus de 175 000 patients suivis pendant 6 ans ainsi que dans l'étude PRIME¹⁸, 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 population¹⁹.

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., 2012²⁰, 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 maladie cardiovasculaire (JUPITER, une étude de la rosuvastatine contrôlée par placebo chez plus de 17 802 hommes et femmes asymptomatiques (Mora et al., 2013²¹).

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. Structuellement, 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

¹⁷ 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*.

¹⁸ Luc, G. et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis*. 2002 Aug;163(2):377-84.

¹⁹ Rohatgi et al. HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. *NEJM Epub* November 18, 2014.

²⁰ 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.

²¹ 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.

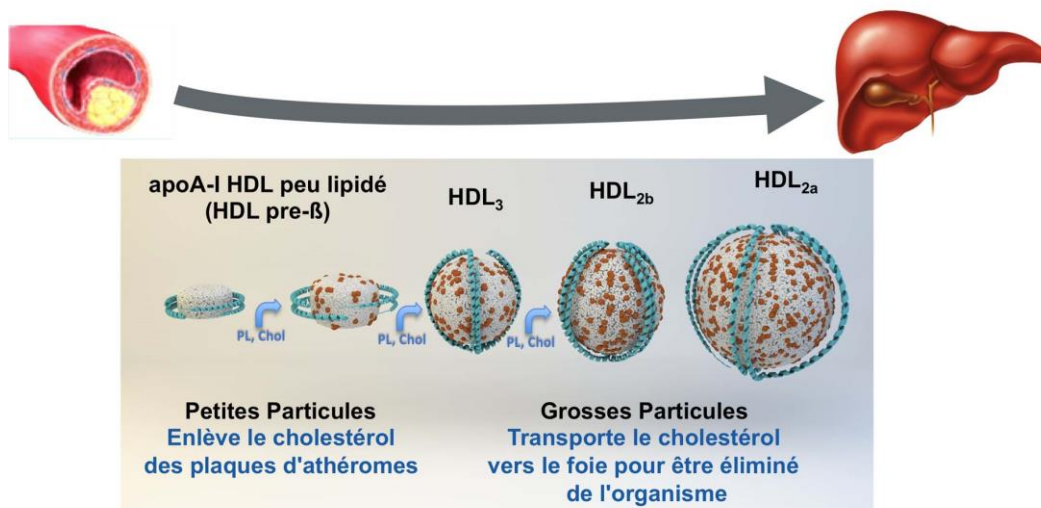
« vides » et ont la plus grande capacité de mobilisation du cholestérol. Ces petites particules augmentent en taille à mesure qu'elles se chargent de cholestérol, devenant des particules HDL matures ou HDL α , plus grandes et capables de restituer le cholestérol au foie qui en assurera l'élimination (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%²²²³²⁴²⁵ 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.



²² 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.

²³ O'Connor P.M., et al Pre- β HDL in plasma of normolipidemic individuals: influences of plasma, age, and gender. *J. Lipid Res.* 1998, 39: 670-678.

²⁴ 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.

²⁵ 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 et conçue par bio-ingénierie, 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 Company²⁶ 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)

²⁶ Marchesi M. et al. Apolipoprotein A-I^{Milano} 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

- 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 0,5 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.

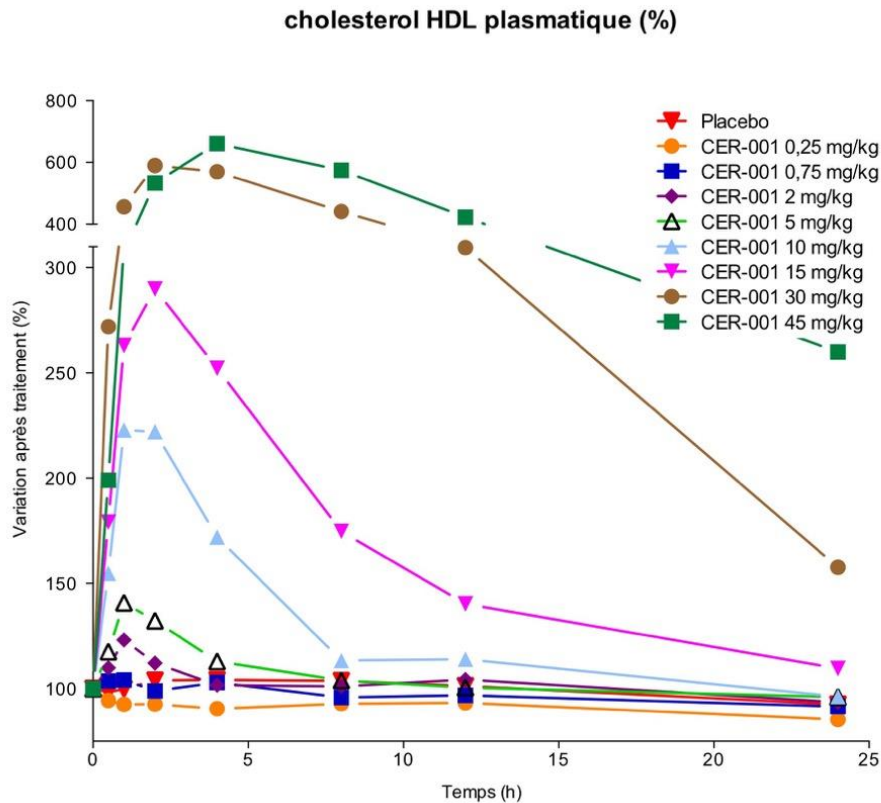


Schéma 6 — CER-001 mobilise le cholestérol en HDL : une étude de phase I à dose unique croissante

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 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 base).

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 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 hypolipédiant 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 hypolipédiant 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.

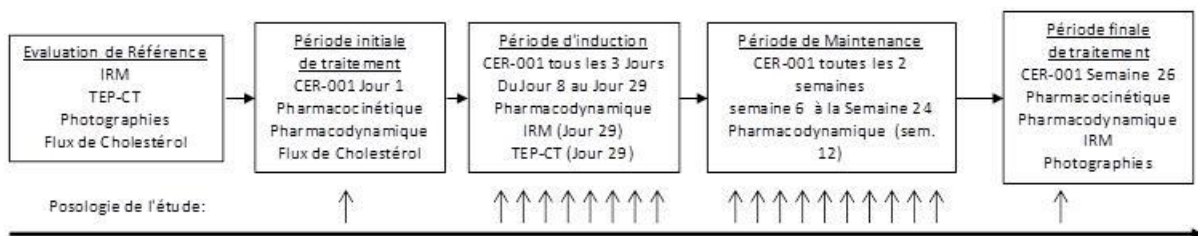


Schéma 7 : Etude SAMBA

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.

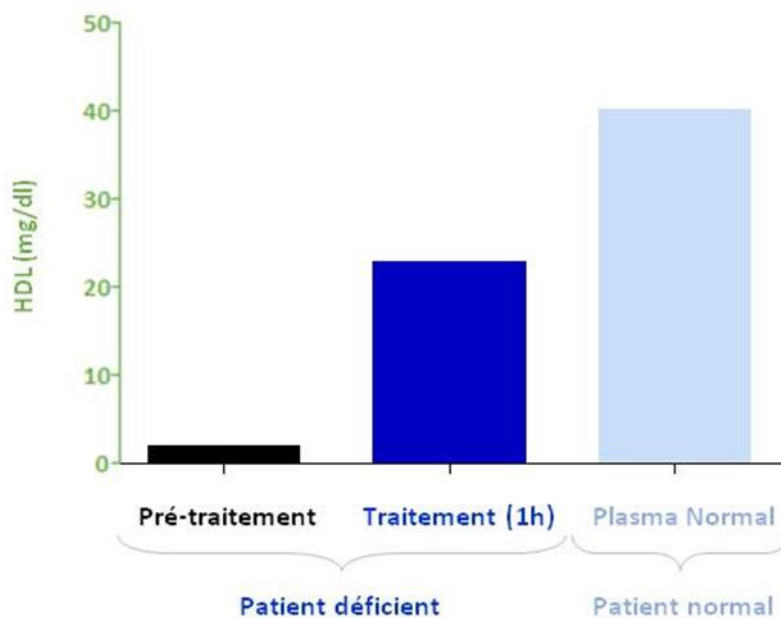


Schéma 8 : Chargement en cholestérol de la particule HDL CER-001 pré-β

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 administration de CER-001. CER-001 augmente de 44 % ($p = 0,018$ vs référence) la sortie du cholestérol cellulaire.

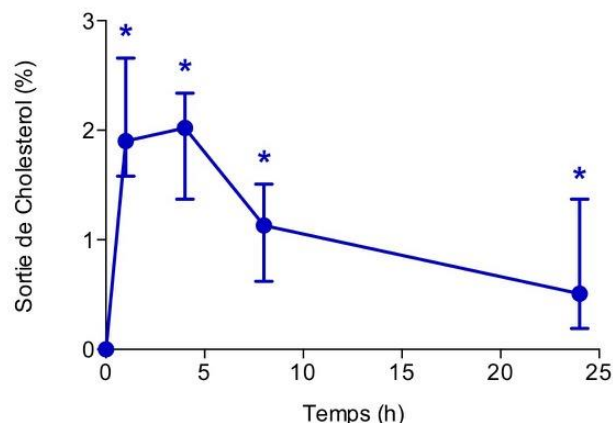


Schéma 9 : Sortie de cholestérol cellulaire en excédent de la valeur de référence après la première injection

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.

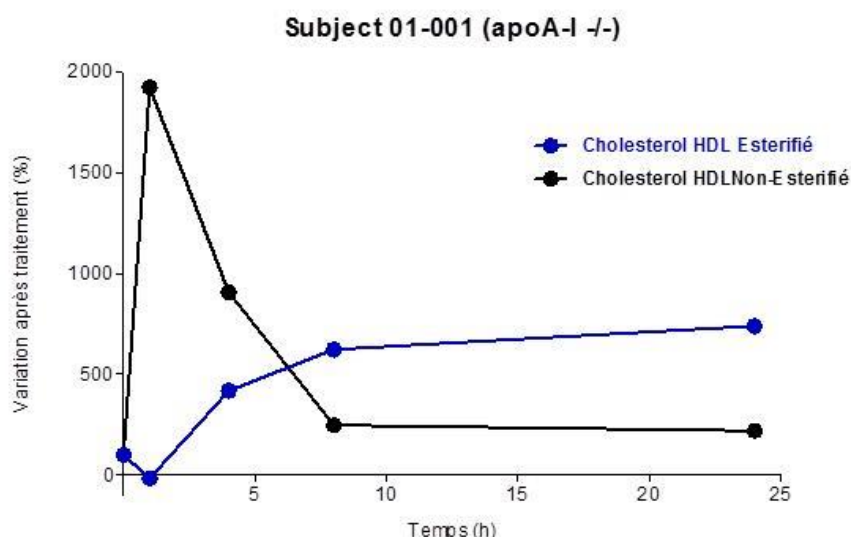


Schéma 10 : Le cholestérol mobilisé par CER-001 est en suite « verrouillé » au sein de la particule par l'action de la LCAT qui transforme le cholestérol en une forme moins mobile, les esters de cholestérol. (Sujet 01-001 avec déficience en apoA-I)

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 dose administrées sont similaires démontrant ainsi que l'efficacité de l'élimination ne s'atténue pas avec le temps.

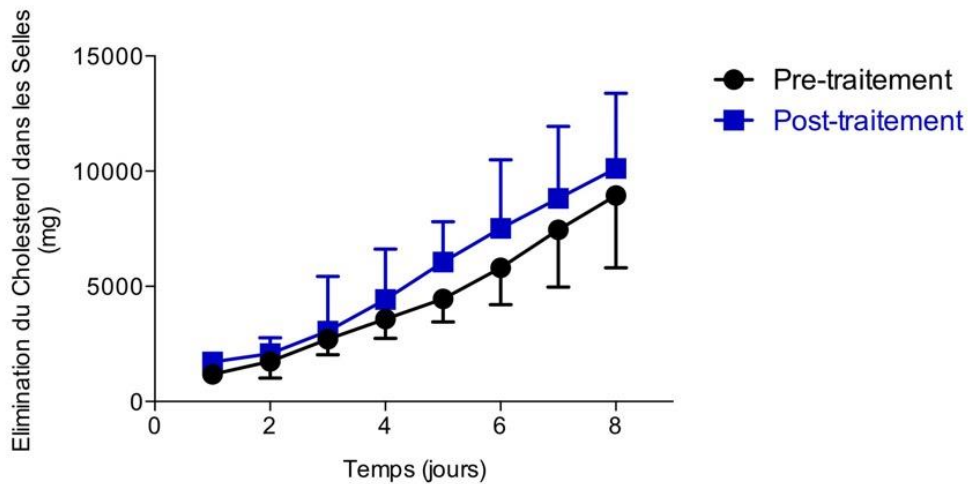


Schéma 11 : Élimination du cholestérol de l'organisme par CER-001

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, est représentée dans le schéma 12.

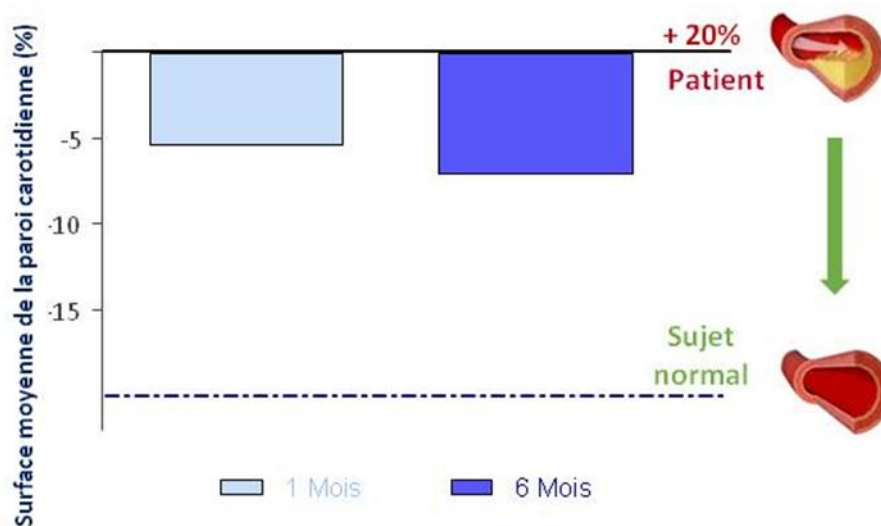


Schéma 12 : Régression de la surface médiane de paroi vasculaire de l'aorte et de la carotide, après 1 mois et après 6 mois de traitement [IRM ; n=7]

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)

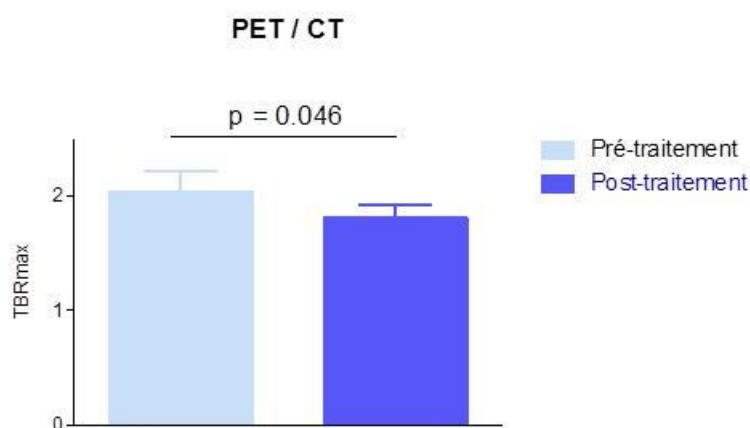


Schéma 13 : Réduction de l'inflammation de la paroi vasculaire de la carotide (phase d'induction) [PET-CT ; n=7]

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)²⁷.

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.

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, 2002²⁸, 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

²⁷ 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.

²⁸ Corti, R., et al. Lipid Lowering by Simvastatin Induces Regression of Human Atherosclerotic LesionsTwo Years' Follow-Up by High-Resolution Noninvasive Magnetic Resonance Imaging *Circulation*, 2002, 106:2884-2887.

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.

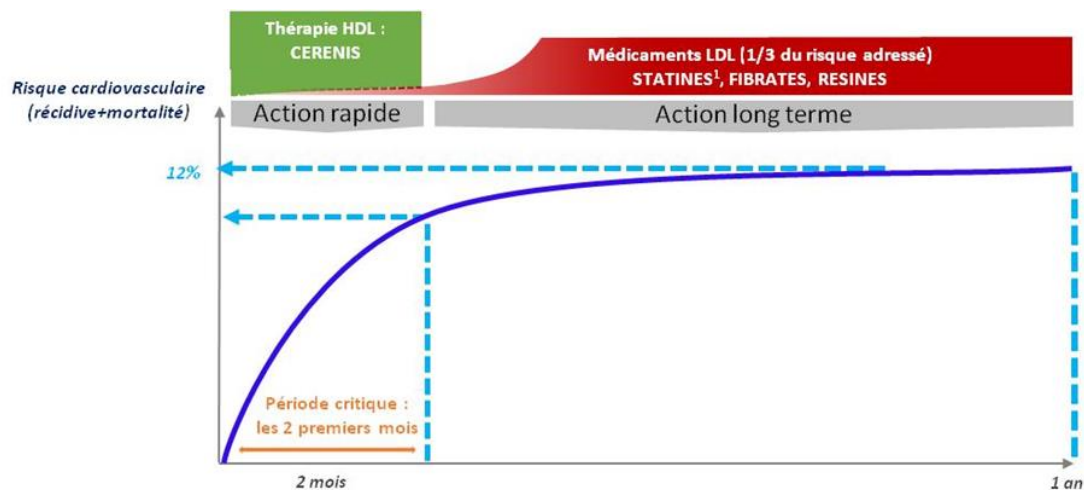


Schéma 14 : CER-001 fait régresser l'athérosclérose de la carotide

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.

Les données ont été récemment présentées lors de la session « Late Breaking Clinical Trials » (études cliniques récentes) au congrès de la Société Européenne d'Athérosclérose (EAS) Barcelone juin 2014 et viennent de faire l'objet d'une publication internationale²⁹.

²⁹ 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-alpha-lipoproteinemia J Lipid Res. 2015 Jan 5. ePub.

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'hypoalphalipoprotéïnémie 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 Pr Bryan Brewer (MedStar Research Institute, Washington DC, Etats-Unis), 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 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 :

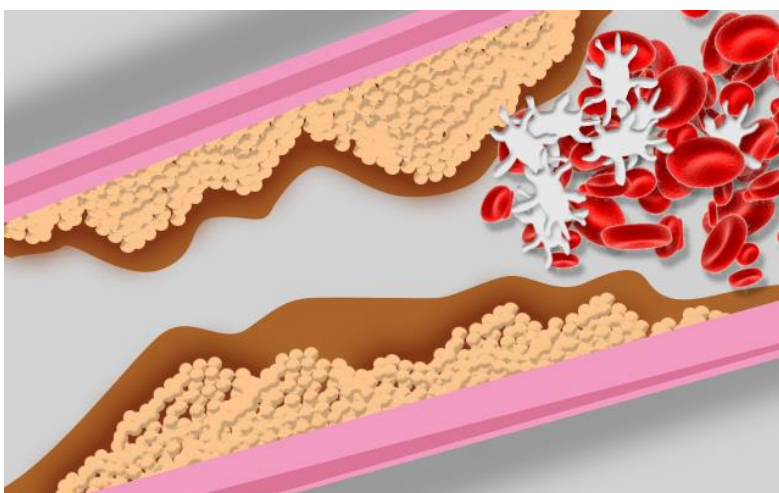
- la prévention secondaire (prévention de la récurrence) chez les patients présentant un SCA (post-SCA), et
- le traitement de patients atteints d'anomalies génétiques héréditaires du métabolisme du cholestérol HDL (Hypoalphalipoprotéinémie familiale primaire, FPHA), pour laquelle deux désignations distinctes 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 prêt à entrer en phase III pour le traitement du FPHA.

6.3. PRINCIPALE INDICATION DE CER-001, LA PRÉVENTION SECONDAIRE DES ÉVÈNEMENTS 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 repos³⁰. 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 gérée 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 hypolipémiants (statines, inhibiteurs d'absorption intestinale du cholestérol, ...) associés à d'autres médicaments, par exemple à des traitements contre l'hypertension.

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 patient³¹.

³⁰ 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.

³¹ National Healthcare Cost and Utilization Centers for Medicare and Medicaid Services

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 SCA³².

- 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'événement³³.
- 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 plus³³.

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 cardiovasculaires³⁴ :

		Augmentation du risque par rapport à la population globale	
Événement 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 survenance d'un SCA. CER-001, en s'ajoutant aux traitements hypolipémiants de long terme, permettrait une baisse additionnelle du taux de mortalité et de

³² 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.

³³ Go, A.S. et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013, 129:e28-e292

³⁴ 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.

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.

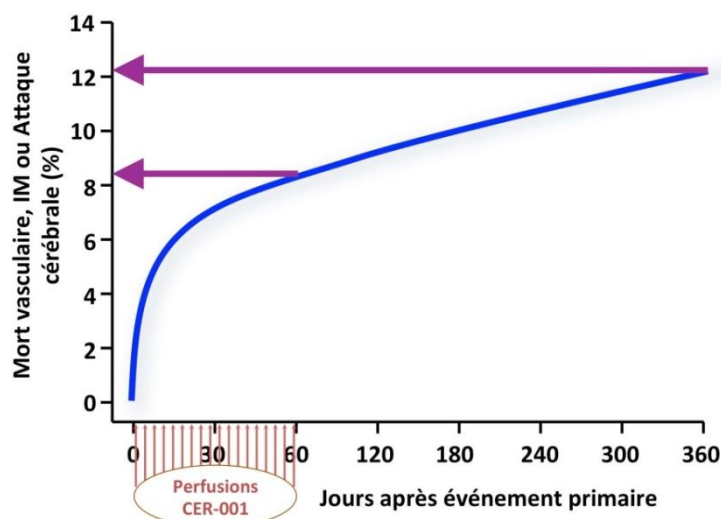
L'élimination du cholestérol accumulé dans les parois vasculaires devrait réduire la taille des plaques et l'inflammation associée, en particulier pendant la période de vulnérabilité accrue aux récives cardiovasculaires, et réduire ainsi l'incidence de ces dernières³⁵.

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 récive 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'événement cardiaque, ces patients bénéficieraient particulièrement d'un traitement HDL immédiatement après l'événement 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'événement cardiaque. Ce cycle pourrait être répété après un intervalle de plusieurs mois ou années en cas de récive cardiovasculaire.

Les deux tiers des récives 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'événement primaire (schéma 15), à raison d'une par semaine, afin de concentrer le traitement durant cette fenêtre d'opportunité clinique maximale.



³⁵ Rader et al NEJM 2014, cited in Chapter 1.

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-Unis³⁷.

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.

Une nouvelle étude de phase II contrôlée par placebo, CARAT (CER-001, Atherosclerosis Regression ACS Trial), est actuellement en préparation 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 300 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. 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

³⁶ 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.

³⁷ 2015 Update of the Heart Disease and Stroke Statistics, publié par l'«*American Heart Association*».

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 comparés 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.

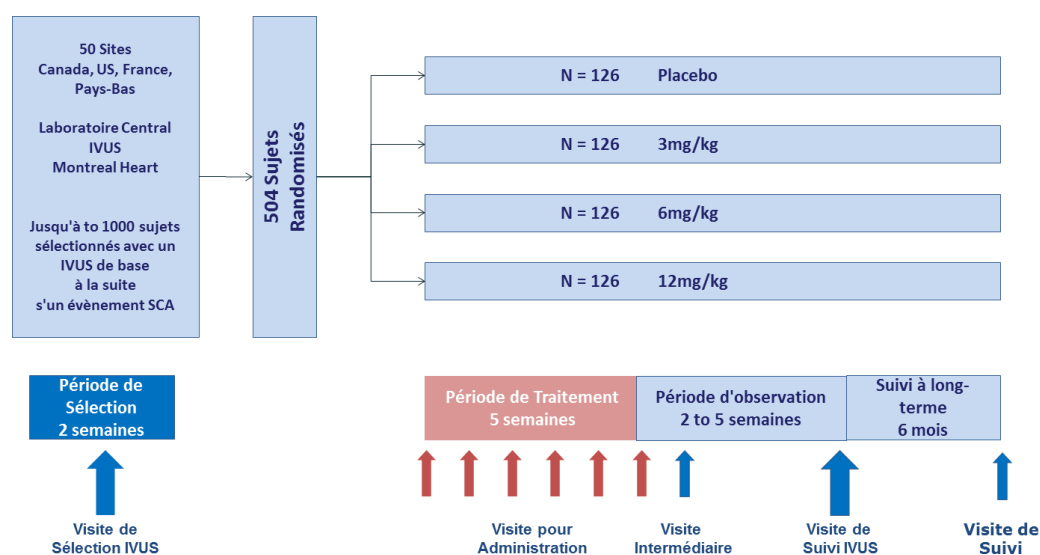


Schéma 16 : Etude CHI SQUARE

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, Canada³⁸) 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

³⁸ 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.

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 Australie³⁹) 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 statines).

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).

