

CerenisTM

THERAPEUTICS

Société Anonyme au capital de 915 413,15 €
Siège social : 265, rue de la Découverte, 31670 Labège
481 637 718 RCS TOULOUSE

DOCUMENT DE REFERENCE

INCLUANT LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** ») a enregistré le présent document de référence le 23 avril 2018 sous le numéro R.18-022. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

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

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

Incorporation par référence :

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

- Les comptes consolidés établis en normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne et les comptes sociaux pour l'exercice clos les 31 décembre 2015 et les rapports des commissaires aux comptes y afférent présentés respectivement aux pages 274 à 294, 219 à 270, 295 à 297 et 271 à 273 du Document de Référence enregistré sous le numéro R.16-040 par l'AMF le 29 avril 2016.
- Les comptes consolidés établis en normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne et les comptes sociaux pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 et les rapports des commissaires aux comptes y afférent présentés respectivement aux pages 263 à 282, 215 à 260, 283-284 et 261-262 du Document de Référence enregistré sous le numéro R.17-033 par l'AMF le 28 avril 2017.

Table des matières

1. PERSONNES RESPONSABLES.....	9
1.1. Responsable du document.....	9
1.2. Attestation de la personne responsable.....	9
1.3. Responsable de l'information financière.....	9
2. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES.....	10
2.1. Commissaires aux comptes titulaires.....	10
2.2. Commissaires aux comptes suppléants.....	10
3. INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES.....	11
4. FACTEURS DE RISQUE.....	12
4.1. Risques liés aux produits et au marché de la Société.....	14
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.....	14
4.1.2. Toute étude clinique doit être soumise à l'autorisation préalable des autorités de santé.....	17
4.1.3. Des interactions avec d'autres médicaments pourraient retarder ou empêcher la commercialisation des produits de la Société.....	17
4.1.4. Des autorisations de mises sur le marché doivent être obtenues préalablement à toute commercialisation des produits de la Société.....	17
4.1.5. Les AMM pourraient être modifiées ou retirées par les autorités sanitaires.....	18
4.1.6. La commercialisation des produits de la Société pourrait ne pas être un succès.....	18
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.....	19
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.....	19
4.1.9. Il existe de nombreux concurrents dans le domaine du traitement thérapeutique des maladies cardiovasculaires et métaboliques.....	19
4.1.10. La performance commerciale des produits de la Société dépendra de sa capacité à fixer des prix assurant une rentabilité financière suffisante.....	20
4.1.11. Le cadre légal et réglementaire relatif aux produits de la Société pourrait évoluer.....	20
4.1.12. Le développement et la commercialisation de produits pharmaceutiques exposent la Société à une mise en jeu de sa responsabilité du fait des produits.....	20
4.1.13. Des solutions thérapeutiques alternatives, actuellement à des stades de développement variés, pourraient réduire la taille du marché potentiel de la Société.....	21
4.2. Risques liés à l'activité de la Société.....	21
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.....	21
4.2.2. La Société est dépendante d'un nombre limité de fournisseurs et prestataires.....	21
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).....	22
4.2.4. Le statut fiscal de la Société pourrait être remis en cause.....	23
4.2.5. Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés.....	24
4.2.6. La stratégie de développement de la Société pourrait dépendre de sa capacité à gérer sa croissance interne.....	24

4.2.7. Les assurances et la couverture des risques de la Société pourraient ne pas être adéquates	24
4.2.8. La responsabilité de la Société pourrait être mise en jeu par l'intermédiaire de ses cocontractants et de ses sous-traitants	25
4.3. Risques réglementaires et juridiques	25
4.3.1. La protection offerte par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle est incertaine et limitée dans le temps	25
4.3.2. La violation des brevets de la Société peut conduire à des procédures contentieuses coûteuses et dont l'issue est incertaine	27
4.3.3. La Société pourrait se trouver dans une situation de violation de droits de propriété intellectuelle de tiers	27
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	28
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	28
4.3.6. L'utilisation de certains droits de propriété intellectuelle repose sur des licences.....	29
4.3.7. Les droits de propriété intellectuelle, y compris la durée des brevets, peuvent évoluer.....	29
4.4. Risques financiers	29
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.....	29
4.4.2. La Société bénéficie du Crédit Impôt Recherche accordé par l'Etat français	30
4.4.3. La Société pourrait ne pas pouvoir reporter les déficits fiscaux futurs	30
4.4.4. La Société a bénéficié d'avances remboursables dont le remboursement anticipé pourrait être exigé.....	31
4.4.5. Le capital social de la Société pourrait être dilué	31
4.4.6. La Société est exposée à un risque de change qui pourrait augmenter dans le futur.....	31
4.4.7. Risque de taux d'intérêt	32
4.4.8. Risque de liquidité.....	32
4.5. Assurances et couvertures des risques	33
4.6. Risques financiers liés aux effets du changement climatique.....	34
5. INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR	35
5.1. Histoire et évolution de la Société	35
5.1.1. Dénomination sociale de la Société	35
5.1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de la Société.....	35
5.1.3. Date de constitution et durée	35
5.1.4. Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable	35
5.1.5. Historique de la Société	35
5.2. Investissements	38
5.2.1. Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices	38
5.2.2. Principaux investissements en cours de réalisation	38
5.2.3. Principaux investissements envisagés.....	38
6. APERÇU DES ACTIVITÉS	39
6.1. Biologie des HDL et applications thérapeutiques.....	41
6.1.1. Les lipoprotéines LDL et HDL.....	41
6.1.2. Déséquilibres en cholestérol et formation de plaques d'athérome	43
6.1.3. Les traitements actuels contre l'athérosclérose et leurs limites	44
6.2. L'athérosclérose et le rôle protecteur des HDL.....	44

6.2.1.	L'accumulation de cholestérol dans les artères (athérosclérose) entraîne des maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité dans le monde	44
6.2.2.	Le traitement par les particules HDL : un traitement innovant des maladies cardiovasculaires	49
6.3.	CER-001, la seule particule fonctionnant comme une HDL naturelle	51
6.3.1.	SAMBA, la démonstration chez l'homme que CER-001 effectue toutes les étapes de la voie RLT	54
6.3.2.	Désignations de médicament orphelin par l'Agence Européenne du Médicament (EMA)	60
6.3.3.	Les indications de CER-001 ciblées par Cerenis	61
6.4.	Le traitement de la FPHA par CER-001, une opportunité d'entrer sur le marché à court terme	61
6.4.1.	Base moléculaire et génétique de la FPHA	61
6.4.2.	Épidémiologie et prévalence de la FPHA en Amérique du Nord et en Europe	62
6.4.3.	Prise en charge de la FPHA	63
6.4.4.	Justification thérapeutique	64
6.4.5.	Deux désignations de médicament orphelin ont été accordées par l'AEM	64
6.