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

³⁹ Présentation at the 2014 Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy, Adelaide, Australia

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

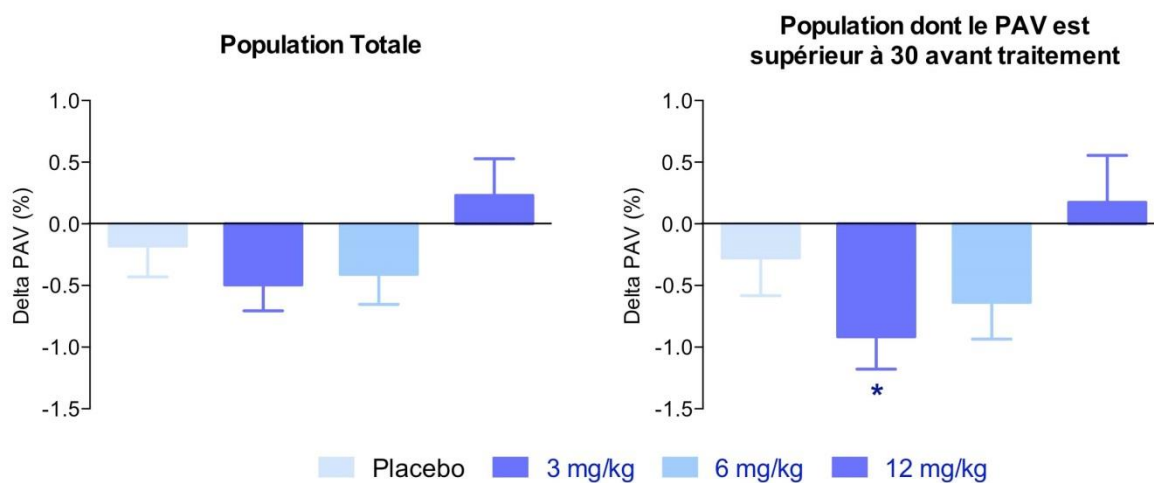


Schéma 17 : Représentation graphique du PAV du tableau 3

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

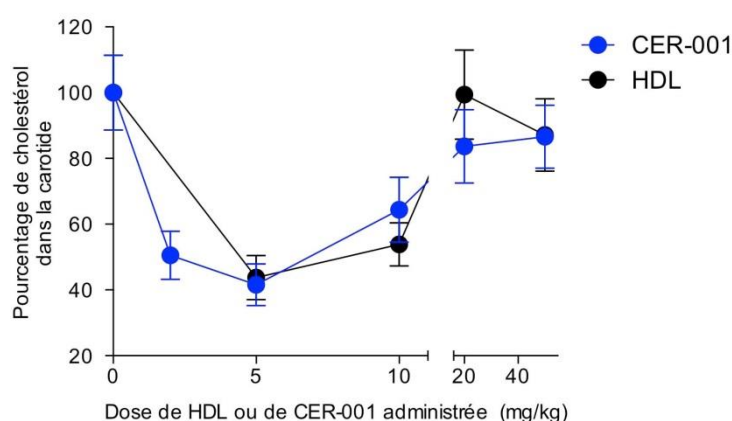


Schéma 18 : pourcentage de régression - CER-001 se comporte comme une HDL naturelle

Les données du modèle préclinique qui font l'objet d'un manuscrit pour une publication scientifique 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.

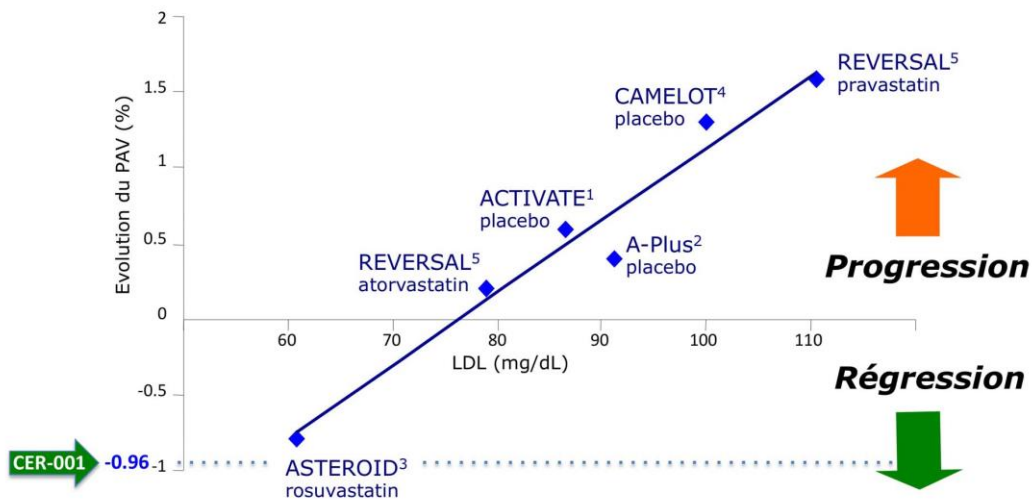
De nombreux enseignements peuvent être tirés de CHI SQUARE et valident la pertinence clinique de CER-001 :

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}⁴⁰. 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

⁴⁰ 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.

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.



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 efficace⁴¹.
 - 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 à conduire 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 envisage de mener 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, sera 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 sera réalisée principalement dans quatre pays (Australie, Hongrie, Etats-Unis et Pays-Bas).

L'objectif clinique primaire de l'étude sera 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,

⁴¹ 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.

de manière statistiquement significative. L'enrôlement du premier patient interviendrait au troisième trimestre 2015, avec des résultats préliminaires disponibles au début 2017.

L'étude sera 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).

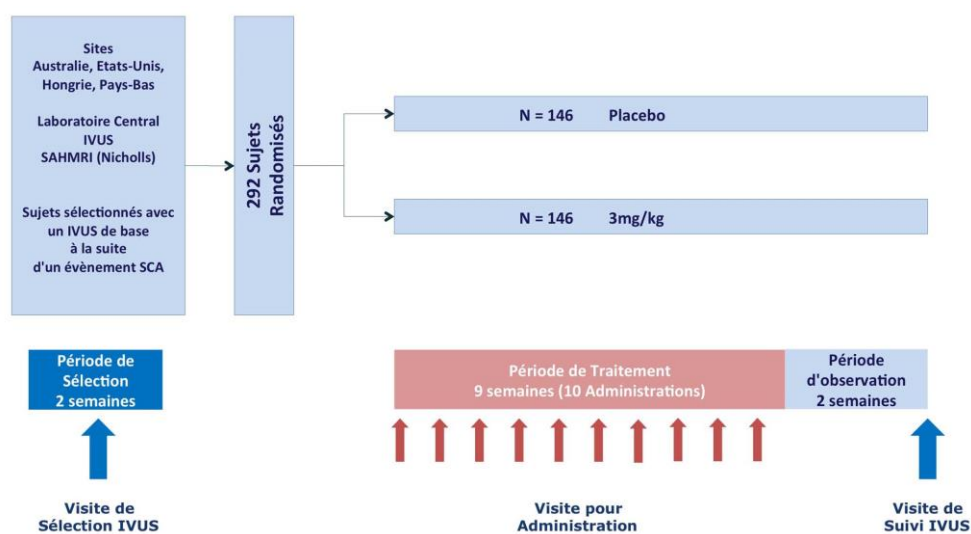


Schéma 20 : Design de l'étude CARAT

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

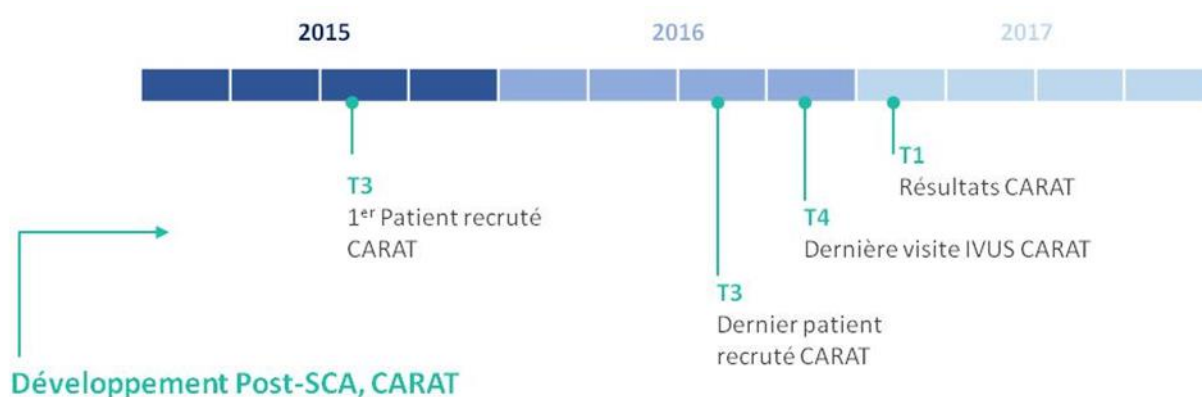
- Recrutement de patients présentant des plaques d'athérome importantes.
- La sélection d'une population de patients avec un volume de plaque plus élevé augmentera le signal du traitement par rapport à la valeur à l'entrée de l'étude, donnant plus de « marge » pour démontrer par IVUS une régression de 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 traitement⁴².
- Administration de la dose optimale (3 mg/kg) un plus grand nombre de fois.

⁴² Nicholls, S.J., et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome JACC 2010, 55,2399-407.

- 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

Le calendrier et le déroulement des études que la Société se prépare à mener, sur l'indication de traitement post-SCA, et qui précéderont la commercialisation sont les suivantes :



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.

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.

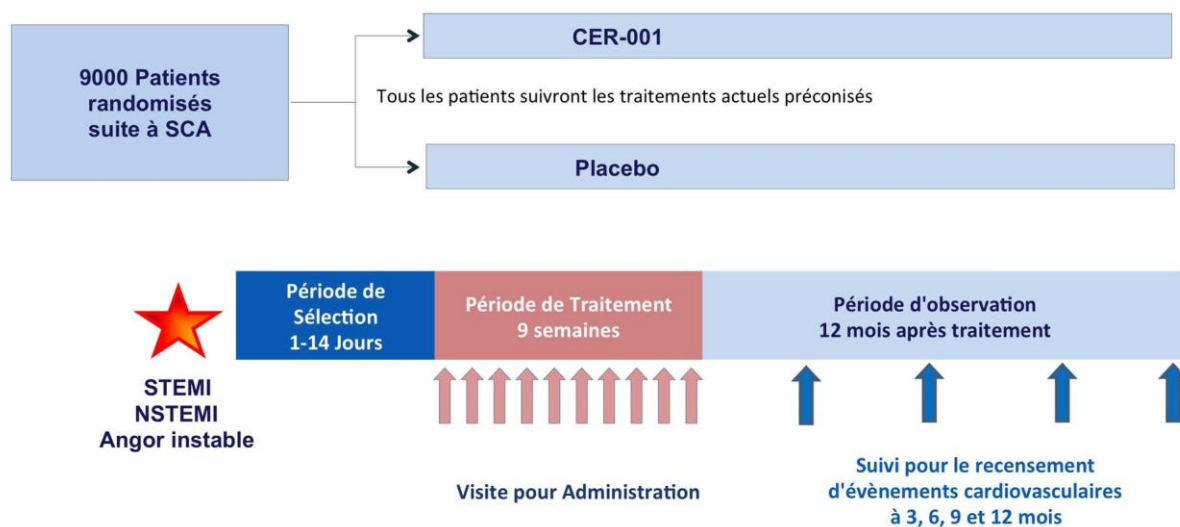


Schéma 21 : Design de l'étude CALMS

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

6.4.1. Base moléculaire et génétique de la FPHA

L'hypoalphalipoprotéïnémie (« 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/dl⁴³,
- Et associé à un critère génétique reflété par:
 - o Soit un défaut connu dans l'un des gènes responsables de la synthèse ou de la maturation des particules HDL, ou
 - o 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 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-ci⁴⁴. 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 LDL⁴⁵).

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

⁴³ 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.

⁴⁴ Saeedi, R., et al. A review on lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. Clin. Biochem. ePub (2014)

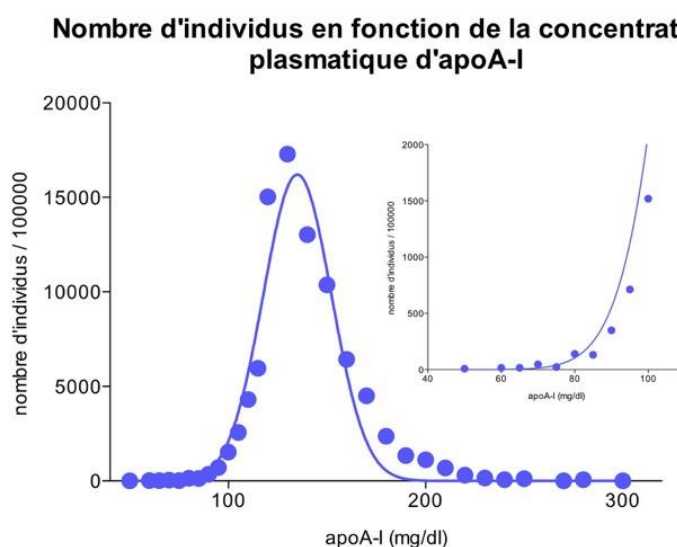
⁴⁵ Harchaoui, K., et al. Abstract 1099 : Reduced Fecal Sterol Excretion in Subjects with Low HDL Cholesterol Levels. Circulation. 2007,116:II_220. et Reduced fecal sterol excretion in subjects with familial hypoalphalipoproteinemia. Atherosclerosis; 2009 ;207:614-6, Glueck, C.J. et al., Familial hypoalphalipoproteinemia. 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)

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 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.

Schéma 22 : Distribution de la concentration d'apoA-I de la population des États-Unis⁴⁶



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 Europe⁴⁷.

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.

⁴⁶ 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>

⁴⁷ Reference: EU/3/12/1051

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.

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'estérification. Cerenis entend recruter ce type de patients dans l'étude TANGO afin de développer 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 très peu de patients ont été traités à ce jour.

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-I⁴⁸.

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 approuvé⁴⁹.

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 :

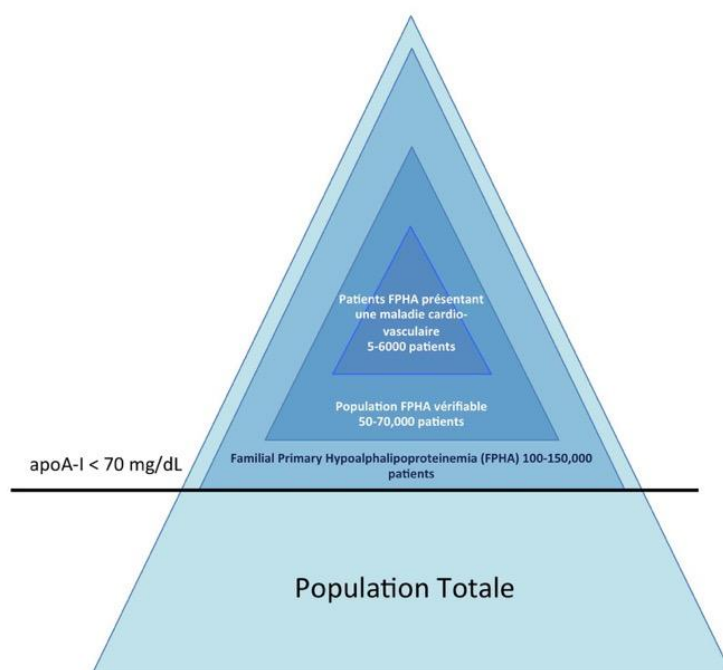


Schéma 23 : Population vérifiable atteinte de FPHA

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

⁴⁸ EMA/OD/063/14 et EMA/OD/064/14

⁴⁹ www.emea.eu.int

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).

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 envisage de mener une plus grande étude de confirmation chez les patients atteints de déficiences en apoA-I, ABCA1 et LCAT.

Caractéristiques de la phase III envisagée

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

L'étude sera menée aux États-Unis, au Canada et en Europe. L'essai TANGO sera 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 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 recevront 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'aorte).

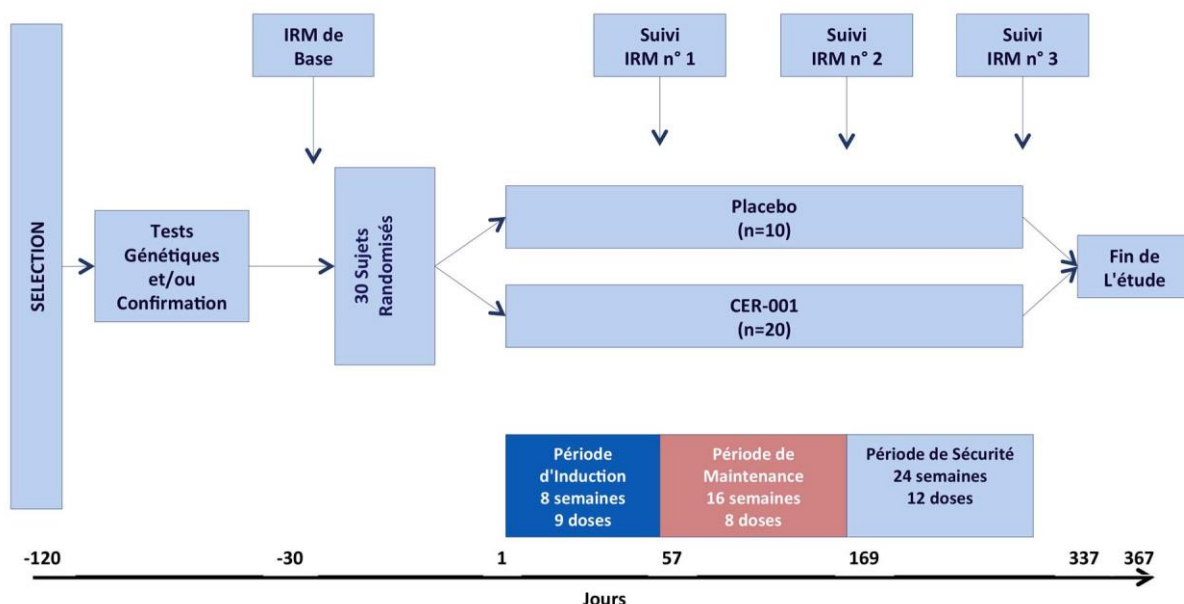


Schéma 24 : Design de l'étude TANGO

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.

Résultats déjà existants

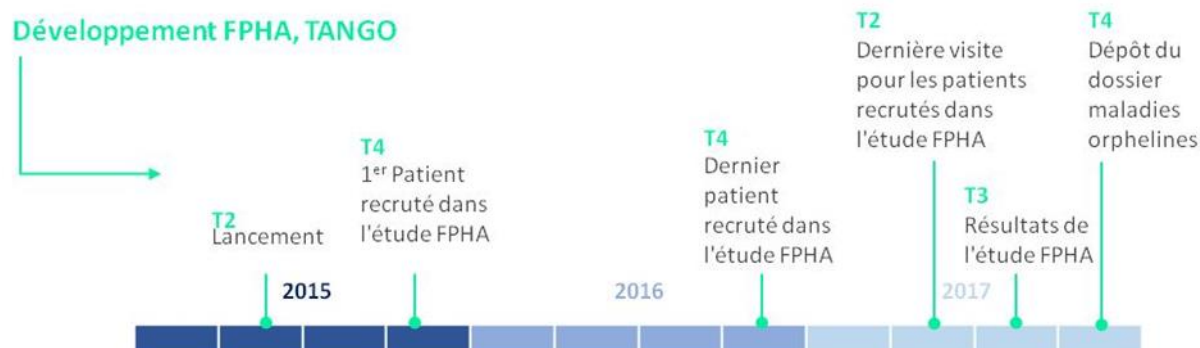
Même si l'évaluation d'efficacité de CER-001 dans une petite population sera basée sur un échantillon de petite taille, une base importante des données de sécurité a été établie prenant en compte l'ensemble des populations de patients déjà traitées dans toutes les études cliniques menées à ce jour par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



6.5. STRATÉGIE 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 FPHA, 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 FPHA, des indications gérées par des spécialistes. Ces spécialistes sont identifiés, ce qui ne requiert qu'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 base, 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 évènements 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 THÉRAPIES 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.

		Indications	Préclinique	Phase I	Phase II	Phase III
Produits devant entrer en nouvelle phase de développement						
CER-001	HDL Recombinante	Post SCA				
		Hypoalphalipoprotéinémie Familiale Primaire (FPHA)/maladies orphelines Déficience en ApoA-I et ABCA1				
Autres produits en portefeuille						
CER-209	Stimulateur récepteurs HDL	Stéatose hépatique non alcoolique (NASH)				
		Dyslipidémie avec un faible taux de HDL				
CER-001	HDL recombinante	Hypercholestérolémie Familiale (FH)/maladie rare				
CER-522	Peptide, mimétique de HDL	Sténose de la valve aortique				
CER-002	Agoniste PPAR Delta	Dyslipidémie avec un faible taux de HDL				
		NASH				
		Lupus				

- CER-001 :
 - Hypercholestérolémie familiale :
Une autre étude de phase II (MODE) a validé l'intérêt de CER-001, cette fois de l'autre côté 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. 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 le 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. Les patients qui présentent des niveaux très élevés de cholestérol LDL en dépit des traitements hypocholestérolémiants (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 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'aphérèse LDL.

Une présentation scientifique de ces résultats a été faite récemment dans la section " Etudes cliniques récentes" (*Late Breaking Clinical Trials*) au congrès de la Société européenne d'athérosclérose (EAS) Barcelone, 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* »).

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 hypolipémiants.

Le CER 209 propose un nouveau mécanisme d'action dans le traitement 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 du cholestérol HDL a amélioré la compréhension du métabolisme des HDL et ouvre de nouvelles voies pour développer des approches thérapeutiques⁵⁰. 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 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 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 jusqu'à 300 et 400 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 par le foie 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.

⁵⁰ 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.

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 d'une synthèse et d'une 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)⁵¹.

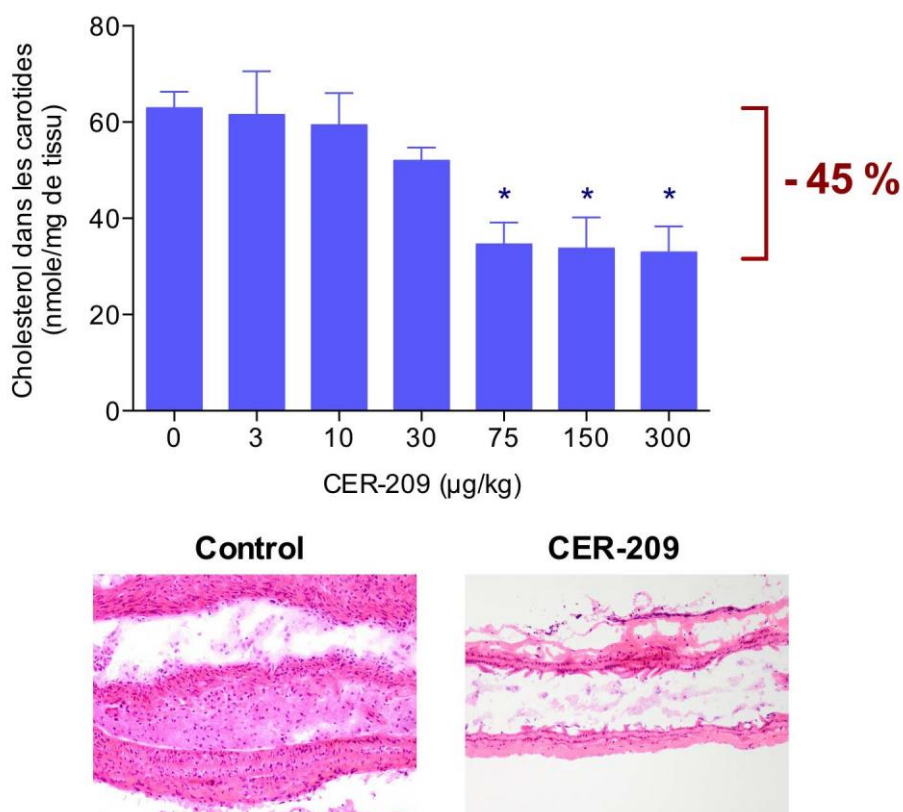


Schéma 25 – Régression de la plaque par le CER-209⁵² (modèle préclinique validé)

⁵¹Goffinet, M., et al. P2Y13 receptor regulates HDL metabolism and atherosclerosis in vivo. PLoS ONE 2014 9(4): e95807.

⁵²Cerenis US Patent 8,349,833 (2013).

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 graisseuses non alcooliques (« *Non-alcoholic fatty liver disease* », NAFLD) et des stéatoses hépatiques non alcooliques (NASH)⁵³.

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 %⁵⁴ de la population mondiale. Elle se présente sous forme d'infiltrations graisseuses 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 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

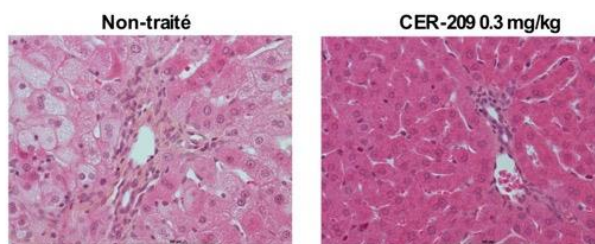
Une étude préliminaire de validation de concept a été réalisée dans un modèle préclinique.

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

⁵³ 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.

⁵⁴ 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

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 II pour le NASH.

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 II pour le NASH.

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.

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 en mesurant les biomarqueurs 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.

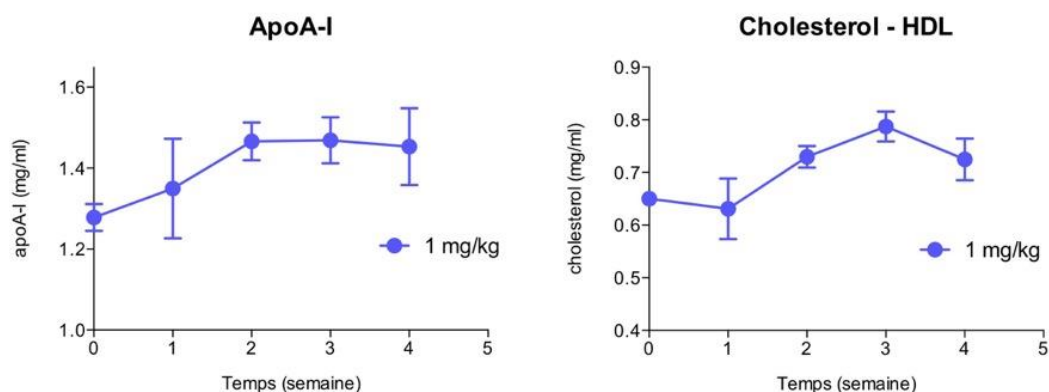


Schéma 26 – Augmentation des taux de cholestérol HDL et d'apoA-I avec le CER-002 dans un modèle préclinique

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).

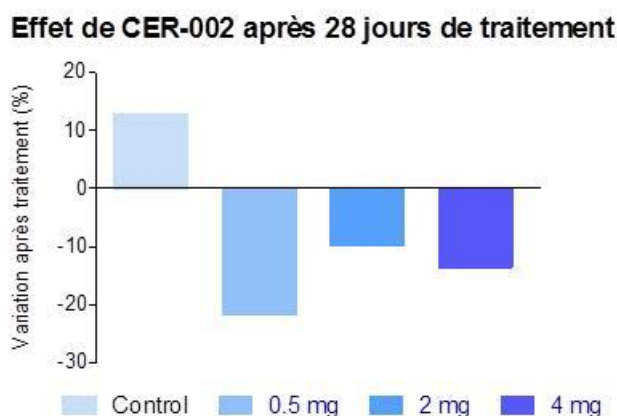


Schéma 27 : Changements des γ GT chez les sujets atteints du syndrome métabolique

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).

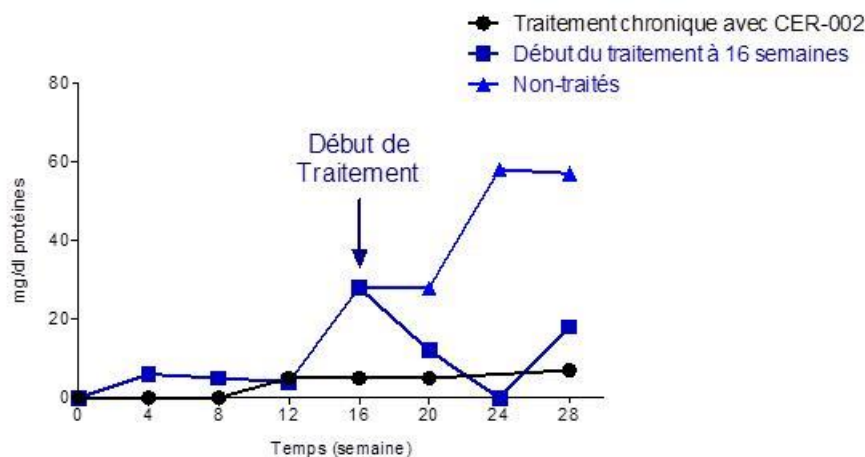


Schéma 28 : Prévention ou inversion du LSE rénal par le CER-002

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.

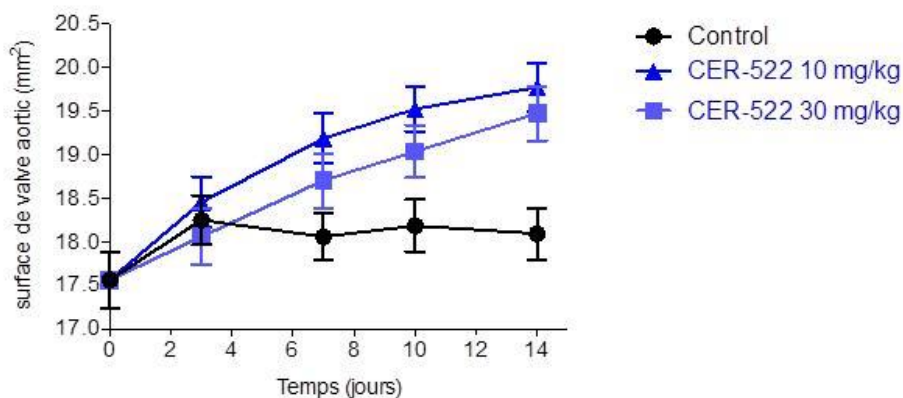


Schéma 29 – CER-522 diminue la sténose valvulaire aortique comme le démontre l'augmentation de la surface de la valve dans un modèle préclinique

Étant donné que les traitements hypolipémiants 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 très 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 encore non résolus, à la date d'enregistrement du présent document de base, 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 sécrète. Cette souche unique et innovante est la propriété de la Société.

Lors de leur culture, les cellules se multiplient et sécrètent 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 processus de fabrication de Cerenis conduit à des formes très pures de l'apoA-I.

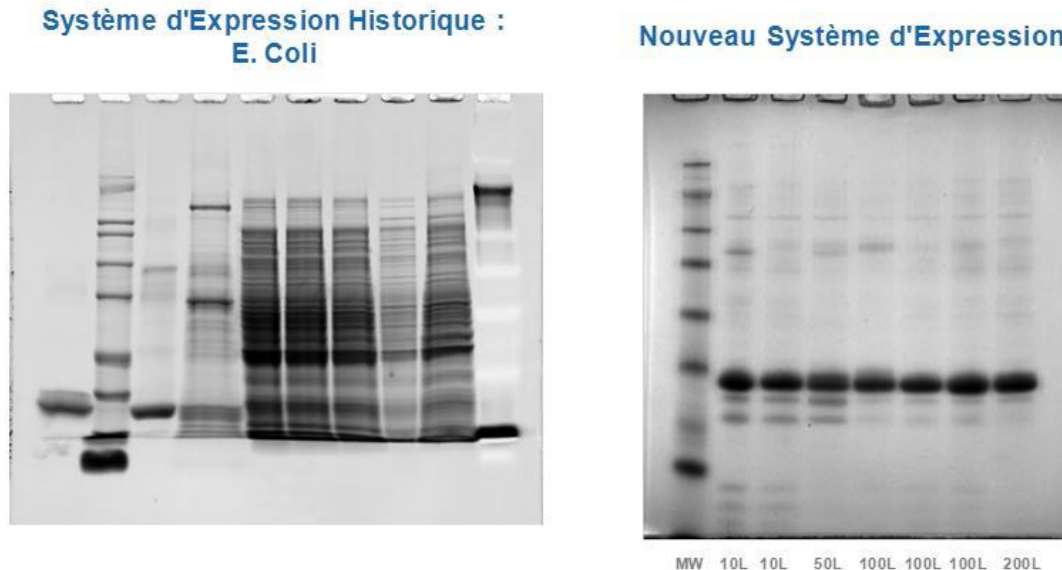


Schéma 30 – Système d'expression exclusif de Cerenis surmonte les problèmes traditionnels de production de l'apoA-I et permet la production commercialement viable d'apoA-I hautement purifiée

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 colonnes 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 capture. 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-001.

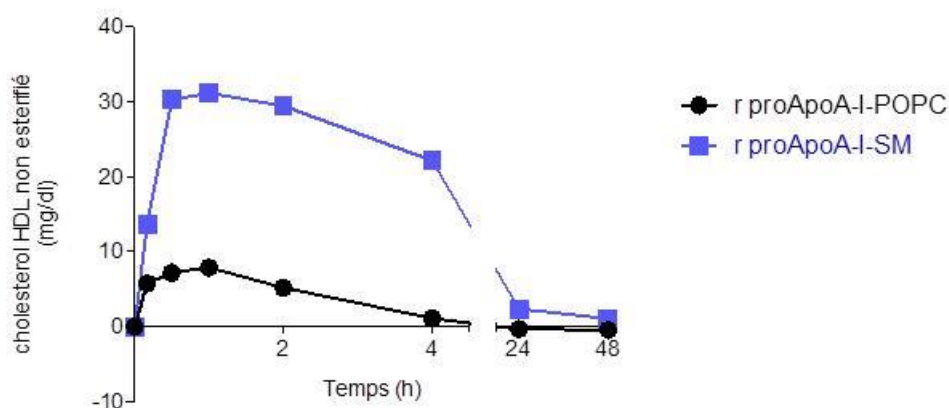


Schéma 31 : La composition en phospholipides est critique pour augmenter la puissance. Ce graphique montre une meilleure mobilisation de cholestérol avec les complexes d'apoA-I à base de sphingomyéline (SM) en comparaison avec l'apoA-I à base de lécithine (POPC).⁵⁵

Les autres mimétiques d'HDL ont été fabriqués principalement avec de la lécithine, un lipide non chargé provenant de l'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.

⁵⁵ Extrait de la demande de brevet : Methods of treating dyslipidemic disorders. JL Dasseux et al. US2004/0067873

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.

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.

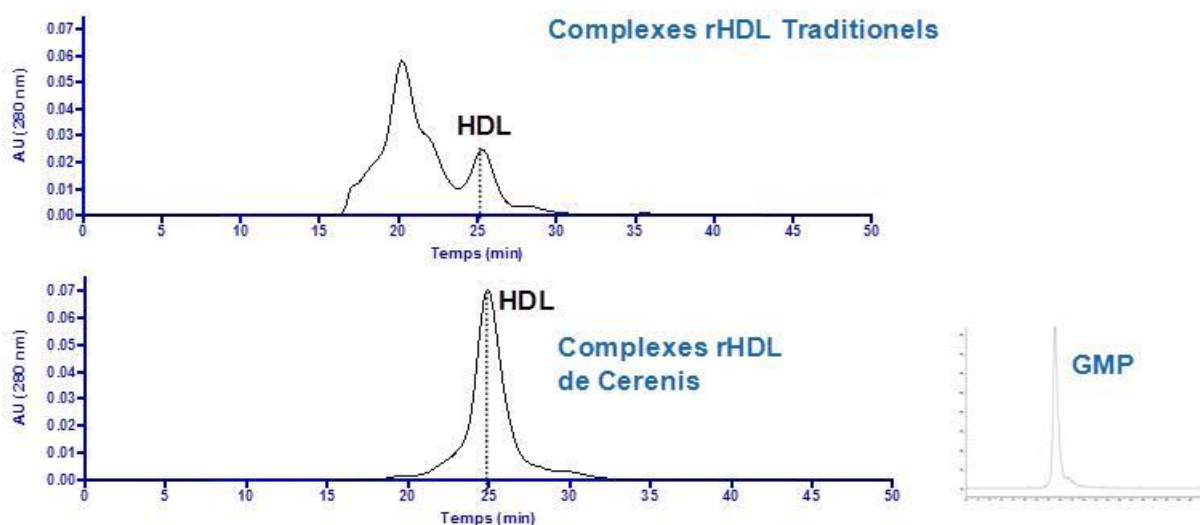


Schéma 32 – CER-001 : Un médicament homogène

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.

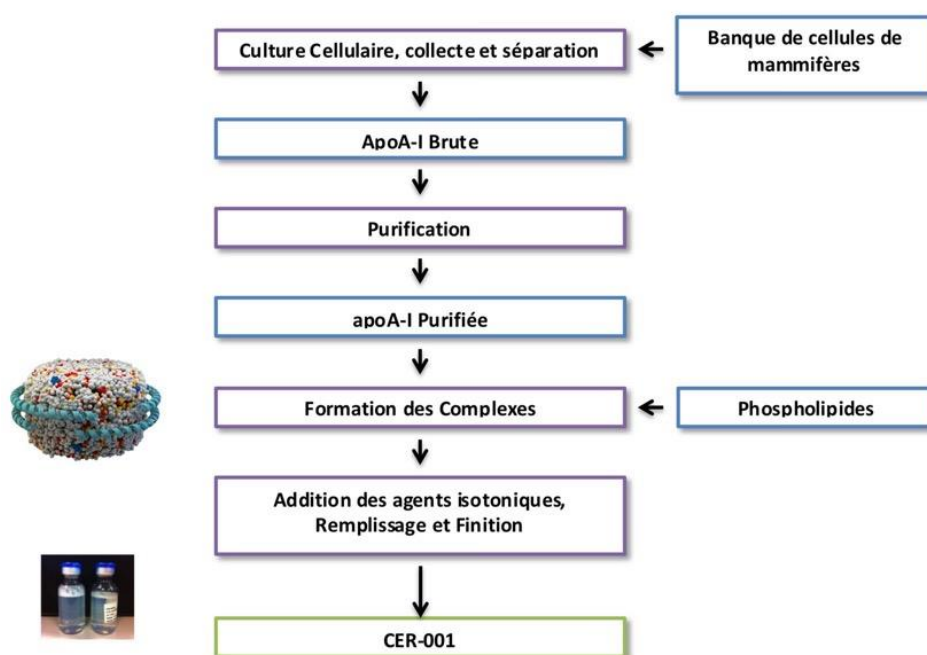


Schéma 33 – Procédé de production du CER-001

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 montré⁵⁶ 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.

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 obtenues par bio-ingénierie 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 base. 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

⁵⁶ Etude SAMBA

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.

Par la suite, le développement a été interrompu prématurément en phase II par Pfizer en raison de problèmes de sécurité liés⁵⁷ à des contaminants, conduisant Pfizer à redéfinir une nouvelle souche *E. coli* et un nouveau procédé de fabrication, objet de la licence à The Medicines Company. Cerenis estime que le MDCO-216 se heurte à deux obstacles majeurs, à savoir démontrer la sécurité du produit et maximiser la mobilisation du cholestérol (au moins 5 à 7 fois moins puissante que CER-001).

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, et assemblés en complexes par une dialyse utilisant un détergent (acide cholique).

La dernière étude IVUS ayant fait l'objet d'une publication⁵⁸ 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, devenant CSL-112.

A la date d'enregistrement du présent document de base, une phase IIb⁵⁹ 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, que la cinétique ne soit pas satisfaisante. L'utilisation de protéines de plasma humain comporte des risques de réaction immunitaire et de contamination.

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.

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

⁵⁷ Unexpected long-term effects of ETC-216 (ApoA-I Milano /POPC) on serum lipids and lipoproteins, Herman Kempen

⁵⁸ Tardif, J-C., et al Effects of Reconstituted High-Density Lipoprotein Infusion on Coronary Atherosclerosis JAMA 200, 1675-82.

⁵⁹ Phase 2b Study of CSL112 in Subjects With Acute Myocardial Infarction, *ClinicalTrials.com*, September 2014

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 délipidées⁶⁰ (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 IIb⁶¹, 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 mois.⁶² 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)⁶³.

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

- 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.

⁶⁰ 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

⁶¹ 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.

⁶² 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.

⁶³ http://www.resverlogix.com/media/press-release.html?id=487#.VMQ_icZqWhk Jun 27, 2013

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)⁶⁴.

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 ILLUMINATE⁶⁵ (« 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 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 composés⁶⁶.
- 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 d'OUTCOMES en ce qu'elle n'avait pas réussi à montrer une quelconque efficacité de

⁶⁴ 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)

⁶⁵ Barter, P.J., Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *New Engl J Med.* 2007, 357:2109-22.

⁶⁶ Barter, P.J., Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *New England Journal of Medicine.* 2007, 357(21):2109-22.

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^{67,68}.

- Anacetrapib est actuellement en phase III de développement. Merck a annoncé les résultats de son étude de phase II, DEFINE, en novembre 2010⁶⁹. 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 futur⁷⁰.
- Evacetrapib est actuellement également en phase III de développement. 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 sécurité⁷¹. 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 %. Lilly a également lancé une étude clinique de phase III à grande échelle et espère la terminer à temps pour être concurrentielle avec le dépôt de anacetrapib de Merck.
- 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 IIb⁷². Les données ne sont pas encore disponibles.

Implications de ce paysage concurrentiel

Il est à noter que Merck et Lilly 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

⁶⁷ 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.

⁶⁸ 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.

⁶⁹ 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.

⁷⁰ 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.

⁷¹ 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.

⁷² <http://www.dezimapharma.com/dezima-reports-positive-results-in-its-phase-2b-tulip-trial>

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. À ce stade, on ne peut qu'attendre les résultats des études cliniques de phase III pour voir si l'inhibition de la CETP peut contribuer à la gestion du risque de maladie cardiovasculaire.

Des études 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 encore davantage les niveaux de cholestérol LDL. Ces nouveaux traitements sont en concurrence uniquement entre eux et avec les traitements hypolipémiants 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 hypolipémiants – 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 hypolipémiants 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 déposé sa demande d'homologation auprès de la FDA en 2014, 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). Sanofi/Regeneron a annoncé également un dépôt en ce début d'année, mais 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	Atherosclerose	Préclinique	Esperion Therapeutics (Etats-Unis, NASDAQ)	-
	Artprep2™ (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)	-

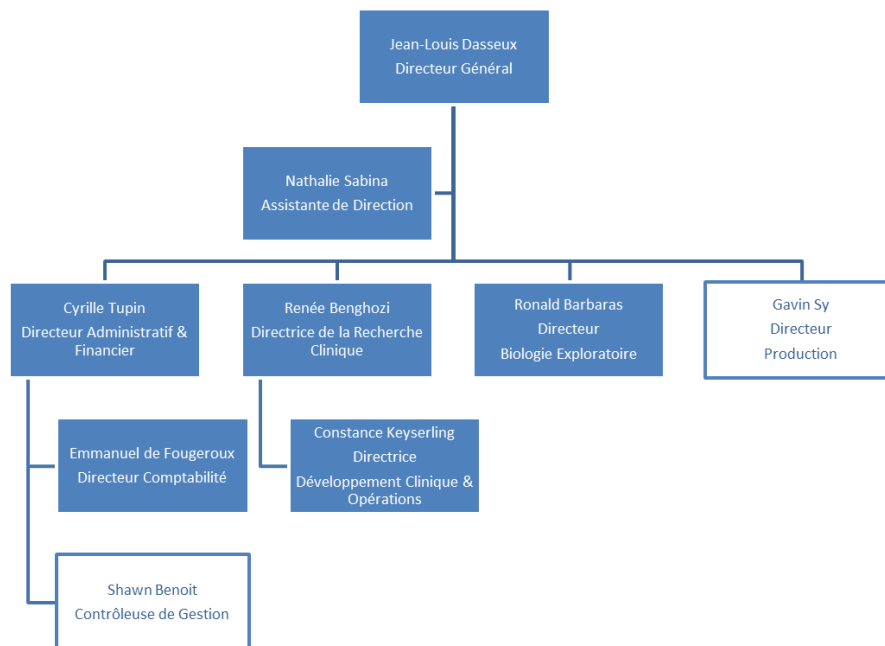
Classe de thérapie	Nom du produit	Indication	Phase de R&D	Société	Chiffre d'affaires 2013 de la société
Inhibiteurs de la CETP	Torcetrapib	Risque élevé d'événement coronarien	III interrompue pour des raisons de sécurité	Pfizer (Etats-Unis, NYSE)	51,6 milliards USD
	Dalcetrapib	Post SCA	II en cours	Roche (Suisse, SIX)	47,8 milliards CHF
	Anacetrapib	Post SCA	III en cours	Merck & Co (Etats-Unis, NYSE)	44 milliards USD
	Evacetrapib	Post SCA	III en cours	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	Alirocumab	Excès de LDL	III en cours	Sanofi (France, Euronext)	33 milliards EUR
	Evolocumab	Excès de LDL	III en cours	Amgen	18,7 milliards USD
	Bococizumab	Excès de LDL	III en cours	Pfizer (Etats-Unis, NYSE)	51,6 milliards USD

6.9. UN MANAGEMENT EXPÉRIMENTÉ ENTOURÉ 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 base, Cerenis se compose de 9 employés. Parmi ces employés, quatre 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 60 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 (morbidité-mortalité) 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

certaines aspects stratégiques, y compris, mais sans s’y limiter, la conception des essais cliniques et le positionnement potentiel de produits candidats. Sont actuellement conseillers scientifiques les personnes suivantes :

Membres du Conseil consultatif scientifique

Nom	Âge	Position
Pr John J.P. Kastelein	61	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
Pr H. Bryan Brewer	76	Directeur, Washington Cardiovascular Associates Consultant scientifique senior pour la recherche sur les lipoprotéines et l’athérosclérose au Cardiovascular Research Institute, une division du MedStar Research Institute, à Washington, DC., aux États-Unis

- 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.

- Pr H. Bryan Brewer

Avant de rejoindre MedStar, le Pr Brewer était directeur de la branche Molecular Disease (Maladies Moléculaires) au National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) du National Institutes of Health (NIH). Le Pr Brewer est un chercheur de premier plan qui a publié plus de 450 articles originaux et 75 revues ou chapitres de livres spécialisés à propos de la génétique des dyslipidémies, du métabolisme des lipoprotéines et de l’athérosclérose.

La recherche du Pr Brewer a conduit à l'élucidation des premières séquences publiées pour les apolipoprotéines plasmatiques humaines, la détermination initiale du métabolisme des apolipoprotéines plasmatiques chez les individus normaux et atteints d'hyperlipidémie.

Le Pr Brewer a été honoré par de nombreux prix et médailles décernés par le service de santé publique des Etats-Unis (JD Lane Investigator Award, Public Health Service Commendation Award, Meritorious & Service, Distinguished Service Medals, George Lyman Duff Memorial Award Lecture, the Robert I. Levy Award) et en Allemagne (Prix Heinrich Wieland).

Le Pr Brewer a reçu son diplôme de médecine de la faculté de médecine de l'Université de Stanford en Californie et a complété son internat et sa résidence au Massachusetts General Hospital.

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 / Hypoalphalipoprotéïnémie 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 l'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
 - r 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.

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 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.

8. PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS

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. Aux termes d'un acte de résiliation amiable en date du 10 décembre 2014, le bail prendra fin le 30 juin 2015.

Le loyer annuel s'établit à 83.085,16 euros HT.

La Société est actuellement en cours de recherche de locaux afin de répondre à ses besoins et évaluera l'opportunité de déménager au 30 juin 2015, le bailleur des locaux actuels ayant d'ores et déjà fait part de son accord pour un renouvellement du bail.

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 51.853 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.

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT

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 2013 et 31 décembre 2014.

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 ont été établis sur base volontaire (la Société n'étant de par sa taille pas astreinte avant sa cotation à établir et publier des comptes consolidés). Ils couvrent une période de 12 mois, à la fois pour l'exercice clos le 31 décembre 2013 et pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 et sont établis conformément aux normes IFRS, telles qu'approuvées par l'UE. Ils ne constituent pas les premiers états financiers établis en normes IFRS, la Société ayant adopté les normes comptables internationales à compter du premier exercice ouvert en 2005.

Le lecteur est invité à lire le présent Chapitre au regard de l'ensemble du présent document de base.

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 2013 et 31 décembre 2014 avec les états financiers de Cerenis, les notes annexées aux états financiers présentés au Chapitre 20 du présent document de base et tout autre information financière figurant dans le présent document de base.

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 3 098 K€ au 31 décembre 2014.

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 2 971 K€ au 31 décembre 2014.

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 531 K€ au 31 décembre 2014.

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 2014 sont les suivants :

Etude clinique « CHI SQUARE »

Cerenis a annoncé les résultats de l'étude CHI SQUARE par communiqué de presse le 2 janvier 2014.

Le communiqué de presse a annoncé que Cerenis Therapeutics n'avait pas atteint l'objectif principal de l'étude clinique CHI SQUARE qui s'est déroulé auprès de 507 patients. La Société a alors décidé de

procéder à une analyse complémentaire des données issues de CHI-SQUARE et a réduit ses effectifs compte tenu de sa trésorerie disponible, de l'arrêt des travaux de recherche relatifs à CHI SQUARE et de l'absence de prévision de chiffre d'affaires à court terme. Elle a donc supprimé les fonctions scientifiques dédiées à CHI SQUARE n'ayant plus d'objet ainsi que deux fonctions support en vue de réduire les charges de la Société. 9 postes ont ainsi été supprimés en France et 7 postes dans la filiale américaine. Cette restructuration a engendré un coût de 663 K€.

Etude clinique « MODE » et « SAMBA » et obtention de désignations européennes de maladie orpheline

Cerenis a annoncé le 2 juin 2014 que les objectifs d'évaluation clinique avaient été atteints dans deux études de Phase II utilisant son produit CER-001, mimétique de particules pré-bêta HDL :

- SAMBA, patients souffrant d'Hypocholestérolémie Familiale Primaire (FPHA)
- MODE, patients homozygotes souffrant d'Hypercholestérolémie Familiale (HoFH).

Ces résultats ont permis d'obtenir deux désignations européennes de maladie orpheline pour CER-001 pour le traitement de deux maladies génétiques en août 2014 (se référer au chapitre 6 du présent document de base) :

- la déficience en apoA-I
- la déficience en ABCA-1.

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 3.773 K€ pour 2014 et 4.792 K€ pour 2013.

Les frais de recherche évoluent de la manière suivante entre le 31 décembre 2013 et le 31 décembre 2014 :

	31/12/2014 (K€)	31/12/2013 (K€)
Frais de personnel	1 911	2 634
Paiements en actions	228	630
Sous traitance, consultants	970	4 305
Honoraires	814	1 024
Frais de déplacements	128	215
Dotations aux amortissements et aux provisions	224	68
Crédit d'impôt recherche	(1 177)	(1 933)
TOTAL	3 098	6 943

Les frais de recherche se sont élevés à 3 098 K€ au 31 décembre 2014 à comparer à 6 943 K€ au 31 décembre 2013.

Cette diminution de 3 845 K€ est expliquée par :

- la baisse de la masse salariale suite au plan de restructuration engagé en janvier 2014 (départ de 14 personnes) ;
- la réduction des dépenses de recherche et de développement suite aux résultats de l'étude « CHI SQUARE » ;
- la diminution des honoraires relatifs aux dépenses de dépôts et de renouvellement des brevets (se référer aux lignes « Sous-traitance consultants » et « Honoraires » ci-dessus) ;
- la baisse du crédit d'impôt recherche en liaison avec la réduction de l'effectif du personnel affecté aux activités de recherche et la diminution des dépenses de recherche. La réduction des dépenses engagées conduit à une baisse du crédit d'impôt accordé par l'administration fiscale.

En revanche, les dotations aux amortissements et aux provisions progressent de 156 K€. Cette hausse est principalement imputable à la comptabilisation d'une provision relative à des frais de justice et d'avocats sur un litige en cours.

Les frais généraux et administratifs évoluent de la manière suivante entre le 31 décembre 2013 et le 31 décembre 2014 :

	31/12/2014 (K€)	31/12/2013 (K€)
Frais de personnel	920	1 157
Paiements en actions	141	340
Honoraires	749	356
Locations	203	286
Frais de déplacements	221	261
Dotations aux amortissements et aux provisions	349	(37)
Autres	388	502
TOTAL	2 971	2 865

Les frais généraux et administratifs se sont élevés à 2 971 K€ au 31 décembre 2014 à comparer à 2 865 K€ au 31 décembre 2013.

Cette hausse de 106 K€ s'explique par :

- une diminution de 237 K€ de la masse salariale suite au plan de restructuration engagé en janvier 2014 (départ de 2 personnes) ;
- une réduction des coûts de locations de la filiale américaine, suite à la restructuration du groupe ;
- l'évolution des dotations et reprises de provisions, dont le montant s'élevait à une reprise de 37 K€ au 31 décembre 2013 et qui ressort à une dotation de 349 K€ au 31 décembre 2014. Une dotation complémentaire de 386 K€ afin de couvrir les risques identifiés a été comptabilisée.

Par ailleurs, le poste honoraires progresse de 393 K€. Cette évolution est imputable aux opérations d'ouverture du capital initiées par Cerenis au 31 décembre 2014.

Le résultat opérationnel est passé d'une perte de 9 808 K€ au 31 décembre 2013 à une perte de 6 069 K€ au 31 décembre 2014, compte tenu de la baisse des charges au cours de l'exercice 2014.

9.2.1.3. Résultat financier

Le résultat financier ressort déficitaire de 531 K€ au 31 décembre 2014 à comparer à un bénéfice de 2 108 K€ au 31 décembre 2013.

Le résultat financier se décompose de la manière suivante :

	31/12/2014 (K€)	31/12/2013 (K€)
Produits des dépôts	236	351
Gain de change	146	392
Autres	272	1 996
Total Produits Financiers	654	2 739
Pertes de change	267	421
Frais financiers sur avances	918	210
Autres	0	0
Total Charges Financières	1 185	631
RESULTAT FINANCIER	(531)	2 108

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 351 K€ au 31 décembre 2013, il ressort à 236 K€ au 31 décembre 2014. Cette diminution de 115 K€ s'explique d'une part par la baisse de l'encours moyen de trésorerie et d'autre part par la diminution des taux de rémunération des placements entre les deux périodes.
- 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 produits sur avances remboursables BPI, d'un montant de 1 996 K€ en 2013 et de 272 K€ en 2014, résultent des accords de rééchelonnement intervenus en 2013 pour BPI 2010 et 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	
BPI 2010	(1 257)	3 253	1 996	exercice 2013
BPI 2012	(176)	442	266	exercice 2014

Au 31 décembre 2013, suite aux résultats de l'étude « CHI SQUARE » l'échéancier de remboursement de BPI 2010 a été revu sur la base des estimations du management, afin de tenir compte des premiers remboursements de l'avance à compter de l'année 2017. Compte tenu du rééchelonnement du plan de remboursement, le Groupe a constaté un produit financier de 1 996 K€ au 31 décembre 2013 résultant de l'actualisation des flux futurs ainsi décalés de deux ans.

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 charges financières comprennent principalement :

- les pertes de change (se référer au paragraphe ci-dessus relatif aux « Gains de change ») et
- la charge d'intérêts annuelles sur avances remboursables BPI résultant de la désactualisation de l'avance BPI 2010 pour 918 K€ sur l'exercice 2014 et de l'avance BPI 2012 pour 210 K€ sur l'exercice 2013.

9.2.1.4. Impôt sur les sociétés

La Société a comptabilisé un produit d'impôt de 37 K€ au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014, celui-ci résulte d'un dégrèvement d'impôt obtenu par la filiale américaine.

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 (6 563) K€ au 31 décembre 2014 et (7 742) K€ au 31 décembre 2013.

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 0.59 € au 31 décembre 2013.

9.2.2. Analyse du bilan

9.2.2.1. Actifs non courants Les actifs non courants nets s'élèvent respectivement à 73 K€ au 31 décembre 2014 et 166 K€ au 31 décembre 2013.

Ils regroupent les actifs incorporels, corporels et financiers non courants.

Les actifs incorporels nets qui s'élèvent respectivement à 1 K€ au 31 décembre 2014 et 1 K€ au 31 décembre 2013 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 :

	31/12/2014 (K€)	31/12/2013 (K€)
Matériel de bureau	15	21
Matériel informatique	33	50
Matériel de laboratoire	3	55
Autres équipements	10	24
TOTAL	61	150

Le poste autres actifs non courants est composé des cautions relatives au bail des bureaux du site du siège social de Labège pour un montant de 12 K€.

9.2.2.2. Actifs courants

Les actifs courants nets s'élèvent respectivement à 10 764 K€ au 31 décembre 2014 et 13 759 K€ au 31 décembre 2013.

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 :

	31/12/2014 (K€)	31/12/2014 (K€)
Compte courants bancaires	1 184	2 200
Dépôts à court terme	6 659	8 941
TOTAL	7 843	11 141

L'évolution de la trésorerie sur la période est présentée en Partie 10.

Les autres actifs se décomposent de la manière suivante :

	31/12/2014 (K€)	31/12/2013 (K€)
Créances fiscales	432	118
Créances sociales	0	4
Crédit d'impôt Recherche	1 177	1 934
Charges constatées d'avance	1 312	562
Autres	0	0
TOTAL	2 921	2 618

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 2013 est intervenu en juin 2014 pour un montant de 1 934 K€. Le remboursement du CIR 2014 d'un montant de 1.177 K€ devrait intervenir au cours de l'exercice 2015.

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 2014.

9.2.2.3. Capitaux propres

Au 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2013, le montant des capitaux propres ressort respectivement à 12 K€ et 6 162 K€.

Les capitaux propres se composent des éléments suivants et seront reconstitués en cas de succès de l'opération d'introduction en bourse :

- Capital social pour 658 K€ au 31 décembre 2013 et au 31 décembre 2014 ;
- Primes d'émission liées au capital, 116 784 K€ au 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2013 ;
- Pertes cumulées des exercices 2005 à 2014, soit un montant de (117 477) K€ au 31 décembre 2014 ;
- Réserves de conversion relatives aux opérations avec la filiale américaine qui établit ses comptes annuels en Dollar Américain, soit un montant de 47 K€ (vs. -13 K€ au 31 décembre 2013).

9.2.2.4. Passifs non courants

Au 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2013, le montant des passifs non courants ressort respectivement à 6 124 K€ et 4 685 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 4 992 K€ au 31 décembre 2014 à comparer à 4 048 K€ au 31 décembre 2013. 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 :

	31/12/2014 (K€)	31/12/2013 (K€)
Engagements de retraite	94	137
Autres	1 037	500
TOTAL	1 131	637

La provision pour engagements de retraite a été comptabilisée en conformité avec la norme IAS 19.

Les dotations nettes aux provisions s'élèvent à 495 K€ au titre de l'exercice 2014.

Au 31 décembre 2014, le management de la Société a procédé à une estimation des risques encourus concernant des litiges avec des partenaires commerciaux et d'anciens salariés.

La provision au 31 décembre 2013, d'un montant de 500K€ couvrait les risques de litiges avec des partenaires commerciaux.

9.2.2.5. Passifs courants

Au 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2013, le montant des passifs courants ressort respectivement à 4 701 K€ et 3 079 K€.

Ce poste du bilan regroupe principalement les dettes d'exploitation comme suit :

- dettes fournisseurs 4 269 K€ au 31 décembre 2014 (2 563 K€ au 31 décembre 2013) ;
- dettes fiscales et sociales : 432 K€ au 31 décembre 2014 (216 K€ au 31 décembre 2013) ;
- dettes financières à court terme : 0K€ au 31 décembre 2014 (300 K€ au 31 décembre 2013, correspondant à la partie remboursable des avances BPI sur l'exercice suivant).

10. TRÉSORERIE 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 respectivement aux paragraphes 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 31 décembre 2014 ».

10.1. Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement.

10.1.1. Financement par le capital

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 ;

(millions d'euros)	Date opération	Montant total	Appels des Fonds
Création Cerenis	05/04/2005		
1 ^{ère} levée de Fonds	Juillet 2005	25	12 M€ en juillet 2005 13 M€ en avril 2006
2 nd levée de Fonds	Novembre 2006	42	14 M€ en novembre 2006 14 M€ en décembre 2007 14 M€ en décembre 2008
3 ^{ème} levée de Fonds	Juillet & Octobre 2010	50	20 M€ en juillet 2010 5 M€ en octobre 2010 0,5 M€ en avril 2010 (anticipation) 24,5 M€ en décembre 2011
TOTAL		117	

10.1.2. Financement par emprunts et autorisation de découvert

La Société n'a jamais recouru 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 annuels établis selon les normes IFRS figurant au paragraphe 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 31 décembre 2014 ».

(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 2013 est intervenu en juin 2014 pour un montant de 1 934 K€.

Le remboursement du crédit d'impôt recherche 2014 devrait intervenir au cours de l'exercice 2015.

10.1.5. Engagements hors bilan

Les engagements hors bilan sont décrits dans la Note IV-C de l'annexe aux états financiers consolidés qui figure au chapitre 20 du présent document de base.

La Société a signé un contrat de location pour les locaux de son siège social. Le montant des loyers futurs s'élève à 57 K€ au 31 décembre 2014.

10.2. Flux de trésorerie

(milliers d'euros)	31 Décembre 2014	31 décembre 2013
Résultat Net consolidé de la période	(6 563)	(7 742)
Dotation Nette aux amortissements	88	156
Dotation Nette aux provisions	495	18
Paiement en actions (IFRS 2)	369	970
Mise à la juste valeur	652	(1 786)
Variation du BFR	1 619	(5 963)
Autres variations	37	(146)
Flux de Trésorerie lié à des activités opérationnelles	(3 303)	(14 493)
Cession d'immobilisations corporelles	4	0
Cession d'immobilisations incorporelles	0	0
Acquisitions d'immobilisations Corporelles	(3)	(8)
Acquisition d'immobilisations Incorporelles	0	0
Flux de trésorerie lié à des activités d'investissement	1	(8)

Augmentation de capital	0	0
Encaissement de nouveaux emprunts	0	0
Remboursement d'emprunts	0	0
Encaissement des avances BPI	0	0
Remboursement des avances BPI	0	(750)
Flux de Trésorerie lié à des activités de financement	0	(750)
Variation de Trésorerie Nette	(3 302)	(15 251)
Effet de change	4	(2)
Trésorerie à l'ouverture	11 141	26 394
Trésorerie à la clôture	7 843	11 141

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 lié aux activités opérationnelles

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2013 s'est élevée respectivement à 3 303 K€ et à 14 493 K€.

Cette baisse s'explique principalement par la diminution de l'activité sur 2014 du fait de la réduction des effectifs et des dépenses de recherche.

10.2.2. Flux de trésorerie lié aux activités d'investissements

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2013 s'est élevée respectivement à 1 K€ et (8) K€.

Les cessions ayant eu lieu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014 correspondent à du matériels de laboratoire pour 4 K€.

Les acquisitions de biens immobilisés demeurent peu significatives tant sur l'exercice clos le 31 décembre 2014 que sur l'exercice clos le 31 décembre 2013.

10.2.3. Flux de trésorerie lié aux activités de financement

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, le flux net de trésorerie lié aux activités de financement est ressorti à (750) K€. Ce montant correspond au remboursement de l'avance remboursable OSEO 2009.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014, la consommation de trésorerie au titre des activités de financement est nulle.

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

L'augmentation du capital concomitante à l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris devrait permettre à la Société de financer ses besoins futurs.

Au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée, la Société poursuivra sa recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé.

Aucune décision n'est toutefois formalisée à ce jour.

11. RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIÉTÉ 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 20 du présent document de base traite de la stratégie de la Société en matière de R&D, des méthodes opérationnelles de l'équipe de R&D, des projets et des domaines de R&D ciblés par la Société, ainsi que des conventions de partenariat signées avec des tiers dans le champ d'application de ces projets.

11.2. PROTECTION DE LA PROPRIÉTÉ 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
Famille 7	Agonistes du récepteur P2Y13 et leurs utilisations	CER-209	Cerenis Therapeutics
Famille 6	Mimétiques de HDL basé sur des analogues peptidique de l'ApoA-1 et leurs utilisations	CER-522	Cerenis Therapeutics
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 de concédé en licence par l'Institut de Cardiologie d'Ottawa

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.

Agonistes du P2Y13 (CER-209)

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 peroxyosome (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 peroxyosome (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-00, 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, ⁷³ 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, ⁷⁴ 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	En cours d'examen
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	En cours d'examen
Nouvelle Zélande	562346	Délivré
Nouvelle Zélande	582888	Délivré
Etats-Unis	11/388,135	Délivré
Etats-Unis	13/463,582	Délivré
Etats-Uni	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

⁷³ 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.

⁷⁴ 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
Brésil	BR1120130200286	En cours d'examen
Canada	2,826,158	En cours d'examen
Chine	201280015257.3	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
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	En cours d'examen
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	En cours d'examen
Etats-Unis	14/334,519	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 doit servir de document prioritaire pour le dépôt du Traité de coopération en matière de brevets (PCT) en 2015. La demande provisoire est basée 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, la demande de brevet de la Famille 3 décrit et revendique 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. : N/A Date de dépôt PCT : Non encore déposé Date d'expiration prévue du brevet : 2 mai 2035 (en considérant que la demande PCT est déposée le 1^{er} mai 2015) Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA Concessionnaire de la licence : Non applicable		
Pays	N° de la demande	Etat
Etats-Unis	61/988,095	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 base.

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
OMPI	PCT/IB2014/000494	En cours d'examen
Etats-Unis	13/844,379	En cours d'examen
Etats-Unis	14/213,269	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	En cours d'examen
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
Convention sur le brevet européen	10741801.4	En cours d'examen
Hong Kong	12106075.1	En cours d'examen
Inde	6109/DELNP/2011	En cours d'examen
Indonésienne	W00201102881	En cours d'examen
Indonésienne	P00201404162	En cours d'examen
Israël	214576	En cours d'examen
Japon	2011-550271	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	En cours d'examen
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	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	En cours d'examen
Mexique	MX/a/2013/004265	En cours d'examen
Nouvelle Zélande	607928	Délivré
Nouvelle Zélande	621551	En cours d'examen
Philippines	1-2013-500480	En cours d'examen
République de Corée	10-2013-7011634	En cours d'examen
Russie	2013122834	En cours d'examen
Singapour	2013020078	En cours d'examen
Singapour	2014012850	En cours d'examen
Afrique du Sud	2013/01827	En cours d'examen
Afrique du Sud	2014/02287	En cours d'examen
Etats-Unis	13/276,238	Délivré
Etats-Unis	13/673,799	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 : <i>Activating Agent for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta</i>		
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 : <i>Activator for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta</i>		
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 : <i>PPAR Delta Activators</i>		
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 : Activator for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta		
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 base.

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

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 base.

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 a initié un processus d'introduction en bourse et travaille à la préparation ou à la poursuite des études cliniques visées au chapitre 6 du présent document de base.

12.2. Tendances connues, incertitude, demande d'engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sur les perspectives de la Société

Néant.

13. PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE

La Société ne communique pas de prévisions ou estimations de bénéfice.

14.ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE

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 nouveaux 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 base.

14.1.1. Composition du Conseil d'administration

A la date du présent document de base, le Conseil d'administration de la Société est composé comme suit :

Nom	Mandat	Principales fonctions dans la Société	Dates de nomination ou de renouvellement
Richard Pasternak	Administrateur	Président du conseil d'administration	Cooptation : CA du 26/10/2011 Ratification : AG du 9/05/2012 Renouvellement : AG du 9/05/2012 Renouvellement : AG du 6/02/2015 Nommé Président du CA : CA du 28/05/2014
Jean-Louis Dasseux	Administrateur	Directeur Général	Nomination : AG du 12/07/2005 Renouvellement : AG du 29/05/2008 Renouvellement : AG du 9/05/2012 Renouvellement : AG du 6/02/2015 Nommé Directeur Général : CA du 12/07/2005
SOFINNOVA Partners représentée par Denis Lucquin	Administrateur	néant	Nomination : AG du 12/07/2005 Renouvellement : AG du 29/05/2008 Renouvellement : AG du 9/05/2012 Renouvellement : AG du 6/02/2015
HealthCap IV Bis, LP représentée par Johan Christenson	Administrateur	néant	Nomination : AG du 12/07/2005 Renouvellement : AG du 29/05/2008 Renouvellement : AG du 9/05/2012 Renouvellement : AG du 6/02/2015
Christian Chavy	Administrateur	néant	Nomination : AG du 6/02/2015
Olivier Martínez	Administrateur	néant	Nomination : AG du 6/02/2015
Michael Davidson	Administrateur	néant	Cooptation : CA du 16/01/2015 Nomination : AG du 6/02/2015
Marc Rivière	Administrateur	néant	Cooptation : CA du 16/01/2015 Nomination : AG du 6/02/2015
Bpifrance Participations représentée par Maïlys Ferrère	Censeur	néant	Nomination : AG du 20/07/2010 Renouvellement : AG du 26/06/2013 Nomination : AG du 6/02/2015

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 :

Sofinnova Partners : 16-18, rue du Quatre Septembre, 75008 Paris

HealthCap IV Bis, LP : Corporate Trust Center 1209 Orange Street, Wilmington New Castle County, Delaware 19801, États-Unis

Olivier Martinez : 14, rue le Peletier, 75009 Paris

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

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 14.1.4 du présent document de base).

Il n'existe entre les personnes listées ci-dessus aucun lien familial.

Aucune de ces personnes, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou Administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer ;
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires.

14.1.2. Autres mandats sociaux en cours

A la date du présent document de base, les autres mandats sociaux en cours exercés par les membres du Conseil d'administration sont :

Nom	Société	Forme de la Société	Société dont les titres sont admis aux négociations sur un marché réglementé	Nature du mandat
Richard Pasternak	Cerenis Therapeutics SA Essentialis Therapeutics Inc. (Etats-Unis) Magenta Medical Ltd (Israël)	Société anonyme Société de droit américain Société de droit israélien		Administrateur et Président Administrateur Administrateur
Jean-Louis Dasseux	Cerenis Therapeutics SA Cerenis Therapeutics Inc	Société anonyme Société de droit américain		Administrateur et Directeur Général CEO
Denis Lucquin	<i>A titre personnel</i> Sofinnova Partners SAS Avantium Holding BV (Pays Bas) Noxon Pharma AG (Allemagne) Green Biologics Ltd (Royaume Uni) <i>En tant que représentant permanent de Sofinnova Partners</i> Cerenis Therapeutics SA	Société par actions simplifiée Société de droit hollandais Société de droit allemand Société de droit anglais Société anonyme		Administrateur et Président Administrateur Membre du Conseil de surveillance Administrateur Administrateur
Johan Christenson	<i>En tant que représentant d'HealthCap IV Bis LP</i> Cerenis Therapeutics SA <i>A titre personnel</i> Trimb AB (Suède) Oncos OY (Finlande) Nexstim OY (Finlande) Oncopeptides AB (Suède) Benechill, Inc. (Etats-Unis) Clionova AB <i>A titre personnel</i> Ancilla AB (Suède)	Société anonyme Société de droit suédois Société de droit finlandais Société de droit finlandais Société de droit suédois Société de droit américain Société de droit suédois Société de droit suédois	X	Administrateur Administrateur
Christian Chavy	<i>A titre personnel</i> Stallergenes SA	Société anonyme	X	Administrateur et Directeur Général
Olivier Martinez	<i>A titre personnel</i> Cytheris SA Adocia SA Cerenis Therapeutics SA <i>En tant que représentant permanent de Bpifrance Investissement</i> Genticel SA Poxel SA FAB PHARMA SAS Alizé Pharma SAS <i>En tant que représentant permanent de Bpifrance Participations</i> Innate Pharma SA	Société anonyme Société anonyme Société anonyme Société anonyme Société anonyme Société par actions simplifiée Société par actions simplifiée Société anonyme	X X X X X	Membre et Président du Conseil de surveillance Administrateur Administrateur Membre du Conseil de surveillance Administrateur Membre du Comité de Direction Administrateur Censeur
Michael Davidson	<i>A titre personnel</i> Cerenis Therapeutics SA	Société anonyme		Administrateur
Marc Rivière	<i>A titre personnel</i> GLWL Inc (Canada) MRCL Inc (Canada)	Société de droit canadien Société de droit canadien		Administrateur Administrateur

14.1.3. Autres mandats sociaux exercés au cours des 5 derniers exercices mais ayant pris fin

A la date du présent document de base, 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	-	
Denis Lucquin	<i>A titre personnel</i> BioAmber SAS BioAmber Inc Sequoia Pharmaceuticals Inc (USA) <i>En tant que représentant permanent de Sofinnova Partners</i> Ablynx NV (Belgique) Novoxel SA Innate Pharma SAS Inserm Transfert Initiative SA	Membre du Conseil de surveillance Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur
Johan Christenson	<i>En tant que représentant permanent de HealthCap IV Bis LP</i> Orexo AB NeuroNova AB / Newron Sweden AB Wilson Therapeutics <i>A titre personnel</i> Enebybergs Tennis hall	Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur
Christian Chavy	<i>A titre personnel</i> Gedeon Richter Preglem Greer Laboratoires Inc	Administrateur Administrateur
Olivier Martinez	Cryolog Mutabilis Bioam Gestion	Membre du Conseil de surveillance Membre du Conseil de surveillance Membre du Directoire
Marc Rivière	Aptalis (anciennement Axcan) Canada	Administrateur
Michael Davidson	-	-

14.1.4. 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 un consultant stratégique. 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 pris sa retraite de Merck et Co. en 2010, où il avait été 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 60 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 assumé un poste de directeur chez Esperion Therapeutics, qui a développé la première génération de mimétiques d'HDL (pro-apoA-I, apoA-IMilano, 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, Tennessee, et dans le Laboratoire européen de biologie moléculaire à Heidelberg en Allemagne.



Denis LUCQUIN

Représentant permanent de Sofinnova, Administrateur

Denis Lucquin est président de Sofinnova Partners et partenaire-associé. En sciences de la vie, il se spécialise dans les investissements de la biotechnologie industrielle. Il a rejoint Sofinnova en 1991. Il a commencé sa carrière dans la recherche académique. Pendant cinq ans, il était en charge du département de transfert de technologie à l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), institut de recherche agricole de la France. En 1989, il rejoint l'industrie du capital-risque en tant que directeur des investissements chez Innolion (Crédit Lyonnais). Il a réalisé de nombreux investissements en Europe tels que Nicox, Oxford Glycosciences, Oxford Molecular, PPL Therapeutics, ConjuChem, Exonhit, IDM, Innate Pharma et Ablynx (toutes introduites en bourse avec succès) ainsi que Novexel (vendue à AstraZeneca), Crop Design, Cerenis et Noxxon. Il a récemment investi dans l'industrie naissante des biotechnologies industrielles avec BioAmber et Green Biologics, sociétés qui développent des molécules pour l'industrie chimique et dans Avantium, une société qui développe des bio-plastiques pour l'agroalimentaire. Il est ou a été membre du conseil d'administration de toutes ces entreprises. Il est également l'un des fondateurs de l'Association France Biotech. Il est diplômé en ingénierie de l'École Polytechnique et de l'École du Génie Rural des Eaux et Forêts. Il possède un diplôme en management de l'innovation de l'Université Paris-Dauphine.



Johan CHRISTENSON

Représentant permanent de HealthCap IV Bis, Administrateur

Johan Christenson est associé d'HealthCap. Avant de rejoindre HealthCap en 2001, le Docteur Christenson était en poste chez SEB Företagsinvest (la branche capital-risque de SEB) pour superviser le portefeuille de soins de santé. Il possède une expérience de la haute direction acquise chez Astra Pain Control en tant que directeur de projet et a été chef de produit mondial et membre de l'équipe de direction mondiale du domaine de traitement de la douleur et de l'inflammation chez AstraZeneca. Il a reçu sa formation médicale à l'Institut Karolinska et publié sa thèse en 1991, obtenant ainsi un doctorat en neurosciences fondamentales et a suivi quatre années de formation en tant que spécialiste clinique en pédiatrie et en neurologie pédiatrique. Il a animé des conférences de neurosciences et est l'auteur de 17 articles scientifiques. Il a occupé un poste de vice-doyen de la Graduate School de l'Institut Karolinska pendant deux ans. Le Docteur Christenson est actuellement membre du conseil d'administration, entre autres, des sociétés affiliées de HealthCap, Trimb AB, Oncos OY, OY Nexstim, Oncopeptides AB, BeneChill, Inc., Ancilla AB et Glionova AB.



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, Axcan Pharma Inc., en charge du développement clinique, des affaires médicales et de pharmacovigilance et un membre d'Axcan Licensing Committee. Il a également occupé le poste de vice-président senior, service 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 reçu son diplôme spécialisé en maladies tropicales de l'Université de Bordeaux II (France) et son doctorat en médecine de l'Université Paul Sabatier, Toulouse (France).



Christian CHAVY

Administrateur

Christian Chavy a été nommé Directeur Général du groupe Stallergenes, cette nomination ayant été effective le 31 mars 2014.

Avant de rejoindre Stallergenes, Christian CHAVY avait rejoint en 2010 le fonds d'investissement ARES Life Science dédié à la Santé. Il a récemment 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 recherches englobe à la fois les essais cliniques pharmaceutiques et nutritionnels y compris des recherches approfondies sur les statines, de nouveaux médicaments destinés à baisser le taux de lipides, et les acides gras oméga-3. Il était un membre fondateur de la National Lipid Association et a lancé les modules d'autoformation qui conduisent au certificat en lipidologie. Il était le fondateur et CEO du Chicago Center for Clinical Research, qui est devenu le plus grand site de chercheurs aux États-Unis et acquis par Pharmaceutical Product Development en 1996. Le Docteur Davidson était également médecin chef co-fondateur de Omthera Pharmaceuticals en 2008 qui a été acquise par Astra Zeneca pharmaceutique 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.



Olivier MARTINEZ

Administrateur

Olivier Martinez est Directeur d'investissements au sein de la Direction de l'Innovation de Bpifrance Investissement.

De 1992 à 1997, Olivier Martinez fut 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 consacra aux projets des secteurs pharmaceutiques et santé. En 2000, il rejoint Bioam Gestion en tant que Chargé d'affaires et fut 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 a rejoint 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 ancien élève 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.



Maïlys FERRERE

Représentant de Bpifrance Participations, Censeur

Maïlys Ferrère rejoint Bpifrance au début de 2009 en tant que directeur d'investissement puis en tant que membre du comité de gestion, avant de diriger le département Large Venture depuis mi-2013.

Diplômée de l'IEP de Paris, elle démarre sa carrière en 1985 à l'inspection générale de la Société Générale, avant d'intégrer deux ans plus tard la banque Worms comme chargée de mission au secrétariat financier puis comme originateur equity capital markets (ECM). En 1993, elle devient directrice adjointe de clientèle au Crédit National puis est nommée quatre ans après responsable de projet chez Natexis. En 2000, elle est recrutée par KBC Securities en tant qu'originateur senior ECM. Elle rejoint deux ans plus tard Ixis puis Natixis en tant que responsable origination midcaps au département ECM.

14.2. Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de la direction générale

Le Président, le Directeur Général et la majorité des Administrateurs sont actionnaires, directement ou indirectement, de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (se référer paragraphes 15.3 « Bons de souscription d'actions et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise » et 18 « Principaux actionnaires » du présent document de base).

Il existe des conventions entre parties liées décrites aux paragraphes 16.2 « Contrats de service entre les administrateurs et la Société » et 19.3 « Rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées » du présent document de base.

A la connaissance de la Société et sous réserve des intérêts personnels liés aux conventions présentées au paragraphe 16.2 « Contrats de service entre les administrateurs et la Société » du présent document de base, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou autres devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction et de la direction générale, telles que visées au paragraphe 14.1 « informations générales relatives aux fondateurs, dirigeants et administrateurs » du présent document de base ci-dessus.

Le pacte d'actionnaires signé entre les principaux actionnaires de la Société le 20 juillet 2010, tel qu'amendé, sera de plein droit résilié à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché d'Euronext à Paris.

Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, d'autre pacte ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes desquels l'un des Administrateurs ou l'un des dirigeants de la Société a été nommé, ou prévoyant une restriction applicable aux personnes visées au paragraphe 14.1 « informations générales relatives aux fondateurs, dirigeants et administrateurs » du présent document de base concernant la cession de leur participation dans le capital social de la Société.

15. RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES

15.1. Rémunérations des administrateurs et dirigeants

L'information est établie en se référant au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par Middlednext et validé en tant que code de référence par l'AMF.

Les tableaux suivants relevant de la « Position - recommandation AMF n°2009-16 » du 17 décembre 2013 sont présentés ci-dessous.

Tableaux n°1 : Tableaux de synthèse des rémunérations et des bons de souscription d'actions (BSA) et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) 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) attribués à chaque dirigeant mandataire social		
	Exercice 2013	Exercice 2014
Monsieur Jean-Pierre Garnier, Président du Conseil d'administration*		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	40 000 €	16 666 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	0	0
Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	0	0
Valorisation des actions attribuées gratuitement (détaillées au tableau 6)	0	0
Total		
Monsieur Richard Pasternak, Président du Conseil d'administration**		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	-	23 333 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	0	0
Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	19 920 €	0
Valorisation des actions attribuées gratuitement (détaillées au tableau 6)	0	0
Total		
Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	378 400 €	378 400 €
Valorisation des rémunérations variables attribuées au cours de l'exercice	0	31 412 €
Valorisation des BCE attribués au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	0	0
valorisation des BCE attribués gratuitement (détaillées au tableau 6)	0	0
Total		

* mandat en cours jusqu'au 1er juin 2014

** mandat en cours à compter du 1er juin 2014 et administrateur avant cette date

Note : les Présidents du Conseil d'administration n'ont pas perçu de rémunération variable

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 2013 et 2014 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	Exercice 2013		Exercice 2014	
	montants dus ⁽¹⁾	montants versés ⁽²⁾	montants dus ⁽¹⁾	montants versés ⁽²⁾
Monsieur Jean-Pierre Garnier, Président du Conseil d'administration*				
Rémunération fixe (1)	40 000 €	31 205 €	16 667€	12 868 €
Rémunération variable annuelle				
Rémunération variable pluriannuelle				
Rémunération exceptionnelle		15 000 € ⁽³⁾		
Jetons de présence				
Avantages en nature				
TOTAL				
Monsieur Richard Pasternak, Président du Conseil d'administration**				
Rémunération fixe (2)			23 333 €	18 636 €
Rémunération variable annuelle				
Rémunération variable pluriannuelle				
Rémunération exceptionnelle		4 000€		
Jetons de présence	25 000 €	25 000€	10 417€	16 667 €
Avantages en nature				
TOTAL				
Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général				
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	378 400 €	378 400 €	378 400 €	378 400 €
Rémunération variable annuelle ⁽⁵⁾		63 100 €	31 412 €	
Rémunération variable pluriannuelle				
Rémunération exceptionnelle		10 000 €		
Jetons de présence				
Avantages en nature				
TOTAL				

* 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. Aucune rémunération variable due ou perçue.

(2) au cours de l'exercice. Aucune rémunération variable due ou perçue.

(3) mandat exceptionnel confié par le conseil d'administration en 2012, dans le cadre d'un projet de levée de fonds, conformément à l'article L.225-46 du Code de commerce.

(4) 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 l'exercice 2013 et de l'exercice 2014, et en honoraires au titre de son contrat de prestations de services qui se sont élevés à 103.053,55 € HT au titre de l'exercice 2013 et à 103.053,48 € HT au titre de l'exercice 2014 (cf. paragraphes 16.2.1 « Contrat de prestations de services avec Jean-Louis Dasseux, Administrateur et Directeur Général » et 19.3 « Rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur

les conventions réglementées » du présent document de base). 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 € et a décidé qu'il serait mis fin à la convention de prestation de services.

(5) En 2013, la Société a payé à Monsieur Dasseux une somme de 63 100 € correspondant à son bonus 2012 et un honoraire exceptionnel de 10 000 € au titre des services rendus en 2012 dans le cadre du contrat de prestation de services. 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%).

Le conseil d'administration réuni le 16 janvier 2015 a fixé la rémunération annuelle de Monsieur Dasseux en sa qualité de Directeur Général pour l'exercice 2015 à la somme de 361.446 euros et a fixé l'objectif de bonus de Monsieur Dasseux à 40% de sa rémunération annuelle brute pour 2015 avec 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%).

Le conseil d'administration réuni le 16 janvier 2015 a fixé la rémunération annuelle brute de Monsieur Richard Pasternak en sa qualité de Président du conseil d'administration à la somme de 40.000 euros.

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 versés au cours de l'exercice 2013	Montants versés au cours de l'exercice 2014
Richard Pasternak*	Jetons de présence	25 000 €	16 667 €
	Autres rémunérations	4 000€	18 636 €
Guy Paul Nohra	Jetons de présence	0 €	0 €
	Autres rémunérations	0 €	0 €
Sofinnova Partners représentée par Denis Lucquin	Jetons de présence	0 €	0 €
	Autres rémunérations	0 €	0 €
HealthCap IV Bis représentée par Johan Christenson	Jetons de présence	0 €	0 €
	Autres rémunérations	0 €	0 €
Alexandra Goll	Jetons de présence	0 €	0 €
	Autres rémunérations	0 €	0 €

* mandat de Président du Conseil en cours à compter du 1er juin 2014

Tableau n°4 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués à chaque dirigeant mandataire social par la Société ou toute société de son Groupe durant les exercices clos les 31 décembre 2013 et 2014.

Mandataires sociaux dirigeants	Date de l'attribution	Nature des bons (BSA ou BSPCE)	Valorisation des bons selon la méthode Black & Scholes (en euros)	Nombre de bons attribués	Prix de souscription par action	Date d'expiration
Richard Pasternak	12 février 2013	BSA	19 920	12 000	9,49	11 février 2023
	15 avril 2013	BSA	0 *	10 000	9,49	14 avril 2023
Jean-Louis Dasseux	15 avril 2013	BSPCE	0 *	90 091	9,49	15 avril 2023

* : Les BSPCE, options et BSA octroyés le 15 avril 2013 sont devenus caduc à l'annonce des résultats de CHI SQUARE. Cela est intervenu sur le même exercice. En conséquence, ils n'ont pas fait l'objet d'une valorisation selon la méthode Black & Scholes.

Tableau n° 5 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) exercés par chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2013 et 2014

Néant.

Tableau n°6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2013 et 2014

Néant.

Tableau n°7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2013 et 2014

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 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 » du présent document de base.

Tableau n°9 : Bons de souscription d'actions (BSA) ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) consentis aux 10 premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et bons exercés par ces derniers

Il est rappelé que la Société compte huit salariés au jour de l'établissement du présent document.

	2014		2013		2013	
	BSPCE	Options	BSPCE	Options	BSPCE	Options
Date du conseil d'administration	-	-	15.04.2013	15.04.2013	12.02.2013	12.02.2013
Prix moyen pondéré	-	-	9,49 €	9,49 €	9,49 €	9,49 €
Nombre de droits consentis au cours de chacun de ces exercices aux dix salariés du Groupe attributaires du plus grand nombre de droits ainsi consentis à la date du Document de Base	0	0	184.678*	13.514*	57.300	3.600
Nombre de droits exercés au cours de chacun de ces exercices par les dix salariés du Groupe attributaires du plus grand nombre de droits ainsi exercés à la Date du Document de Base	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.

Maritza Oxender a été titulaire de 22.907 actions ordinaires issues de l'émission à son profit de 22.907 actions gratuites par le Conseil d'administration du 12 juillet 2005. Maritza Oxender a cédé l'intégralité de ses 91.467 actions le 7 septembre 2007.

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 susceptibles 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 DEBUT DE MANDAT Conseil d'administration du 26 octobre 2011 DATE FIN DE MANDAT (Assemblée générale devant statuer sur les comptes clos le 31 décembre 2017)							
	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non
Jean-Louis Dasseux Directeur Général et Administrateur		x		x	12 mois			x
	DATE DEBUT DE MANDAT Assemblée générale du 12 juillet 2005 DATE FIN DE MANDAT (Assemblée générale devant statuer sur les comptes clos le 31 décembre 2017)							

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. BSA et BSPCE attribués aux administrateurs et dirigeants

Administrateur et dirigeant concerné	BSA	BSPCE	Nombre d'actions susceptibles d'être émises au résultat de ces droits
Richard Pasternak <i>Président du Conseil d'administration</i>	45 250		45 250
Jean-Louis Dasseux <i>Directeur Général</i>		246 781	246 781

Note : cf. paragraphes 21.1.4.1 « Plan de bons de souscription d'actions » et 21.1.4.2 « Plan de BSPCE » du présent document de base pour obtenir le détail des modalités et conditions d'exercice des différentes catégories de BSA et BSPCE.

15.4. Éléments 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 fixé comme suit les conditions de versement d'une indemnité de rupture au Directeur Général : 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 partient 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.

15.5. 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 figure au paragraphe 14.1.1 « Composition du Conseil d'administration » du présent document de base. Les mandats des membres du Conseil d'administration sont d'une durée de 3 ans.

Les mandats de Jean-Louis Dasseux, Richard Pasternak, Sofinnova Partners et HealthCap IV Bis, LP ont été renouvelés lors de l'assemblée générale qui a statué sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014, ils arriveront à échéance à l'issue de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Monsieur Chavy, Monsieur Martinez, Monsieur Rivière et Monsieur Davidson ont été nommés lors de l'assemblée générale qui a statué sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014, leurs mandats arriveront à échéance à l'issue de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni 8 fois. Le taux de présence moyen des Administrateurs est de 86,67 %.

La Société a, à ce jour sans succès, engagé des recherches en vue de se conformer aux dispositions de la loi n°2011-103 du 27 janvier 2011 relative à la représentation équilibrée des hommes et des femmes au sein des conseils d'administration. Des démarches sont actuellement en cours afin que la Société puisse, dans les meilleurs délais, faire procéder à la nomination d'au moins deux femmes au sein de son conseil d'administration.

16.2. Contrats de service entre les administrateurs et la Société

La Société est liée à certains de ses mandataires sociaux par les contrats suivants (cf. également paragraphe 19.2 « Conventions significatives conclues avec des apparentées »).

Contrat de prestation de services avec Jean-Louis Dasseux, Administrateur et Directeur Général

Ce contrat, autorisé par le Conseil d'administration en date du 12 juillet 2005, conclu en date du 12 juillet 2005 et modifié par un avenant n°1 en date du 20 octobre 2006. Il définit les conditions dans lesquelles Jean-Louis Dasseux fournit, à la demande de la Société, des prestations de conseil pour l'élaboration et la conduite des travaux de Cerenis ayant pour objet de développer des techniques ou procédés, brevetables ou non, relatifs à l'objet social de Cerenis et des prestations d'assistance aux partenaires de Cerenis chargés d'exécuter ces travaux. Jean-Louis Dasseux s'est abstenu de voter lors des délibérations du Conseil d'administration ayant approuvé cette convention.

Dans le cadre de ce contrat, Monsieur Dasseux a exercé une activité inventive et a participé à la rédaction de la totalité des brevets déposés par la Société, participé à la rédaction de plusieurs présentations et parutions scientifiques.

Le contrat a été conclu pour une durée initiale de trois ans tacitement renouvelable pour des périodes de un an.

Les prestations de Jean-Louis Dasseux sont rémunérées sur la base d'une rémunération forfaitaire mensuelle fixe.

Ce contrat ne sera pas maintenu postérieurement à l'introduction de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

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 ont été modifiés à l'occasion du Conseil d'administration du 16 janvier 2015.

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'audit 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.

Au jour de l'enregistrement du présent document de base, les membres du Comité d'audit sont :

- Monsieur Christian Chavy, Président du comité

- Monsieur Richard Pasternak
- Monsieur Olivier Martinez

Ils ont été désignés lors du Conseil d'administration du 16 janvier 2015.

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 adopté le 16 janvier 2015.

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 Middledent.

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.

Au jour de l'enregistrement du présent document de base, les membres du Comité des rémunérations sont :

- Monsieur Richard Pasternak, Président du comité
- Monsieur Denis Lucquin, représentant de Sofinnova Partners
- Monsieur Marc Rivière

Ils ont été désignés lors du Conseil d'administration du 16 janvier 2015.

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 adopté le 16 janvier 2015.

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), représentée par Maïlys Ferrère, nommé le 20 juillet 2010 pour une durée de trois années, renouvelé lors de l'assemblée générale en date du 26 juin 2013, puis nommé à nouveau lors de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014 pour une nouvelle période de trois années. Aux termes des statuts de la Société, celle-ci est dotée d'un collège de censeurs composé d'un maximum de deux (2) censeurs pouvant être nommés sur décision de l'assemblée générale ordinaire, et ce, 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. Déclaration relative au gouvernement d'entreprise

Dans un souci de transparence et d'information du public, la Société a engagé une réflexion d'ensemble relative aux pratiques de gouvernement d'entreprise, notamment dans la perspective de l'admission de ses actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par Middlednext et validé en tant que code de référence par l'AMF, dans la mesure où les principes qu'il contient seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société, en particulier dans le cadre de l'élaboration du rapport du Président du Conseil d'administration prévu par les dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Les éléments donnés ci-dessous se situent dans une démarche descriptive des travaux déjà réalisés, par la Société. Le Conseil d'administration est composé de six membres dont un est Directeur Général. La composition du Conseil d'administration figure au paragraphe 14.1.1 « Composition du Conseil d'administration » du présent document de base.

La Société dispose à ce jour de deux administrateurs indépendants, au sens du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext, en les personnes de Monsieur Pasternak et Monsieur Davidson, dans la mesure où chacun :

- n'est pas salarié ni mandataire social dirigeant de la Société et ne l'a pas été au cours des trois dernières années ;
- n'est pas client, fournisseur ou banquier significatif de la Société et ne représente pas une part significative de l'activité de celle-ci ;
- n'est pas actionnaire de référence de la Société ;
- n'a pas de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- n'a pas été auditeur de l'entreprise au cours des trois dernières années.

Le règlement intérieur du Conseil d'administration fixe les principes qui guident sa composition. Ce document a été adopté par le Conseil d'administration en date du 16 janvier 2015.

Le règlement intérieur du Conseil d'administration, ainsi que les Comités spécialisés qu'il décrit, complète les dispositions législatives et réglementaires, dans le respect du Code de commerce et du Code de gouvernement d'entreprise Middlednext.

La Société dispose de deux Comités spécialisés mis en place par le Conseil d'administration, à savoir le Comité d'audit et le Comité des rémunérations, décrits au paragraphe 16.3 « Comités spécialisés » du présent document de base.

La Société a d'ores et déjà engagé ou engagera à court terme des réflexions sur :

- la nécessité de se doter d'un troisième administrateur indépendant et les critères devant être retenus dans l'évaluation du niveau d'indépendance du candidat pressenti ;
- la nécessité de se conformer aux règles de composition du Conseil d'administration et à l'application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes en son sein ; et
- le perfectionnement de la procédure existante d'évaluation des travaux du Conseil d'administration.

Le tableau suivant résume la position de la Société au sujet de chacune des recommandations prévues par le Code de gouvernement d'entreprise Middlednext :

Recommandation du Code Middlednext	Adoptée	Sera adoptée	Ne sera pas adoptée
Le pouvoir exécutif			
R2 Définition et transparence de la rémunération des dirigeants et mandataires sociaux	X		
R3 Indemnités de départ	X	-	
R4 Régimes de retraites supplémentaires (Note 1)	X		
R5 Stock-options et attributions gratuites	X		
Le pouvoir de surveillance			
R6 Mise en place d'un règlement intérieur	X		
R7 Déontologie des membres du Conseil	X		
R8 Composition des membres du Conseil, présence de membres indépendants	X		
R9 Choix des administrateurs	X		
R10 Durée des mandats des membres du Conseil	X		
R11 Information des membres du Conseil	X		
R12 Mise en place de comités	X		
R13 Réunions du Conseil et des comités	X		
R14 Rémunération des administrateurs	X		
R15 Mise en place d'une évaluation des travaux du Conseil		X	

Note 1 : Bien qu'actuellement aucun régime de retraite supplémentaire ne soit mis en place, la recommandation R4 visant à plus de transparence à l'égard des actionnaires serait suivie le cas échéant, si la Société venait à adopter de tels régimes.

La recommandation R15 sera adoptée au plus tard à l'occasion de l'examen des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

16.6. Contrôle interne

La Société n'a pas, à la date du dépôt du présent document de base, l'obligation d'établir un rapport sur son contrôle interne tel que visé à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Conformément aux dispositions de l'article 222-9 du règlement général de l'Autorité des marchés financiers et en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce, à compter de l'exercice 2015, et pour autant que les actions de la Société aient été admises aux négociations sur le marché d'Euronext à Paris, le président du Conseil d'administration rendra compte dans un rapport 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 d'administration ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société.

A la date du présent document de base, la Société dispose néanmoins d'ores et déjà des procédures de contrôle interne suivantes :

Organisation du département comptable et financier

La fonction financière est gérée en interne par le directeur financier. La fonction comptable est assurée avec l'assistance d'un expert-comptable. La Société est soucieuse de préserver une séparation entre ses activités de production et de supervision des états financiers et a recours à des experts indépendants pour l'évaluation de postes comptables complexes (engagements de retraites, évaluation des BSA / BSPCE) et/ou faisant appel à des hypothèses subjectives.

La réalisation de la paie et la revue fiscale sont confiées à un expert-comptable.

Les comptes établis en normes françaises et IFRS, produits avec l'assistance de cabinet d'expertise comptable indépendants, sont soumis pour audit aux co-commissaires aux comptes de la Société.

La Direction Financière reporte directement au Directeur général (cf. organigramme présenté au paragraphe 17.1 « Nombre de salariés et répartition par fonction » du présent document de base).

Processus budgétaire et « reporting mensuel »

Le système comptable mis en place par la Société repose sur les normes comptables françaises. La Société établit un budget annuel. La Société établit un « reporting mensuel », incluant un compte d'exploitation, un bilan ainsi que des prévisions de trésorerie. Ces éléments sont présentés au comité de direction et à chaque Conseil d'administration. La Société réalise un suivi budgétaire précis.

Délégation de pouvoirs et contrôle des paiements

Chaque cadre responsable d'une activité dispose d'une délégation pour élaborer et négocier des achats ou des prestations de service. La signature effective de la commande est réalisée par la direction générale (ou par le directeur financier, sur instruction de la direction générale). Les demandes d'achats/prestations sont ensuite rapprochées des factures et des bons de livraison pour les marchandises avant approbation pour paiement.

Les règlements bancaires font l'objet d'une double signature systématique.

Sécurité et sauvegarde des données informatiques

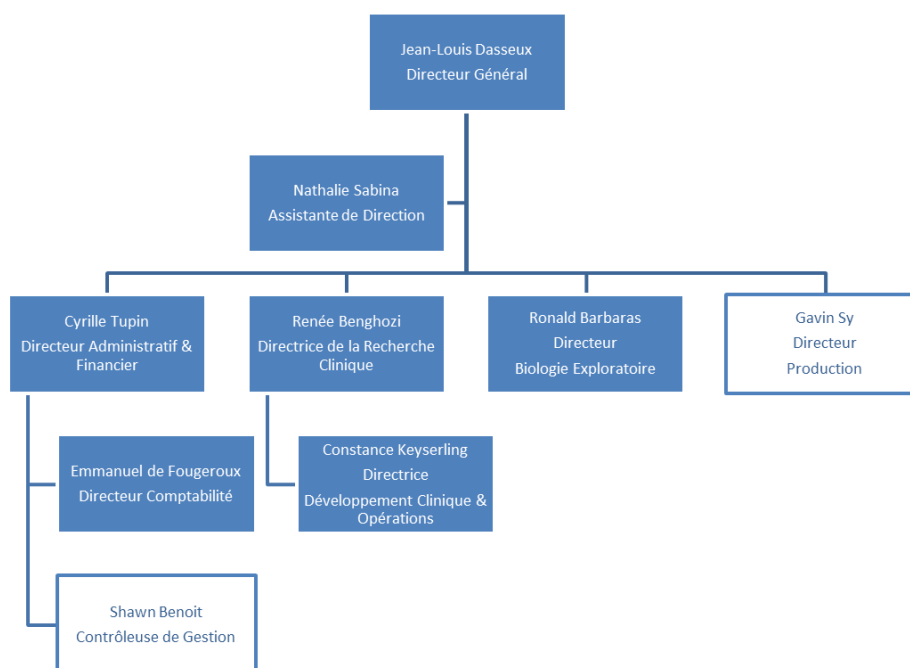
Compte tenu de la criticité de certaines données scientifiques, la Société a mis en place un système de sauvegarde, administré par un prestataire informatique externe. Ce système consiste notamment à ce que les données soient sauvegardées quotidiennement sur des serveurs externes.

Plan d'action dans le cadre de l'admission des titres sur le marché Euronext

En prévision de l'admission de ses actions sur le marché d'Euronext Paris, sous la responsabilité de la Direction Générale et la supervision du Comité d'audit, la Société prévoit de renforcer son dispositif de contrôle interne et de gestion des risques en appliquant les recommandations AMF relatives et en s'inspirant du référentiel COSO. La recommandation AMF DOC 2015-01 sera notamment appliquée lors de la préparation du rapport du président sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques.

17. SALARIÉS

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 base.

L'effectif moyen, pour la Société et sa filiale, s'élève à 9 salariés en 2014, contre 26 salariés en 2013. Il est présenté dans la note 17 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS figurant au paragraphe 20.1 « Comptes IFRS établis pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 31 décembre 2014 » du présent document de base.

Le plan de réduction des effectifs mis en place en 2014 est plus amplement présenté au paragraphe 9.1 du présent document de base.

17.2. Participations et stocks options des membres de la direction

Il est renvoyé au paragraphe 15 « Rémunérations et avantages » du présent document de base.

17.3. Participation des salariés dans le capital de la Société

Certains salariés sont titulaires de BSPCE pouvant leur conférer une participation de 3,20 % du capital en cas d'exercice intégral (cf. paragraphes 21.1.4.1 « Plan de bons de souscription d'actions » et 21.1.4.2 « Plan de BSPCE » du présent document de base).

17.4. Contrats d'intéressement et de participation

Néant.

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1. Répartition du capital et des droits de vote

Actionnariat	Nombre d'actions et de droits de vote	En % du capital et des droits de vote
Jean-Louis Dasseux	1 006 407	7,41%
Cyrille Tupin	16 899	0,12%
Total top management	1 023 306	7,53%
Sofinnova (FR)	2 844 083	20,94%
HealthCap (Suède, Suisse)	2 844 084	20,94%
Alta Partners (US)	1 550 445	11,42%
Bpifrance Participations (FR)	1 426 534	10,50%
TVM Life Science Ventures (ALL)	1 290 308	9,50%
ORBIMED - Caduceus Private Investments (US)	582 630	4,29%
Wyss	542 065	3,99%
EDF Ventures (US)	432 499	3,18%
IRDI (FR)	178 316	1,31%
IXO (FR)	178 516	1,31%
NIF SMBC (Jap)	91 743	0,68%
Daiwa Corporate Investment Co, Ltd (Jap)	60 736	0,45%
Total actionnaires financiers	12 021 959	88,52%
Total salariés et autres personnes physiques	536 297	3,95%
TOTAL	13 581 562	100,00%

Sofinnova Partners est une société de capital-risque indépendante, leader européen dans le financement de start-up, spin-off et opérations de retournement. Créée il y a 40 ans, Sofinnova Partners a financé et accompagné près de 500 sociétés. Sofinnova investit dans les sciences de la vie (biopharmacie / biotechnologie, instrumentation médicale, biotechnologie industrielle), majoritairement en Europe mais également dans le reste du monde.

HealthCap est une société de capital-risque suédoise investissant dans les sciences de la vie. HealthCap a levé plus de 900 millions d'euros depuis 1996 et se positionne ainsi comme l'un des premiers fonds de sa spécialité en Europe.

Basé à San Francisco, Alta Partners est un leader américain du capital risque, spécialisé dans les sciences de la vie. Alta Partners a financé plus de 145 sociétés depuis 1996.

TVM Capital Life Science est une société de capital-risque investissant à une échelle internationale dans les secteurs des industries pharmaceutiques et des technologies médicales. Depuis 1984, TVM Capital Life Science a investi dans plus de 130 sociétés en Europe, au Canada et aux Etats-Unis et gère actuellement plus de 900 millions d'euros pour le compte de plus de 50 investisseurs.

Banque publique d'investissement, Bpifrance est issu du rapprochement d'OSEO, CDC Entreprises, FSI et FSI Régions. Bpifrance finance les entreprises de l'amorçage jusqu'à la cotation en bourse en passant par la transmission, en crédit, en garantie et en fonds propres. Bpifrance les accompagne aussi à l'export, en partenariat avec UBIFRANCE et Coface, et dans leurs projets d'innovation. En 2013, la BPI avait mobilisé 18 milliards d'euros et accompagné 78 400 entreprises.

Orbimed est un des plus importants fonds américains spécialisés dans le domaine de la santé. L'équipe réunit plus de 80 spécialistes et gère environ 14 milliards de dollars investis dans des entreprises publiques et privées dans le monde entier.

Se référer au paragraphe 21.1.4 « Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription » du présent document de base pour un détail des conditions de conversion des obligations convertibles et d'exercice des BSA et des BSPCE et au paragraphe 21.1.7.2 « Modifications intervenues dans la répartition du capital au cours des trois derniers exercices » pour une présentation détaillée de l'évolution du capital.

18.2. Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'administration

A la date du présent document de base, tous les actionnaires significatifs sont membres ou représentés au Conseil d'administration de la Société.

18.3. Droits de vote des principaux actionnaires

A ce jour, les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux.

18.4. Contrôle de la Société

A la date du présent document de base, 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.

Il existe à ce jour un pacte d'actionnaires qui deviendra caduc à la date de première cotation de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

A la connaissance de la Société, il n'existera pas d'action de concert entre actionnaires à la date de cotation de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et de la résiliation du pacte.

18.5. 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.

18.6. 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.OPÉRATIONS AVEC DES PARTIES LIEES

19.1. Opérations intra-groupe

La Société dispose d'une filiale à la date du présent document de base.

Se reporter au paragraphe 7.3 du présent document de base.

19.2. Conventions significatives conclues avec des parties liées au cours des exercices clos les 31 décembre 2013 et 31 décembre 2014

La Société a conclu en 2005 un contrat de prestation de services avec Jean-Louis Dasseux, (cf. paragraphe 16.2.1 « Contrat de prestations de services avec Jean-Louis Dasseux, Administrateur et Directeur Général » du présent document de base). Cette convention a été ratifiée par l'assemblée générale des actionnaires de la Société le 21 juin 2006 et figure dans le rapport spécial établi par les commissaires aux comptes de la Société (cf. paragraphe 19.3.1 « Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établi au titre de l'exercice clos les 31 décembre 2005 » du présent document de base) annuellement. Cette convention a fait l'objet d'un avenant autorisé par le Conseil d'administration de la Société le 20 octobre 2006.

Les prestations étaient initialement rendues sur la base d'une rémunération mensuelle de 7.085 € hors taxes. La Société a versé à Jean-Louis Dasseux au titre de ce contrat au cours des deux derniers exercices :

- Au titre de l'exercice 2014, des honoraires pour un montant de 103.053,48 € hors taxes ;
- Au titre de l'exercice 2013, des honoraires pour un montant de 113.053,55 € hors taxes, dont 10.000 € d'honoraire exceptionnel au titre de 2012.

19.3. Rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

19.3.1. Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014

Aux actionnaires,

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

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

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

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article R. 225-31 du code de commerce.

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

En application de l'article R. 225-30 du code de commerce, nous avons été informés que l'exécution de la convention suivante, déjà approuvée par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Contrat de prestations de services conclu avec Monsieur Jean-Louis DASSEUX

Personne concernée : Monsieur Jean-Louis DASSEUX, Directeur Général de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING

Nature et objet : Monsieur Jean-Louis DASSEUX et la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING ont conclu, le 12 juillet 2005, un contrat de prestations de services par lequel Monsieur Jean-Louis DASSEUX s'engage à fournir des prestations de conseil, notamment sur la base d'éléments fournis par CERENIS THERAPEUTICS HOLDING, pour l'élaboration et la conduite des travaux de la société ayant pour objet de développer des techniques ou procédés, brevetables ou non, relatifs à l'objet social de la société, moyennant le versement d'une rémunération mensuelle de 7.085 euros, soit 85.020 euros annuels.

Le 20 octobre 2006, ce contrat a fait l'objet d'un avenant ne modifiant pas l'objet de la convention, ni les modalités de rémunération.

Le Conseil d'Administration du 12 février 2013 a modifié les modalités de rémunération, en portant la rémunération annuelle à 103.053 euros.

Modalités : Votre société a comptabilisé la somme de 103.053 euros au titre de cette convention.

Balma et Nantes, le 22 janvier 2015

Les commissaires aux comptes

Deloitte & Associés
Etienne Alibert
Associé

HLP Audit
Freddy Garcin
Associé

19.3.2. Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013

Aux actionnaires,

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

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

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

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

En application de l'article R. 225-30 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé :

Première convention

Nature et objet : contrat de prestations de services avec Monsieur Jean-Louis Dasseux

Modalités : ce contrat de prestations de services précise les termes et conditions dans lesquels Monsieur Jean-Louis Dasseux rend des (i) prestations de conseil, notamment sur la base d'éléments fournis par Cerenis, pour l'élaboration et la conduite des travaux ayant pour objet de développer des techniques ou procédés, brevetables ou non, relatifs à son objet social et des (ii) prestations d'assistance aux partenaires de Cerenis chargés d'exécuter des travaux.

Une somme de 113.053,55 euros figure à ce titre dans les charges de l'exercice.

Fait à Balma, le 4 juin 2014
Le commissaire aux comptes

Deloitte & Associés

Emmanuel Gadret Etienne Alibert

20. INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ

20.1. Comptes établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 31 décembre 2014

ETAT CONSOLIDE DE LA SITUATION FINANCIERE

ACTIF

(en milliers d'euros)

	Note	31 décembre 2014	31 décembre 2013
Immobilisations incorporelles	III.A	0	1
Immobilisations corporelles	III.B	61	150
Autres actifs non courants	III.C	12	15
Impôts différés actifs	III.U	0	0
Total Actifs non courants		73	166
Stocks et en cours	III.D	0	0
Créances clients	III.E	0	0
Autres actifs courants	III.F	2 921	2 618
Disponibilités et équivalents de trésorerie	III.G	7 843	11 141
Total Actifs Courants		10 764	13 759
TOTAL ACTIFS		10 837	13 925

PASSIF

(en milliers d'euros)

	Note	31 décembre 2014	31 décembre 2013
Capital social	III.H	658	658
Primes liées au capital	III.H	116 784	116 784
Réserves et report à nouveau	III.H	(110 914)	(103 525)
Résultat de l'exercice		(6 563)	(7 742)
Réserves de conversion	III.H	47	(13)
Participations ne donnant pas le contrôle		0	0
Total Capitaux Propres		12	6 162
Dettes à long terme	III.M	4 992	4 048
Provisions non courantes	III.I	1 132	637
Impôts différés passifs	III.U	0	0
Autres passifs non courants		0	0
Total Passif non courants		6 124	4 685
Provisions courantes	III.I	0	0
Fournisseurs	III.J	4 269	2 563
Autres passifs courants	III.K	432	216
Dettes financières courantes	III.L	0	300
Total Passifs courants		4 701	3 079
TOTAL PASSIF		10 837	13 925

ETAT DU RESULTAT GLOBAL CONSOLIDE

(en milliers d'euros)	Note	31 Décembre 2014	31 Décembre 2013
Chiffre d'affaires	III.Q	0	0
Coût de production		0	0
Frais administratifs et commerciaux	III.R	(2 971)	(2 865)
Frais de recherche	III.S	(3 098)	(6 943)
Résultat Opérationnel		(6 069)	(9 808)
Produits financiers	III.T	654	2 739
Charges financières	III.T	(1 185)	(631)
Résultat Financier		(531)	2 108
Impôt sur les bénéfices	III.U	37	(42)
RESULTAT NET		(6 563)	(7 742)
Nombre moyen d'actions (non dilué)	III.V	13 161 788	13 161 788
Perte par action (€)	III.V	(0,50)	(0,59)
Nombre d'actions diluées	III.V	788 979 020	789 010 120

AUTRES ELEMENTS DU RESULTAT GLOBAL

(en milliers d'euros)	Note	31 Décembre 2014	31 Décembre 2013
Résultat net		(6 563)	(7 742)
Eléments non recyclables en résultat			
- Ecart actuariels sur les régimes à prestations définies	III.N	(16)	0
Eléments recyclables en résultat			
- Ecart de conversion		60	(17)
Résultat global		(6 519)	(7 759)

TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES

(milliers d'euros)	Nombre d'actions	Capital social	Primes liées au capital	Report à nouveau	Réserve de conversion	Ecart actuariels	Autres Réserves	Total
Capitaux Propres 01/01/2013	13 161 787	658	116 785	(109 547)	4	0	5 052	12 952
Résultat de la période				(7 742)				(7 742)
Augmentation de capital								
Paiements en actions							970	970
Réserves de conversion					(17)			(17)
Capitaux Propres 31/12/2013	13 161 787	658	116 785	(117 289)	(13)	0	6 022	6 162
Résultat de la période				(6 563)				(6 563)
Augmentation de capital								
Paiements en actions							369	369
Réserves de conversion					60			60
Gains – Pertes actuariels						(16)		(16)
Capitaux Propres 31/12/2014	13 161 787	658	116 785	(123 852)	47	(16)	6 391	12

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDES

(milliers d'euros)	Note	31 Décembre 2014	31 Décembre 2013
Résultat Net consolidé de la période		(6 563)	(7 742)
Dotation Nette aux amortissements		88	156
Dotation Nette aux provisions	III.I	495	18
Païement en actions (IFRS 2)	III.P	369	970
Mise à la juste valeur des avances BPI	III.M	652	(1 786)
Autres éléments sans incidence financière		37	(146)
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement net et charge d'impôt		(4 922)	(8 530)
Charge nette d'impôt	III.U	(37)	42
Charge nette d'intérêt sur emprunts		0	0
Flux de trésorerie avant variation du BFR		(4 959)	(8 488)
Variation du BFR	III.W	1 619	(5 963)
Impôts payés	III.U	37	(42)
Flux de Trésorerie lié à l'activité		(3 303)	(14 493)
Cession d'immobilisations corporelles		4	0
Cession d'immobilisations incorporelles		0	0
Acquisitions d'immobilisations Corporelles	III.B	(3)	(8)
Acquisition d'immobilisations Incorporelles	III.A	0	0
Flux de trésorerie lié à l'investissement		1	(8)
Augmentation de capital		0	0
Encaissements de nouveaux emprunts		0	0
Remboursement d'emprunts		0	0
Encaissements avances BPI		0	0
Remboursement avances BPI	III.L et M	0	(750)
Flux de Trésorerie lié aux opérations de financement		0	(750)
Variation de Trésorerie Nette		(3 302)	(15 251)
Effet de change		4	(2)
Trésorerie à l'ouverture		11 141	26 394
Trésorerie à la clôture		7 843	11 141

CERENIS THERAPEUTICS - NOTES RELATIVES AUX ETATS FINANCIERS CONSOLIDES
SOMMAIRE

I	PRESENTATION DU GROUPE	185
I.A	PRESENTATION DU GROUPE	185
I.B	FAITS MARQUANTS DE LA PERIODE	185
I.C	EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE	186
II	PRINCIPES COMPTABLES ET METHODES D'EVALUATION	186
II.A	PRINCIPES GENERAUX ET NORMES APPLICABLES	186
II.B	METHODES DE CONSOLIDATION	188
II.C	ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES SIGNIFICATIFS	189
II.D	CONVERSION DES ETATS FINANCIERS DES FILIALES ETRANGERES	189
II.E	CONVERSION DES OPERATIONS LIBELLEES EN MONNAIE ETRANGERE	190
II.F	ECART D'ACQUISITION	190
II.G	FRAIS DE RECHERCHE ET DE DEVELOPPEMENT	190
II.H	AUTRES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	191
II.I	IMMOBILISATIONS CORPORELLES	191
II.J	CONTRATS DE LOCATION FINANCEMENT ET DE LOCATION SIMPLE	192
II.K	DEPRECIATION DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES, INCORPORELLES ET DES ECARTS D'ACQUISITION	192
II.L	ACTIFS FINANCIERS	192
II.M	TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE	193
II.N	CAPITAL ET FRAIS D'AUGMENTATION DE CAPITAL	193
II.O	PASSIFS FINANCIERS	194
II.P	PROVISIONS	194
II.Q	SUBVENTIONS ET AIDES GOUVERNEMENTALES	194
II.R	DETTES FOURNISSEURS	195
II.S	AVANTAGES ACCORDES AUX SALAIRES	195
II.T	PAIEMENT FONDE SUR DES ACTIONS ²	196
II.U	CHIFFRE D'AFFAIRES - RECONNAISSANCE DU REVENU	196
II.V	RESULTAT PAR ACTION	196
II.W	IMPOTS	197
II.X	TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE	197
II.Y	SEGMENTS OPERATIONNELS	197
II.Z	GESTION ET EVALUATION DES RISQUES FINANCIERS	197
III	NOTES DETAILLEES	198
III.A	IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	198
III.B	IMMOBILISATIONS CORPORELLES	199
III.C	AUTRES ACTIFS NON COURANTS	199
III.D	STOCKS	199
III.E	CLIENTS ET CREANCES RATTACHEES	199
III.F	AUTRES ACTIFS COURANTS	200
III.G	TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE	200
III.H	CAPITAUX PROPRES	201
III.I	PROVISION	203
III.J	DETTES FOURNISSEURS	203
III.K	AUTRES PASSIFS COURANTS	203

III.L	DETTES FINANCIERES COURANTES	204
III.M	SUBVENTIONS ET FINANCEMENTS PUBLICS	204
III.N	AVANTAGES AU PERSONNEL	207
III.O	DETTES A LONG TERME	207
III.P	PAIEMENT EN ACTIONS	208
III.Q	CHIFFRE D'AFFAIRES	209
III.R	FRAIS ADMINISTRATIFS ET COMMERCIAUX	209
III.S	FRAIS DE RECHERCHE	210
III.T	CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS	210
III.U	IMPOTS SUR LES BENEFICES	210
III.V	RESULTAT PAR ACTION	211
III.W	TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE	211
IV	AUTRES NOTES	212
IV.A	INSTRUMENTS FINANCIERS	212
IV.B	PARTIES LIEES	212
IV.C	OBLIGATIONS CONTRACTUELLES ET AUTRES ENGAGEMENTS DONNES ET RECUS	213
IV.D	GESTION DES RISQUES	213
IV.E	EFFECTIFS ET REMUNERATION DU COMITE EXECUTIF	213
IV.F	HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES	214
IV.G	LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES	214
V	INFORMATIONS SECTORIELLES	214

I. PRESENTATION DU GROUPE

IA PRESENTATION DU GROUPE

Les présents états financiers annuels consolidés comprennent Cerenis Therapeutics Holding SA (ci-après « Cerenis SA») 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). Le siège social est basé à Toulouse.

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€.

IB FAITS MARQUANTS DE LA PERIODE

Cerenis a annoncé les résultats de l'étude CHI SQUARE par communiqué de presse le 2 janvier 2014.

Le communiqué de presse a annoncé que Cerenis Therapeutics n'avait pas atteint l'objectif principal de l'étude clinique CHI SQUARE qui s'est déroulé auprès de 507 patients.

Faisant suite à l'annonce de ces résultats et dans la mesure où Cerenis ne prévoit pas de chiffre d'affaires à court et moyen terme, il a été décidé d'entreprendre un plan de restructuration en raison de la situation économique de la Société à la suite des résultats de CHI SQUARE. Ce plan initié au début de l'exercice 2014 s'est traduit par la suppression de 9 postes en France et de 7 postes dans la filiale américaine pour un coût total de 663 492€.

Cerenis a annoncé le 2 juin 2014 que les objectifs d'évaluation clinique ont été atteints dans deux études de Phase II utilisant son produit CER-001, mimétique de particules pré-bêta HDL :

- SAMBA, patients souffrant d'Hypocholestérolémie Familiale Primaire (FPHA)
- MODE, patients homozygotes souffrant d'Hypercholestérolémie Familiale (HoFH).

Ces résultats ont permis d'obtenir deux désignations européennes de médicament orphelin pour CER-001 pour le traitement de deux maladies génétiques en date du 3 septembre 2014:

- la déficience en apoA-I
- la déficience en ABCA-1.

I.C EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Des bulletins d'exercice de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise ont été reçus par la société le 13 janvier 2015:

Monsieur Jean-Louis Dasseux, exercice de 245 594 BCE 1 (attribués le 14 juin 2005) donnant le droit de souscrire 245 594 actions ordinaires de la Société, à un prix de 0,05 euro par action.

Monsieur Jean-Louis Dasseux, exercice de 174 180 BCE 2 (attribués le 14 juin 2005) donnant le droit de souscrire 174 180 actions ordinaires de la Société, à un prix de 0,05 euro par action.

Le Conseil d'administration a constaté la réalisation d'une augmentation de capital d'un montant nominal 20 988,70 euros au résultat de l'émission de 419 774 actions ordinaires, le capital social étant ainsi porté à 679 078,10 euros.

II PRINCIPES COMPTABLES ET METHODES D'EVALUATION

II.A PRINCIPES GENERAUX ET NORMES APPLICABLES

i. Principes Généraux

Les présents comptes consolidés IFRS du Groupe Cerenis des exercices clos au 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2013 ont été préparés dans le cadre du projet d'admission des actions sur le marché réglementé français. Ils ont été établis spécifiquement pour les besoins du Document de Base soumis au visa de l'AMF, lequel requiert la présentation de comptes consolidés IFRS sur deux exercices.

Les présents comptes consolidés IFRS des exercices clos au 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2013 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 16 janvier 2015.

Les comptes consolidés IFRS des exercices clos au 31 décembre 2013 et 31 décembre 2014 ne constituent pas les premiers états financiers IFRS du Groupe Cerenis qui avait établi ses premiers états financiers IFRS, sur base volontaire, à partir de l'exercice clos au 31 décembre 2005.

S'agissant d'états financiers établis pour les besoins du Document de Base, dans le contexte de l'introduction en bourse, les événements survenus postérieurement aux dates des conseils d'administration d'arrêtés des comptes de chacun des exercices présentés, ne sont pas reflétés dans les états financiers présentés.

Ainsi s'agissant de l'exercice 2013 les événements postérieurs au 6 mai 2014, date du conseil d'administration d'arrêté des compte légaux, ne sont pas reflétés dans les présents comptes.

En effet, la norme IAS 10 « Evénements post clôture » n'est pas applicable comme l'a confirmé la position du comité d'interprétation de l'IASB (IFRS IC Rejection – IAS 10 Events after the Reporting Period – Reissuing previously issued Financial Statements de mai 2013).

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 2014 et pour l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Le principe de continuité de l'exploitation a été retenu par le Conseil d'Administration compte tenu :

- de la situation de trésorerie nette disponible au 31 décembre 2014 positive de 7 843 K€ ;
- du remboursement du crédit d'impôt recherche 2014 de 1 177 K€ attendu sur le second semestre 2015.

Ces éléments devraient permettre au groupe de couvrir ses besoins de trésorerie prévisionnels pour les 12 prochains mois compte tenu des frais incompressibles engagés dans le cadre de l'introduction en bourse et des engagements pris à ce jour.

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.

Afin de couvrir les besoins liés au développement des prochaines études cliniques au titre desquelles la société n'a pris aucun engagement à ce jour, le conseil d'administration étudie les mesures suivantes :

- projet d'introduction en bourse des actions de la Société sur le marché d'Euronext à Paris au cours du premier semestre 2015 ;
- poursuite d'une recherche d'investisseurs dans le cadre d'un placement privé au cas où les conditions de marché ne permettraient pas de réaliser l'introduction en bourse envisagée.

ii. Conformité au référentiel IFRS

Dans la perspective de l'admission des actions de la société sur le marché réglementé et conformément au règlement N°1606/2002 sur les normes internationales, ces états financiers consolidés, au 31 décembre 2014, sont établis conformément aux normes internationales d'information financière (International Financial Reporting Standards-IFRS) telles qu'approuvées par l'Union Européenne au 31 décembre 2014.

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 2014

Les principes et méthodes comptables retenus pour l'établissement des comptes consolidés au 31 décembre 2014 sont identiques à ceux utilisés pour l'élaboration des comptes consolidés de l'exercice clos au 31 décembre 2013, à l'exception des amendements nouvellement applicables au 1er janvier 2014 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 2014

Les normes et interprétations applicables de façon obligatoire à compter du 1er janvier 2014 sont sans impact significatif sur les comptes consolidés du Groupe au 31 décembre 2014.

Elles concernent :

- IFRS 10 « États financiers consolidés » ;
- IFRS 11 « Partenariats » ;
- IFRS 12 « Informations à fournir sur les intérêts détenus dans d'autres entités » ;
- Amendements à IFRS 10, 11 et 12 « Dispositions transitoires » ;

- IAS 28 révisée « Participations dans des entreprises associées et des coentreprises ».
- IFRS 9 « Instruments financiers, comptabilité de couverture » ;
- IAS 32 amendée « Compensation d'actifs et de passifs financiers » ;
- Modifications d'IAS 36 « Informations à fournir sur la valeur recouvrable des actifs non financiers » ;
- IFRIC 21 « Droits ou taxes ».

La mise en œuvre de ces nouvelles normes n'a pas d'impact significatif sur les comptes annuels au 31 décembre 2014.

v. Normes et interprétations adoptées par l'Union Européenne mais non applicables de manière obligatoire au 31 décembre 2014

Le Groupe n'a anticipé aucune des nouvelles normes et interprétations évoquées ci-dessous dont l'application n'est pas obligatoire au 1er janvier 2014.

- 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 » ;
- Améliorations annuelles, cycle 2010-2012 ;
- Améliorations annuelles, cycle 2011-2013 ;

Le Groupe n'a pas identifié d'impact significatif lié à l'application de ces normes.

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 2014, 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	31-12-2014	31-12-2013
Taux moyen	1,3288	1,3282
Taux de clôture	1,2141	1,3793

II.E CONVERSION DES OPERATIONS LIBELLEES EN MONNAIE ETRANGERE

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 2014, 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 2014.

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 à 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 2014, 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 2014, 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 fixées, 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 31 décembre 2014 dans le cadre du projet d'introduction en bourse dans la perspective de lever les fonds nécessaires au lancement d'une nouvelle étude clinique ont été comptabilisés en charges de l'exercice (frais généraux administratifs) dans la mesure où la réussite de ce projet n'est pas effective à la date de clôture des comptes annuels.

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'avance 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 crédettes sont évaluées 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, des médailles du travail et du Droit Individuel à la Formation (DIF).

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.

iv. Droit Individuel à la Formation

Le Groupe ne comptabilise pas l'application du Droit Individuel à la Formation (DIF) puisqu'elle ne répond pas aux règles sur les passifs du fait que l'action de formation ne se rattache pas à des services passés, c'est-à-dire aux exercices clos, mais à des services à rendre dans le futur par le salarié.

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 3 types de plans :

- BSPCE – Bons de Souscription de Parts de Créateurs d'Entreprises ;
- BSA – Bons de Souscriptions d'Actions ;
- Stock-Options.

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.

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 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 non 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 au travers de la mise en place d'outils de suivi.

Au 31 décembre 2014, la trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe s'élevaient à un montant de 7 843 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 01-01-13	23	23
Acquisitions	2	2
Cessions	0	0
Amortissements	24	24
Dépréciation	0	0
Effet de change	0	0
Montant NET au 31-12-13	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

Au 31 décembre 2014, les immobilisations incorporelles ne se composent que de logiciels acquis par le Groupe.

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 équipements	TOTAL
Montant NET au 01-01-13	0	45	70	125	36	276
Acquisitions	0	0	0	0	2	2
Cessions	0	0	0	0	0	0
Amortissements	0	(24)	(18)	(69)	(14)	(125)
Dépréciation	0	0	(2)	(1)	0	(3)
Montant NET	0	21	50	55	24	150
Acquisitions	0	0	3	0	0	3
Cessions	0	0	0	(5)	0	(5)
Amortissements	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

Au 31 décembre 2014, les immobilisations corporelles se composent essentiellement 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 2014 est de 87 K€.

III.C AUTRES ACTIFS NON COURANTS

	31-12-14	31-12-13
Dépôts	12	15
Autres	0	0
TOTAL	12	15

Le poste "Autres actifs non courants" est composé des dépôts relatifs à la location des bureaux du site de Labège.

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

	31-12-14	31-12-13
Créances fiscales	432	118
Créances sociales	0	4
Crédit impôt recherche	1 177	1 934
Charges constatées d'avances	1 312	562
Autres créances	0	0
TOTAL	2 921	2 618

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

31-12-2013	Echéance < 1 an	Echéance > 1 an
Créances fiscales	118	0
Créances sociales	4	0
Crédit impôt recherche	1 934	0
Charges constatées d'avances	562	0
Autres créances	0	0
TOTAL	2 618	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 2013 est intervenu en juin 2014 pour un montant de 1 934 K€.

Le remboursement du crédit d'impôt recherche 2014 devrait intervenir au cours de l'exercice 2015.

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).

	31-12-14	31-12-13
Trésorerie	1 184	2 200
Placements à court terme	6 659	8 941
TOTAL	7 843	11 141

Le montant de la trésorerie en US Dollar ressort à 405 K€ au 31 décembre 2014 à comparer un montant de 1 311 K€ au 31 décembre 2013.

III.H CAPITAUX PROPRES

Le capital social a évolué de la manière suivante entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2014 :

Date	Nombre d'actions	Valeur nominale de l'action	Augmentation de capital en €	Prime d'émission en €	Nominal Cumulé	
					En €	Nombre d'actions
01/01/13	13 161 788	0,05		116 784 436	658 089	13 161 788
Clôture 31/12/13	13 161 788	0,05		116 784 435	658 089	13 161 788
Clôture 31/12/14	13 161 788	0,05		116 784 436	658 089	13 161 788

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014, le Groupe n'a pas réalisé d'augmentation de capital. La répartition des actions 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

Le nombre d'actions existant au 31 décembre 2014 s'établit à 13 161 788.

A cette même date, les engagements attribués aux actionnaires sont indiqués et détaillés ci-après.

Caractéristiques des actions de préférence de catégorie A

Les actions de catégorie A ont pour principales caractéristiques :

- Un droit de représentation permanent au conseil d'administration : l'assemblée générale des titulaires d'actions de catégorie A pourra demander que 2 membres du conseil d'administration de la Société soient choisis parmi les candidats proposés par les titulaires d'Actions A.
- Un droit à l'information : les actionnaires propriétaires d'actions de catégorie A auront droit à la communication des informations relatives aux comptes sociaux et de ses principales filiales, ainsi que, dans la mesure du possible, toute information significative concernant la société.
- Un droit de liquidation préférentielle en cas de dissolution ou de liquidation de la société.
- Un droit de conversion : les actions de préférence de catégorie A seront converties en totalité en actions ordinaires de la Société automatiquement immédiatement avant la première cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé et à tout moment, sur décision de l'assemblée spéciale des titulaires d'actions de préférence de catégorie A prise à la majorité des deux tiers.

Caractéristiques des actions de préférence de catégorie B

Les actions de catégorie B ont pour principales caractéristiques :

- Un droit de représentation permanent au conseil d'administration : l'assemblée générale des titulaires d'Actions de catégorie B pourra demander que 2 membres du conseil d'administration de la Société soient choisis parmi les candidats proposés par les titulaires d'Actions B.
- Un droit à l'information : les actionnaires propriétaires d'actions de catégorie B auront droit à la communication des informations relatives aux comptes sociaux et de ses principales filiales, ainsi que, dans la mesure du possible, toute information significative concernant la société.
- Un droit de liquidation préférentielle en cas de dissolution ou de liquidation de la société.
- Un droit de conversion : les actions de préférence de catégorie B seront converties en totalité en actions ordinaires de la Société automatiquement immédiatement avant la première cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé et à tout moment, sur décision de l'assemblée spéciale des titulaires d'actions de préférence de catégorie B prise à la majorité des deux tiers.

Caractéristiques des actions de préférence de catégorie C

Les actions de catégorie C ont pour principales caractéristiques :

- Un droit de représentation permanent au conseil d'administration: l'assemblée générale des titulaires d'Actions de catégorie 1 pourra demander que 1 membre du conseil d'administration de la Société soit choisi parmi les candidats proposés par les titulaires d'Actions C.
- Un droit à l'information : les actionnaires propriétaires d'actions de catégorie C auront droit à la communication des informations relatives aux comptes sociaux et de ses principales filiales, ainsi que, dans la mesure du possible, toute information significative concernant la société.
- Un droit de liquidation préférentielle en cas de dissolution ou de liquidation de la société.
- Un droit de conversion : les actions de préférence de catégorie C seront converties en totalité en actions ordinaires de la Société automatiquement immédiatement avant la première cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé et à tout moment, sur décision de l'assemblée spéciale des titulaires d'actions de préférence de catégorie C prise à la majorité des deux tiers.

Les BSA Ratchet seront exerçables par leurs titulaires, actions de préférences de catégorie C, à tout moment dans l'hypothèse où avant le 20 juillet 2020, la société procéderait à une ou plusieurs émissions de titres supérieures à 1 000 000 d'euros et où la valeur d'une action de la société retenue dans le cadre de la dite émission s'établirait à un prix inférieur au prix d'une ABSA.

Caractéristiques des Bons de Créateur d'Entreprises 1 (BCE 1)

Chaque BCE 1 donnera droit à son titulaire de souscrire une action ordinaire à la valeur nominale (0,05 euros), 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 du dit BCE 1 sur la société.

L'échéancier d'ouverture des droits d'exercice des BCE 1 est résumé dans le tableau ci-après.

Date d'ouverture des droits d'exercice des BCE 1	Nombre de BCE 1 exerçables
14/06/2006	61 399
14/06/2007	61 399
14/06/2008	61 399
14/06/2009	61 397
TOTAL	245 594

Caractéristiques des Bons de Créateur d'Entreprises 2

Chaque BCE 2 donnera droit à son titulaire de souscrire une action ordinaire à la valeur nominale (0,05 euros), 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 du dit BCE 2 sur la société.

Ces Bons de Créateurs d'Entreprises 2 sont intégralement exerçables depuis le 6 novembre 2006.

III.I PROVISION

Les provisions concernent :

	31-12-14	31-12-13
Engagements de retraite	94	137
Risques et litiges	1 037	500
TOTAL	1 132	637

Les dotations nettes aux provisions s'élèvent à 495 K€ au titre de l'exercice 2014.

Au 31 décembre 2014, le management de la société a procédé à une estimation des risques encourus concernant des litiges avec des partenaires commerciaux et d'anciens salariés.

La provision au 31 décembre 2013, d'un montant de 500 K€ couvrait les risques de litiges avec des partenaires commerciaux.

La provision pour engagement de retraite est détaillée à la Note III.N.

III.J DETTES FOURNISSEURS

	31-12-14	31-12-13
Fournisseurs	4 269	2 563
TOTAL	4 269	2 563

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

	31-12-14	31-12-13
Dettes sociales	409	174
Dettes fiscales	23	24
Autres dettes	0	18
TOTAL	432	216

31-12-2014	Echéance < 1 an	Echéance > 1 an
Dettes sociales	409	0
Dettes fiscales	23	0
Autres dettes	0	0
TOTAL	432	0

31-12-2013	Echéance < 1 an	Echéance > 1 an
Dettes sociales	174	0
Dettes fiscales	24	0
Autres dettes	18	0
TOTAL	216	0

Les dettes sociales sont essentiellement composées 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 €	31-12-2014	31-12-2013
Avances remboursables*	0	300
Autres dettes financières	0	0
TOTAL	0	300

* Au cours de l'année 2014, l'avance remboursable OSEO 2012 a fait l'objet d'un report d'échéance au 31 décembre 2016, la partie court terme n'a donc pas été remboursée (voir note III-M).

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 €	31-12-2014	31-12-2013
CIR	1 177	1 934

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 2014 et au 31 décembre 2013 la situation est la suivante :

K€	31/12/2013	Résultat financier	31/12/2014
Avance remboursable actualisée	(5 401)	(918)	(6 319)
Avance à recevoir	1 782		1 782
Avance BPI 2010	(3 621)	(918)	(4 537)
Avance remboursable actualisée	(1 105)	266	(839)
Produit constaté d'avance	(616)		(616)
Avance à recevoir	1 000		1 000
Avance BPI 2012	(721)	266	(455)
Total	(4 342)	(652)	(4 992)
dont dettes financières à long terme	(4 042)	(652)	(4 992)
dont dettes courantes	(300)		0

Le produit constaté d'avance d'un montant de 616 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.

Par ailleurs, le Groupe avait bénéficié en 2009 d'une avance BPI de 2 500K€ dont le solde de 750 K€ a été remboursée au cours de l'exercice 2013.

b) **Situation au compte de résultat**

Charges financières	Charges financières	Produits Financiers	Impact résultat financier
31/12/2014	(918)	266	(652)
31/12/2013	(210)	1 996	(1 786)

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 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 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 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 1322 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 » (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.

Compte tenu du rééchelonnement du plan de remboursement, le Groupe avait constaté un produit financier de 1 996 K€ au 31 décembre 2013.

Au 31 décembre 2014, le montant de la dette ressort à 4 537 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 918 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 2014, 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 devra 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.

v. Situation au 31 décembre 2014

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 a été revu et prolongé. Il s'établit 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 a également été renégocié et s'établit 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 a constaté un produit financier de 266 K€. Le montant de la dette ressort à 455 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

Le 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	31-12-2014	31-12-2013
Taux actualisation	1,78%	3,17%
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 2014 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 2014, un montant de 94 K€ a été provisionné.

Une reprise de provision de 43 K€ a été constatée au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014, suite au plan de restructuration (se référer à la Note I.B). Une partie de cette reprise de provision a été comptabilisée en moins des frais de recherche et l'autre partie en moins des frais administratifs et commerciaux.

L'écart actuariel ressort à 16 K€, il a été comptabilisé dans les capitaux propres du Groupe.

Il n'y a pas eu d'indemnités de départ en retraite versée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

ii. Médailles du travail

Elles ne sont pas comptabilisées dans la mesure où l'engagement est non significatif au 31 décembre 2014.

iii. Droit Individuel à la Formation

Les droits acquis au titre du DIF par les salariés au 31 décembre 2014 et non utilisé ressortent à 670 heures.

III.O DETTES A LONG TERME

Les dettes à long terme concernent les avances remboursables (Note III.M).

K €	31-12-2014	31-12-2013
Avances remboursables	4 992	4 048
TOTAL	4 992	4 048

III.P PAIEMENT EN ACTIONS

Depuis sa création, la société a accordé plusieurs plans de stock-options, de BSA (Bons de Souscriptions d'Actions) et de BSPCE (Bons de Souscriptions Pour la Création d'Entreprise).

i. Principales caractéristiques des plans

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.

ii. Stock-options, BSPCE et BSA Accordées sur les exercices 2013 et 2014

	Nombre d'options 31-12-2014	Cours moyen d'exercice 31-12-2014	Nombre d'options 31-12-2013	Cours moyen d'exercice 31-12-2013
Montant début de période	1 501 530	8,29	1 385 530	8,18
Options accordées	0	0	684 000	9,49
Options exercées	0	0	0	0
Options expirées	31 100	0	568 000	0
Montant fin de période	1 470 430	8,27	1 501 530	8,29

iii. 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	0	0	76 500	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	2 000	0	62 376	7,32
Options	2007	250 626	105 126	0	145 500	7,32
BSA	2007	48 250	33 250	0	15 000	7,32
BCE	2008	236 475	193 000	0	43 475	7,69
Options	2008	68 950	42 800	0	26 150	7,69
BSA	2008	10 000	10 000	0	0	7,69
BCE	2009	163 800	76 275	1 025	86 500	7,66
Options	2009	131 300	99 100	1 000	31 200	7,66
BSA	2009	10 000	10 000	0	0	7,66
Options	2010	85 500	55 500	0	30 000	7,77 / 8,74
BSA	2010	43 250	43 250	0	0	7,77 / 8,74
BCE	2010	83 000	27 900	0	55 100	7,77
BCE	2011	303 000	12 000	0	237 380	8,74 / 9,31
Options	2011	112 500	65 200	0	29 292	8,74 / 9,31
BSA	2011	0	0	0	0	8,74
BCE	2012	191 381	4 000	0	122 425	9,31
BSA	2012	77 667	44 417	0	27 016	9,31

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 (€)
Options	2012	41 100	3 500	0	17 051	9,31
BCE	2013	443 714	367 114	0	25 070	9,49
Options	2013	166 286	138 086	0	1 575	9,49
BSA	2013	74 000	62 000	0	5 250	9,49
TOTAL		2 919 175	1 470 430	72 113	1 128 360	

iv. Situation au 31 décembre 2014

Aucune option n'a été exercée sur la période.

La valorisation des options a été réalisée selon le modèle Black Scholes Merton. Les hypothèses suivantes ont été retenues pour les plans accordés au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013 :

	31-12-2013
Prix d'exercice des options	8,29
Durée de vie des options	1,25 ans
Volatilité du prix	50%
Dividende attendu	0%
Taux d'intérêt sans risque	0,2%

Aucun plan n'a été accordé au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

Au titre de l'exercice, le Groupe a comptabilisé la charge suivante :

	31-12-2014	31-12-2013
Paiement en actions - Charge de la période	369	970

III.Q CHIFFRE D'AFFAIRES

Au 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2013, 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	31-12-2014	31-12-2013
Salaires et charges sociales	920	1 157
Paiement en actions	141	340
Frais de déplacements	221	261
Avocats	172	166
Consultants	577	190
Dotation aux Amortissements et Provision	349	(37)
Divers frais	591	788
TOTAL	2 971	2 865

III.S FRAIS DE RECHERCHE

Les frais de recherche se répartissent de la manière suivante :

Nature	31-12-2014	31-12-2013
Salaires et charges sociales	1 911	2 634
Paiement en actions	228	630

Coûts R&D (études)	970	4 305
Autres dépenses de R&D	1 166	1 307
Crédit d'impôt recherche	(1 177)	(1 933)
TOTAL	3 098	6 943

La diminution des frais de recherche et développement s'explique principalement par :

La restructuration intervenue en 2014 (notes I. B et IV. E)

La finalisation des études cliniques (note I. B)

III.T CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS

Les charges et les produits financiers se répartissent de la manière suivante :

Nature	31-12-2014	31-12-2013
<i>Produits financiers</i>		
Produits sur dépôts	236	351
Gain de change	146	392
Autres produits financiers	272	1 996
TOTAL	654	2 739
<i>Charges financières</i>		
Pertes de change	267	421
Charges financières BPI	918	210
Autres charges financières	0	0
TOTAL	1 185	631
RESULTAT FINANCIER	(531)	2 108

Les autres produits financiers d'un montant de 272 K€ au 31 décembre 2014, comprennent notamment l'impact du rééchelonnement de l'avance BPI 2012 pour 266 K€.

Au 31 décembre 2013, le produit de 1 996 K€ correspondait au rééchelonnement de l'avance BPI 2010. (Note III-M).

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 :

	31-12-2014	31-12-2013
Résultat net	(6 563)	(7 742)
Charge d'impôt	37	(42)
Résultat avant impôt	(6 600)	(7 700)
Taux d'impôt	34%	34%
Impôt théorique	2 244	2 618
Charge d'impôt	37	(42)
Taux d'impôt effectif	0%	(1%)

Les différences permanentes fisca-comptables sont non significatives au 31 décembre 2013 et au 31 décembre 2014. Les déficits reportables qui ne sont pas activés sont présentés ci-dessous.

ii. Impôt courant

La charge d'impôt courant ressort à un produit de 37 K€ au 31 décembre 2014, correspondant à un dégrèvement d'impôt, en comparaison avec une charge au 31 décembre 2013 qui ressortait à un montant de 42 K€. Cet impôt est versé à l'état du Michigan.

iii. Impôt différé

	31-12-2014	31-12-2013
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 2014, 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 01-01-2013	114 144
2013	10 600
2014	6 301
TOTAL	131 045

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.

	31-12-2014	31-12-2013
Résultat par action		
Résultat net	(6 563)	(7 742)
Nombre moyen d'actions	13 161 788	13 161 788
Résultat par action	(0,50)	(0,59)

Le résultat net étant une perte, les BSPCE, BSA 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 :

	31-12-2014	31-12-2013
Variation des stocks	0	0
Variation des créances clients	0	0
Variation des actifs courants	303	1 698
Variation des dettes courantes	(1 922)	4 266
TOTAL	1 619	5 964

La variation du BFR d'un montant de 1 619 K€ est impactée par les fluctuations suivantes :

Variation des créances fiscales et sociales	(310)
Réduction de la créance de CIR	757
Accroissement des charges constatées d'avances	(750)

Hausse du poste fournisseur	1 706
Hausse des autres dettes courantes	216

IV AUTRES NOTES

IV.A INSTRUMENTS FINANCIERS

Cerenis n'a recours à aucun instrument dérivé.

	Catégorie	31-12-2014 Valeur comptable	31-12-2014 Juste valeur	31-12-2013 Valeur comptable	31-12-2013 Juste valeur
ACTIFS					
Trésorerie et équivalent trésorerie	Actif financier à la juste valeur	7 843	7 843	11 141	11 141
Actifs non courants	Prêts et créances	12	12	15	15
Autres actifs courants	Prêts et créances	2 921	2 921	2 618	2 618
PASSIFS					
Dettes financières	Dettes financières évaluées au coût amorti*	4 992	5 074	4 985	4 787
Fournisseurs	Dettes financières évaluées au coût amorti	4 269	4 269	2 563	2 563
Autres dettes	Dettes financières évaluées au coût amorti	432	432	216	216

*au 31/12/2014 la juste valeur des dettes financières (avances BPI) a été calculée en appliquant un taux d'actualisation de 16,8% à comparer au taux de 17% retenu pour le calcul de la valeur comptable, au 31 décembre 2013, la juste valeur des dettes financières a été calculée avec un taux d'actualisation de 17.5%.

IV.B PARTIES LIEES

La seule partie liée concerne M. Jean-Louis Dasseux (Directeur Général) qui bénéficie d'un contrat de prestations de services :

Le contrat de services conclu le 12 juillet 2005 et amendé le 20 octobre 2006, précise les termes et conditions dans lesquels ce dernier rend :

- des prestations de conseil, notamment sur la base d'éléments fournis par le Groupe pour l'élaboration et la conduite des travaux ayant pour objet de développer des techniques ou procédés, brevetables ou non, relatifs à son objet social ;
- des prestations d'assistance aux partenaires du Groupe chargés d'exécuter les travaux.

Le Groupe a comptabilisé des charges de R&D relatives à ce contrat pour un montant de 103 K€ en 2014 et 113 k€ en 2013.

IV.C OBLIGATIONS CONTRACTUELLES ET AUTRES ENGAGEMENTS DONNES ET RECUS

i. Engagements de location simple

	K€
Exercice clos le 31-12-2015	57
Exercice clos le 31-12-2016 et au-delà	0
TOTAL	57

La charge de location au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014 ressort à 133 K€ (270 K€ au 31 décembre 2013).

ii. Engagements reçus

Au 31 décembre 2014, 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 :

	31-12-2014	31-12-2013
Chimie - Biologie	1	7
Production	1	4
Clinique	2,5	8,5
Business Développement	0,5	0,5
Administratif	4	6
TOTAL	9	26

	31-12-2014	31-12-2013
France	7	16
USA	2	10
TOTAL	9	26

ii. Rémunérations

K€	31-12-2014	31-12-2013
Salaires et charges sociales	2 231	3 791
Coûts salariaux relatifs à la restructuration	600	0
Contrat de service	103	113
TOTAL	2 934	3 904

iii. Rémunération du Comité Exécutif

Le montant des rémunérations accordées aux trois membres du Comité Exécutif est détaillé ci-dessous :

	31-12-2014	31-12-2013
Salaires part fixe	687	685
Salaire part variable	0	137
Avantages en nature	5	11
Charges sociales	325	342
Contrat de service	103	113
TOTAL	1 120	1 288

Le nombre de BCE accordés aux membres du Comité Exécutif est de 215 173 au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013 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	31-12-2014	31-12-2014	31-12-2013	31-12-2013
	Montant	%	Montant	%
AUDIT				

Cerenis SA	60	100%	58	100%
Cerenis Inc.	0	0%	0	0%
Sous-total	60	100%	58	100%
AUTRES SERVICES				
Cerenis SA	0	0%	0	0%
Cerenis Inc.	15	100%	16	100%
Sous Total	15	100%	16	100%
TOTAL	75	100%	74	100%

IV.G LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES

La liste des sociétés consolidées est détaillée ci-dessous :

Société et forme juridique	Siège Social	Méthode de consolidation		% contrôle		% intérêt	
		2013	2014	2013	2014	2013	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€)	31-12-2014		31-12-2013	
	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	(6 068)	20	(9 880)	72
Résultat Financier	(551)	0	2 108	0
Impôts	0	36	0	(42)
Résultat Net	(6 619)	56	(7 772)	30
AUTRES INFORMATIONS				
Dépréciation et amortissement	77	11	140	16
Investissements	4	0	9	0
BILAN				
Actifs	10 260	577	13 494	431
Dettes	10 794	36	7 744	19
Capitaux Propres	(528)	540	5 750	412

Rapport d'audit des Commissaires aux comptes sur les comptes établis en normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union Européenne pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 2014

CERENIS THERAPEUTICS HOLDING

Société anonyme au capital de 679.078,10 euros
265, rue de la Découverte
31670 Labège

Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Exercices clos les 31 décembre 2013 et 2014

Au conseil d'administration,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING et en application du règlement (CE) n°809/2004 dans le cadre de l'offre au public et de l'admission des actions de la société à la négociation sur le marché Euronext Paris, nous avons effectué un audit des comptes consolidés de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING relatifs aux exercices clos le 31 décembre 2013 et le 31 décembre 2014, présentés conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces comptes consolidés ont été établis sous la responsabilité du conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

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 ces comptes. 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.

A notre avis, les comptes consolidés établis pour les besoins du document de base présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, le patrimoine et la situation financière aux 31 décembre 2013 et 31 décembre 2014 et le résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans le périmètre de consolidation pour chacun des exercices clos à ces dates.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note II.A i « Principes généraux » de l'annexe qui expose les raisons pour lesquelles le principe de continuité de l'exploitation a été retenu.

Balma et Nantes, le 27 février 2015

Les commissaires aux comptes

Deloitte & Associés
Etienne Alibert
Associé

HLP Audit
Freddy Garcin
Associé

20.3. Date des dernières informations financières

La date des dernières informations financières est le 31 décembre 2014.

20.4. Politique de distribution des dividendes

20.4.1. Dividendes et réserves distribués par la Société au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.4.2. 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.

20.5. 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. Une première audience devant le conseil des prud'hommes est prévue le 17 septembre 2015.

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 base).

Action introduite contre l'Institut de Cardiologie de Montréal

Cerenis a intenté 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.

20.6. Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Néant.

21.INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

21.1. Capital social

21.1.1. Montant du capital social

A la date du présent document de base le capital s'élève à 679.078,10 €, divisé en 13.581.562 actions de 0,05 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées, dont 1.535.873 actions ordinaires, 4.615.826 actions de préférence A, 3.863.379 actions de préférence B et 3.566.484 actions de préférence C.

Catégories d'actions	nombre d'actions	nominal en €	montant du capital libéré en €
Actions ordinaires	1 535 873	0,05	76 793,65
Actions de préférence A	4 615 826	0,05	230 791,30
Actions de préférence B	3 863 379	0,05	193 168,95
Actions de préférence C	3 566 484	0,05	178 324,20

A la date d'admission et de première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, l'ensemble des actions de préférence seront automatiquement converties en actions ordinaires avec une parité d'une action ordinaire pour une action de préférence.

Ainsi, à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, le capital social de la Société sera de 679.078,10 euros, divisé en 13 581 562 actions ordinaires de 0,05 euro de valeur nominale, toutes de même catégorie et entièrement libérées.

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

À la date du présent document de base, la Société ne détient aucune de ses actions et aucune action de la Société n'est détenue par un tiers pour son compte.

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 (étant rappelé que cette autorisation ne pourra être utilisée par la Société avant l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché d'Euronext à Paris), 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.

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.

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

Il est précisé que la mise en place du programme de rachat d'actions et sa mise en œuvre feront l'objet de communications conformément aux dispositions légales et réglementaires.

21.1.4. Valeurs mobilières convertibles, échangeable ou assorties de bons de souscription⁷⁵

A la date du présent document de base, les titres donnant accès au capital sont les suivants :

⁷⁵ Note à l'attention de l'AMF : Il est précisé qu'à la date du présent document, il a été pris pour hypothèse, pour le calcul du nombre total d'options et de BCE annulés ou caducs, qu'aucun des titulaires qui ont quitté la Société n'exercera les options ou les BCE qu'il détenait, entre le 27 janvier 2015 (date de dépôt du présent document) et le 31 janvier 2015, date jusqu'à laquelle le Conseil a autorisé lesdits titulaires à exercer leurs options ou BCE après leur départ de la Société.

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	<i>Note 1</i>			
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	<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	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) 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 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.

21.1.4.2. Plan de BSPCE

A l'exception des mandataires sociaux, les bénéficiaires de BSPCE sont les salariés de la Société.

Année 2005

	BCE 1	BCE 2	BCE 3	TOTAL
Date de l'assemblée	14 juin 2005	14 juin 2005	14 juin 2005	
Date d'attribution par le Conseil d'administration	-	-	-	
Nombre total de BSPCE autorisés	245 594	174 180	106 899	
Nombre total de BSPCE attribués	245 594	174 180	106 899	526 673
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées	245 594	174 180	106 899	526 673
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>				
<i>Jean-Louis Dasseux</i>	<i>245 594</i>	<i>174 180</i>		
Nombre de bénéficiaire non mandataire			1*	
Point de départ d'exercice des BSPCE	<i>Note 1</i>			
Date d'expiration des BSPCE	14 juin 2015	14 juin 2015	14 juin 2015	
Prix de l'exercice des BSPCE	0,05	0,05	0,05	
Modalités d'exercice	<i>Note 2a</i>	<i>Note 2b</i>	<i>Note 2c</i>	
Nombre d'actions souscrites	245 594	174 180	106 899	526 673
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE restants	0	0	0	0
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	0	0	0	0

* Monsieur William Brinkerhoff était Directeur Général lorsque la Société était sous forme de société par actions simplifiée.

Note 1 : La totalité des BCE 1, BCE 2 et BCE 3 octroyés le 14 juin 2005 ont été exercés.

Note 2a : Chaque BCE 1 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 1 sur la Société.

Note 2b : Chaque BCE 2 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 2 sur la Société.

Note 2c : Chaque BCE 3 donne le droit à son titulaire de souscrire une 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 3 sur la Société.

Année 2006

	BCE02-2006	BCE05-2006	TOTAL
Date de l'assemblée	2 décembre 2005	2 décembre 2005	
Date d'attribution par le Conseil d'administration	15 février 2006	3 mai 2006	
Nombre total de BSPCE autorisés*	600 000		
Nombre total de BSPCE attribués	43 250	33 250	76 500
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées	43 250	33 250	76 500
dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :			
	-	-	
Nombre de bénéficiaire non mandataire	2	1	
Point de départ d'exercice des BSPCE	Note 1		
Date d'expiration des BSPCE	15 février 2016	3 mai 2016	
Prix de l'exercice des BSPCE	5,45	5,45	
Modalités d'exercice	Note 2a	Note 2b	
Nombre d'actions souscrites	0	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	33 250	0	33 250
Nombre total de BSPCE restants	10 000	33 250	43 250
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	10 000	33 250	43 250

* 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 les 15 février 2006 et 3 mai 2006, non caducs, sont exerçables à ce jour.

Note 2a et 2b : 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.

	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.

	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	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	0	10 000	23 600	33 600
Nombre total de BSPCE restants	145 000	0	161 781	306 781
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	145 000	0	161 781	306 781

* 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

	Options02-2006	Options06-2006	Options12-2006	TOTAL
Date de l'assemblée	2 décembre 2005	2 décembre 2005	2 décembre 2005	
Date d'attribution par le Conseil d'administration	15 février 2006	21 juin 2006	12 décembre 2006	
Nombre total d'Options autorisées*	600 000			
Nombre total d'Options attribuées	143 000	13 000	66 500	222 500
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées	143 000	13 000	66 500	222 500
dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :				
<i>André Mueller</i>	66 500	-	-	
Nombre de bénéficiaire non mandataire	3	2	1	
Point de départ d'exercice des Options	<i>Note 1</i>			
Date d'expiration des Options	15 février 2016	21 juin 2016	12 décembre 2016	
Prix de l'exercice des Options	4,22	4,22	7,32	
Modalités d'exercice	<i>Note 2a</i>	<i>Note 2b</i>	<i>Note 2c</i>	
Nombre d'actions souscrites	70 088	0	0	70 088
Nombre total d'Options annulées ou caduques	69 912	13 000	0	75 912
Nombre total d'Options restantes	10 000	0	66 500	76 500
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	10 000	0	66 500	76 500

* 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 15 février 2006, 21 juin 2006 et 12 décembre 2006, non caduques, sont exerçables à ce jour.

Note 2a, b et c : 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.

	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 d'administration	15 février 2011	5 mai 2011	26 octobre 2011	7 décembre 2011	20 mars 2012	
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.

21.1.4.4. Synthèse des instruments dilutifs

	BSA	% de capital et de droits de vote	BSPCE	% de capital et de droits de vote	Options	% de capital et de droits de vote	TOTAL	% de capital et de droits de vote
Nombre total de BSA/BSPCE/Options attribués	278 167		2 088 919		1 078 762		3 445 848	
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées	278 167		2 088 919		1 078 762		3 445 848	
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>								
<i>dont Jean-Louis Dasseux</i>			246 781				246 781	
<i>dont Richard Pasternak</i>	45 250						45 250	
Prix de l'exercice des BSA/BSPCE/Options	Note 1		Note 2		Note 3		Note 4	
Nombre d'actions souscrites	0		527 698		1 000		528 698	
Nombre total de BSA/BSPCE/Options annulés ou caducs	202 917		897 177		842 924		1 943 018	
Nombre total de BSA/BSPCE/Options restants	75 250		664 044		164 750		904 044	
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	75 250	0,52%	664 044	4,58%	164 750	1,14%	904 044	6,24%

Note 1, 2, 3 et 4 : 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.

21.1.5. Droits d'acquisition et/ou obligations attachés au capital émis mais non libéré et engagement d'augmentation du capital

Les résolutions d'émission approuvées par l'assemblée générale du 6 février 2015 statuant à titre extraordinaire sont synthétisées ci-dessous :

Opération	Plafond	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée	Plafond commun
Autorisation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, en vue de l'achat par la Société de ses propres actions	10 % du capital social	prix maximum d'achat par action ne devant pas excéder 300% du du prix par action retenu dans le cadre de l'Introduction en Bourse / le montant maximum des fonds destinés au rachat des actions de la Société ne pourra dépasser 10 millions d'euros	18 mois	
Autorisation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, de réduire le capital social par annulation d'actions acquises au titre de l'autorisation de rachat d'actions de la Société	dans la limite de 10 % du capital social par période de 24 mois		18 mois	
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	Augmentation de capital : 679,078,10 euros Titres de créances : 50.000.000 euros (1)	(3)	26 mois	(1)
Délégation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, 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	Augmentation de capital : 679,078,10 euros Titres de créances : 50.000.000 euros 20% du capital social / an (1)	(4)	26 mois	

Opération	Plafond	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée	Plafond commun
Autorisation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, en cas d'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, sans droit préférentiel de souscription, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social et dans les limites prévues par l'Assemblée générale	Augmentation de capital : 679.078,10 euros Titres de créances : 50.000.000 euros 10 % du capital social / an (1)	(5)	26 mois	
Délégation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, 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	Augmentation de capital : 679,078,10 euros Titres de créances : 50.000.000 euros (1)	(6)	18 mois	
Délégation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, 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	Augmentation de capital : 679,078,10 euros Titres de créances : 50.000.000 euros (1)		26 mois	
Délégation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, 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	Augmentation de capital : 679,078,10 euros Titres de créances : 50.000.000 euros (1)		26 mois	
Délégation au Conseil d'administration à l'effet d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription	15 % de l'émission initiale		26 mois	
Délégation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, à l'effet de décider l'augmentation du capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	Augmentation de capital : 100.000 euros (1)		26 mois	
Autorisation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, à l'effet de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société au profit des mandataires sociaux et du personnel salarié de la Société et des sociétés liées	Augmentation de capital : 79.797,80 euros soit 1.595.956 options représentant un nombre maximum d'actions de 1.595.956 (2)	(7)	38 mois	
Autorisation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, à l'effet d'attribuer gratuitement des actions au profit du	Augmentation de capital : 79.797,80 euros soit 1.595.956 actions gratuites		38 mois	

Opération	Plafond	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée	Plafond commun
personnel salarié et des mandataires sociaux de la Société et des sociétés liées	(2)			
Délégation au Conseil d'administration, sous conditions suspensives, 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	Augmentation de capital : 79.797,80 euros soit 1.595.956 BCE représentant un nombre maximum d'actions de 1.595.956 (2)	(8)	18 mois	
Délégation au Conseil d'administration, sous condition suspensive, 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	Augmentation de capital : 79.797,80 euros soit 1.595.956 BSA représentant un nombre maximum d'actions de 1.595.956 (2)	(9)	18 mois	

(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) : L'exercice des BSPCE, BSA, options et/ou actions gratuites ne peut donner droit de souscrire ou d'acheter un nombre d'actions supérieur à 1.595.956 (soit en valeur nominale 79.797,80 euros), étant précisé que ce montant est un plafond commun.

(3) : le prix d'émission sera déterminé selon les modalités suivantes :

- au titre de l'augmentation de capital à réaliser à l'occasion de l'introduction en bourse, le prix de souscription d'une action nouvelle résultera de la confrontation de l'offre des actions et des demandes de souscription émises par les investisseurs dans le cadre de la technique dite de "construction du livre d'ordres" développée par les usages professionnels,
- postérieurement à l'introduction en bourse, le prix d'émission des actions ou la somme qui reviendra à la Société pour chacune des actions qui sera émise ou créée sera au moins égal(e) à un montant déterminé conformément à la réglementation applicable au jour de l'émission (à ce jour la moyenne pondérée des cours des trois derniers séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 5 %) sous réserve de l'exception visée à la 20^{ème} résolution relative à l'autorisation à conférer au Conseil d'administration, en cas d'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, sans droit préférentiel de souscription, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social par an des actions et/ou des valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital à émettre de la Société selon les pratiques de marché, sans toutefois que la somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions à émettre dans le cadre de la présente autorisation puisse être inférieure à la moyenne pondérée des cours de l'action des dix dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30 % et après, le cas échéant, correction de ce montant pour tenir compte de la différence de date de jouissance.

(4) : le prix d'émission des actions ou la somme qui reviendra à la Société pour chacune des actions qui sera émise ou créée sera au moins égal(e) à un montant déterminé conformément à la réglementation applicable au jour de l'émission (à ce jour la moyenne pondérée des cours des trois derniers séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 5 %) sous réserve de l'exception visée à la 20^{ème} résolution, détaillé au (3) ci-dessus.

(5) : dans la limite de 10 % du capital de la Société (tel qu'existant à la date d'émission), par période de 12 mois, le conseil d'administration pourra déroger aux conditions de fixation du prix prévues par les résolutions susvisées et, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, fixer le prix d'émission des actions et/ou des valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital à émettre de la Société selon les pratiques de marché, sans toutefois que la somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions à émettre dans le cadre de la présente autorisation puisse être inférieure à la moyenne pondérée des cours de l'action des dix dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30 % et après, le cas échéant, correction de ce montant pour tenir compte de la différence de date de jouissance.

(6) : le prix d'émission des actions, valeurs mobilières ou titres de créances émis en vertu de la présente délégation sera déterminé par le Conseil d'administration, en fonction d'une méthode multicritères, s'appuyant notamment sur les Multiples et Comparables boursiers, étant précisé que (i) le prix de souscription des actions ne pourra être inférieur à 70 % de la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission et que (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société lors de cette émission, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières ne puisse être inférieure à 70 % de la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission.

(7) : le prix d'achat ou de souscription par action sera déterminé par le Conseil le jour de l'attribution des options de la façon suivante :

- le prix de souscription des actions nouvelles ne pourra être inférieur à 80 % de la moyenne des cours cotés de l'action sur Euronext Paris aux vingt séances de bourse précédant la séance du Conseil ;
- le prix d'achat des actions existantes sera égal au plus élevé des deux montants suivants : (a) 80 % de la moyenne des cours cotés de l'action sur Euronext Paris aux vingt séances de bourse précédant le séance du Conseil et (b) 80 % du cours moyen d'achat des actions détenues par la Société au titre des articles L. 225-208 et/ou L. 225-209 du Code de commerce.

le prix d'exercice des options, tel que déterminé ci-dessus, ne pourra être modifié sauf si la Société venait à réaliser une des opérations visées à l'article L. 225-181 du Code de commerce, auquel cas le Conseil d'administration procédera, dans les conditions légales et réglementaires, à un ajustement du prix d'exercice et du nombre d'actions pouvant être acquises ou souscrites, selon le cas, par exercice des options, pour tenir compte de l'incidence de l'opération.

(8) : le prix de souscription par action sera déterminé par le Conseil d'administration et au moins égal à la plus élevée des deux valeurs suivantes :

- (a) moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du Conseil d'attribuer les BSPCE ;
- (b) si une ou plusieurs augmentations de capital étai(en)t réalis(e)s moins de six mois avant la décision du Conseil d'administration d'attribuer les BSPCE concernés, le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société retenu dans le cadre de la plus récente desdites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE.

(9) : le prix d'exercice par action sera déterminé lors de chaque attribution conformément aux dispositions relatives à la détermination du prix d'exercice des options prévues à la résolution visée ci-dessus.

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 depuis l'immatriculation de la Société

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 €
mars 2005	Constitution	37 000,00	-	37 000	37 000	1	37 000,00	-
14 juin 2005	Division de la valeur nominale de 1€ à 0,05€		-	703 000	740 000	0,05	37 000,00	-
14 juin 2005	Augmentation de capital	8 709,00	-	174 180	914 180	0,05	45 709,00	0,05
12 juillet 2005	Augmentation de capital	79 266,10	8 560 738,80	1 585 322	2 499 502	0,05	124 975,10	5,45
12 juillet 2005	Augmentation de capital	30 825,65	3 329 170,20	616 513	3 116 015	0,05	155 800,75	5,45
2 décembre 2005	Augmentation de capital	688,10	74 314,80	13 762	3 129 777	0,05	156 488,85	5,45
21 juin 2006	Augmentation de capital (exercice de BSA)	120 011,45	12 961 236,60	2 400 229	5 530 006	0,05	276 500,30	5,45
6 novembre 2006	Augmentation de capital	56 694,35	12 302 673,95	1 133 887	6 663 893	0,05	333 194,65	10,90
7 novembre 2006	Augmentation de capital	7 645,30	1 659 030,10	152 906	6 816 799	0,05	340 839,95	10,90
29 juin 2007	Augmentation de capital	50,00	10 850,00	1 000	6 817 799	0,05	340 889,95	10,90
24 octobre 2007	Augmentation de capital (actions gratuites)	1 145,35	0,00	22 907	6 840 706	0,05	342 035,30	0,05
6 décembre 2007	Augmentation de capital (exercice de BSA Tranche2)	64 389,65	13 972 554,05	1 287 793	8 128 499	0,05	406 424,95	10,90
10 décembre 2008	Augmentation de capital (exercice de BSA Tranche2)	64 389,65	13 972 554,05	1 287 793	9 416 292	0,05	470 814,60	10,90
20 juillet 2010	Augmentation de capital	71 326,70	19 928 679,98	1 426 534	10 842 826	0,05	542 141,30	14,02
26 octobre 2010	Augmentation de capital	17 841,65	4 984 957,01	356 833	11 199 659	0,05	559 982,95	14,02
5 mai 2011	Augmentation de capital (exercice de BSA Tranche2)	1 788,10	499 595,14	35 762	11 235 421	0,05	561 771,05	14,02
26 octobre 2011	Augmentation de capital (exercice de BCE)	5 344,95	0,00	106 899	11 342 320	0,05	567 116,00	0,05
26 octobre 2011	Augmentation de capital (exercice d'options)	3 000,00	250 200,00	60 000	11 402 320	0,05	570 116,00	4,22
7 décembre 2011	Augmentation de capital (exercice de BSA Tranche2)	87 367,75	24 410 549,35	1 747 355	13 149 675	0,05	657 483,75	14,02
7 décembre 2011	Augmentation de capital (exercice d'options)	50,00	4 170,00	1 000	13 150 675	0,05	657 533,75	4,22
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

La Société a réalisé principalement 3 levées de fonds :

- juillet 2005 : première levée de fonds d'un montant de 25 millions € auprès de Sofinnova Partners, Alta Partners, HealthCap, NIF Japan Capital et EDF Ventures en deux tranches (2005 et 2006), à un prix par action et pour chaque tranche de 5,45 euros, et transformation en société anonyme à conseil d'administration. Jean-Louis Dasseux est nommé Directeur Général ;
- novembre 2006 : deuxième levée de fonds d'un montant de 42 millions € auprès des investisseurs historiques et de TVM Capital, payables en trois tranches (2006, 2007 et 2008) , à un prix par action et pour chaque tranche de 10,90 euros ;
- juillet et octobre 2010 : 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 (2010 et 2011) , à un prix par action et pour chaque tranche de 14,02 euros.

21.1.7.2. Modifications intervenues dans la répartition du capital au cours des trois derniers exercices

	31/12/2012	31/12/2013	31/12/2014	18/02/2015
	% capital et DV	% capital et DV	% capital et DV	% capital et DV
Jean-Louis Dasseux (Directeur Général)	4,46%	4,46%	4,46%	7,41%
Cyrille Tupin (Directeur Administratif et Financier)	0,13%	0,13%	0,13%	0,12%
Total top management	4,59%	4,59%	4,59%	7,53%
Sofinnova (FR)	21,61%	21,61%	21,61%	20,94%
HealthCap (Suède, Suisse)	21,61%	21,61%	21,61%	20,94%
Alta Partners (US)	11,78%	11,78%	11,78%	11,42%
Bpifrance Participations (FR)	10,84%	10,84%	10,84%	10,50%
TVM Life Science Ventures	9,80%	9,80%	9,80%	9,50%
Orbimed Private Investments (US)	4,43%	4,43%	4,43%	4,29%
Wyss	4,12%	4,12%	4,12%	3,99%
EDF Ventures (US)	3,29%	3,29%	3,29%	3,18%
IRDI (FR)	1,35%	1,35%	1,35%	1,31%
IXO (FR)	1,36%	1,36%	1,36%	1,31%
SMBC (Jap)	0,70%	0,70%	0,70%	0,68%
Daiwa Corporate Investment Co, Ltd (Jap)	0,46%	0,46%	0,46%	0,45%
Total actionnaires financiers	91,34%	91,34%	91,34%	88,52%
William Brinkerhoff	2,50%	2,50%	2,50%	2,42%
André Mueller	1,46%	1,46%	1,46%	1,42%
Mark Skaletsky	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%
Anna Schwendeman	0,08%	0,08%	0,08%	0,07%
Cynthia Sundell	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
Thomas Brya	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
Total salariés et anciens salariés	4,07%	4,07%	4,07%	3,95%
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

21.1.7.3. Répartition du capital et des droits de vote à la date d'enregistrement du document de base

Se reporter au paragraphe 18.1 « Répartition du capital et des droits de vote » du présent document de base.

21.2. Acte constitutif et statuts

21.2.1. Objet social

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.

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 base.

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 ou expirés à la date d'enregistrement du présent document de base.

Type d'accord et date	Co-contractant	Objet de l'accord	Produit concerné
Accord de co-développement du 20/10/2008, exécuté	Catalent Pharma Solutions, LLC	Développement par Catalent, pour le compte de Cerenis, d'une lignée cellulaire exprimant l'apolipoprotéine A-I (apoA-I), grâce à sa technologie GPEX.	Entre dans la fabrication de CER-001, lors de la production d'ApoA-1
Accord de transfert du 24/03/2010	Catalent Pharma Solutions, LLC	Accord de transfert exclusif de la lignée cellulaire GPEX développée par Catalent	
Accord de partenariat du 10/06/2010	Novasep Process SAS	Développement d'un processus de production de CER-001 et accord de fourniture du produit CER-001 par Novasep à Cerenis	Fabrication et approvisionnement de la Société pour CER-001
Accord de licence du 21/07/2005	Nippon Chemiphar Co., Ltd.	Licence exclusive concédée à Cerenis sur certains brevets visant des composés chimiques en lien avec le peroxisome, les agonistes récepteurs activés par la prolifération, les antagonistes et ligands, et les produits ophtalmiques topiques pour êtres humains. En 2007, Cerenis a rétrocédé à Nippon Chemiphar les droits relatifs aux produits ophtalmiques topiques pour êtres humains qui avaient été licenciés en 2005.	CER-002
Accord d'achat d'actifs du 18/09/2009 et accord de sous-licence du 22/02/2010	ImaSight Corp.	Cession par Imasight de ses droits sur <ul style="list-style-type: none"> - le brevet CRD5 détenu par Imasight, et - sur la licence relative au brevet détenu par l'Ottawa Heart Institute Research Corporation concédée à Imasight, qui s'accompagne d'une sous-licence exclusive accordée à Cerenis par Imasight Corp 	Les deux brevets constituent les familles de brevet 4 et 9 de Cerenis, relative aux particules porteuses pour l'administration de médicaments (protection utilisée dans le cadre de CER-001 et de CER-522).

22.1. Contrats relatifs au CER-001

22.1.1. Accord de développement et de fabrication d'une lignée cellulaire GPEX conclu avec Catalent le 20 octobre 2008, et accord de transfert y afférent du 24 mars 2010

Le 20 octobre 2008, la Société a conclu un accord de développement et de fabrication avec Catalent Pharma Solutions, LLC (Catalent). En application de cet accord, Catalent, grâce à sa technologie GPEX, a conçu et développé pour Cerenis une lignée cellulaire GPEX (« Lignée Cellulaire GPEX ») exprimant

l'apolipoprotéine A-I (apoA-I) et remplissant les exigences fixées par Cerenis en termes de stabilité, de quantité d'expression d'apoA-I et de sécrétion.

La réussite de cette première étape était cruciale pour la poursuite du développement de CER-001.

A la suite de cet accord, la Société et Catalent ont conclu, le 24 mars 2010, un accord pour le transfert à Cerenis des droits permettant d'utiliser la Lignée Cellulaire GPEX.

La Société a versé un paiement d'étape de 175 000 USD à Catalent lors de l'entrée en phase II de CER-001 en 2011.

Entre la date d'enregistrement du présent document de base et jusqu'à une éventuelle AMM de tout candidat médicament intégrant la Lignée GPEX, à savoir à ce jour uniquement le CER-001, quelle que soit l'indication, la Société devra payer 525 000 USD au titre des paiements d'étapes contractuels. La Société verse également des frais de maintenance annuels fixes d'un montant de 50 000 USD à Catalent. Par ailleurs, des redevances d'un montant maximum de 1% sur les ventes nettes de tout candidat médicament intégrant la Lignée GPEX seront payées à Catalent à compter de la commercialisation de tout candidat médicament intégrant la Lignée GPEX.

Aux termes de l'accord de transfert, la Société peut vendre ou transférer, à quelque titre que ce soit, ses droits portant sur la Lignée Cellulaire GPEX à tout tiers, à la condition de notifier Catalent et d'obtenir son accord dans le cas où ce tiers ne remplirait pas certains critères définis dans l'accord et à la condition que ce tiers s'engage à respecter l'ensemble des restrictions et à assumer les obligations de la Société.

La Société bénéficie d'une obligation de non-concurrence au titre de ce contrat de transfert. Ainsi, tant que la Société respectera ses obligations et que Catalent percevra de la Société un certain seuil de redevances à compter de la mise sur le marché du produit concerné de la Société, Catalent sera 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, Catalent ne pourra autoriser un tiers à utiliser la technologie GPEX afin de développer, de fabriquer ou de fournir ledit produit.

L'accord demeure en vigueur tant que la Société utilise la Lignée Cellulaire GPEX. La Société peut mettre fin à l'accord, moyennant un préavis préalable écrit de soixante (60) jours. Chacune des parties peut mettre fin à l'accord en cas de manquement important à une obligation de l'accord. En cas de 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.

22.1.2. Novasep Process SAS - Accord de Partenariat en date du 10 juin 2010

Le 10 juin 2010, la Société a conclu un accord de partenariat avec Novasep Process SAS (Novasep), une des principales sociétés de fabrication sous contrat (CMO - *Contractual Manufacturing Organization*), afin de développer un processus de fabrication innovant de CER-001, avec une fermentation optimisée de l'apoA-I et un processus de purification redéfini, et de fabriquer le CER-001.

A la signature de cet accord, Cerenis a versé un montant initial de 2 000 K€ à Novasep.

Novasep a travaillé à la mise en place du processus de fabrication permettant la fabrication des lots cliniques utilisés par Cerenis depuis 2011.

Novasep poursuit depuis l'amélioration du processus et fabrique et fournit à la Société les lots de produits pour le développement clinique, en conformité avec les quantités, les spécifications de fabrication et les délais énoncés au contrat.

La Société s'est engagée, en cas de succès du projet de maladie orpheline (obtention d'une autorisation de mise sur le marché), à acheter une certaine quantité du produit CER-001 auprès de Novasep, à un prix plafonné.

Concernant l'indication post-SCA, en cas de succès du projet (obtention d'une autorisation de mise sur le marché), Novasep dispose d'un droit de premier refus pour la fabrication de CER-001. Si la Société ne recourt pas à Novasep, dans les conditions prévues au contrat, pour fabriquer CER-001 pour l'indication post-SCA, elle devra verser une indemnité à Novasep. Néanmoins, à titre d'alternative, la Société pourra acheter une certaine quantité de matériel à Novasep, à des prix et conditions ne pouvant être moins favorables que ceux proposés aux autres clients de Novasep. Si la Société trouve des fournisseurs pouvant fabriquer CER-001 avec la même qualité pour un prix inférieur, elle pourra librement contracter avec eux sans payer d'indemnité à Novasep. Dans cette hypothèse toutefois, Novasep pourra faire en priorité une nouvelle proposition de prix à la Société.

Chaque partie conserve ses droits de propriété intellectuelle développés avant le partenariat ou en dehors de celui-ci. Novasep concède en outre à la Société une licence exclusive sur ses droits de propriété intellectuelle nécessaires pour la fabrication du produit CER-001, conférant à la Société le droit d'accorder des sous-licences limitées à la fabrication de CER-001 ou d'apoA-I. La Société a donc la possibilité de poursuivre la production de CER-001 avec un autre partenaire. De plus, tout tiers ayant conclu avec un accord avec Novasep dans le cadre du projet devra accorder à Novasep une licence 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 ce tiers.

Cet accord demeurera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations des parties aux termes du contrat.

Tous les droits développés dans le cadre du partenariat seront détenus conjointement par la Société et Novasep. Toutefois, la Société aura la propriété exclusive des droits relatifs au produit CER-001, et notamment le droit exclusif de concéder des sous-licences.

22.2. ACCORDS RELATIFS AU CER-002 - Nippon Chemiphar Co., Ltd.– Accord de licence en date du 21 juillet 2005 et accord de rétrocession en date du 7 décembre 2007

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, mondiale à l'exception de l'Asie, sur certains brevets visant des composés chimiques en lien avec le peroxisome, les agonistes récepteurs activés par la prolifération, les antagonistes et ligands, et les produits ophtalmiques topiques pour êtres humains. La licence est conclue pour la durée de l'exploitation des droits.

Ces droits constituent la famille 8 de brevets décrite au chapitre 11 du présent document de base, et concernent les agonistes du récepteur activé de proliférateurs de peroxysome (PPAR), y compris les agonistes sélectifs PPAR δ .

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, bien que le développement de ce programme soit, à ce jour, en cours d'examen.

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.

La Société a versé à Chemiphar des paiements d'étape pour les travaux passés.

A ce jour, les activités au titre de ce contrat sont très réduites et consistent principalement en la protection des brevets qu'il couvre. Les paiements par la Société consistent donc essentiellement en des frais de maintien et de défense de ces brevets.

Si la Société décidait de poursuivre activement le programme, qui ne constitue pas une priorité stratégique à ce jour, elle serait amenée à verser des paiements en suivant la réalisation de certains objectifs cliniques (études cliniques, ...).

En cas de commercialisation du CER-002, des redevances sur les ventes nettes de CER-002 (sujettes à des réductions pour les licences de tiers) seront dues à Chemiphar.

En 2007, les droits compris dans cette licence relatifs aux produits ophtalmiques topiques pour êtres humains (indications qui n'entrent aucunement dans la stratégie de la Société) ont été rétrocédés par Cerenis à Nippon Chemiphar.

22.3. ACCORDS RELATIFS AUX PROCÉDES DE PRÉPARATION DES PARTICULES SYNTHÉTIQUES (FAMILLES DE BREVET 4 ET 9)

22.3.1. 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 détenu par l'Ottawa Heart Institute Research Corporation (OHIRC) également concédés à Liponex, et tous les documents se rapportant aux droits sur le brevet de Liponex.

ImaSight est devenu propriétaire de ces droits à l'occasion du rachat de Liponex en 2008.

Ces droits constituent les familles 4 et 9 de brevets décrites au chapitre 11 du présent document de base, et concernent les procédés de préparation des particules HDL synthétiques qui contiennent des médicaments hydrophobes.

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, sans que la Société ne poursuive d'activité particulière au titre de ce contrat.

Dans le cadre de cette vente, ImaSight a concédé une sous-licence exclusive à la Société sur les droits relatifs au brevet détenu par OHIRC et concédés à ImaSight pour la durée des brevets. 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. Si la Société devait développer un complexe comme transporteur de principe actif,

ce qui ne rentre pas dans le cadre de sa stratégie actuelle et ne concerne pas la commercialisation de CER-001 telle qu'envisagée à ce jour, elle devra verser des redevances sur les ventes nettes futures de ce complexe.

22.3.2. 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 conclu avec l'Ottawa Heart Institute Research Corporation (OHIRC).

Aux termes de la sous-licence, ImaSight a concédé à la Société une sous-licence exclusive pour la durée des brevets et l'a autorisé 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.

Si la Société devait développer un complexe comme transporteur de principe actif, ce qui ne rentre pas dans le cadre de sa stratégie actuelle et ne concerne pas la commercialisation de CER-001 telle qu'envisagée à ce jour, elle devrait verser à ImaSight une redevance sur les ventes nettes futures de ce complexe, pour un montant plafonné. Au-delà de ce plafond, la licence deviendra automatiquement une licence irrévocable et gratuite.

23.INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS

Néant

24.DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent document de base sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 265, rue de la Découverte, 31670 Labège.

Le présent document de base 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.

A compter de l'inscription des actions de la Société aux négociations sur le marché d'Euronext à Paris, l'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF sera 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 : hypoalphalipoprotéinémie, anaalphalipoprotéinémie, 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.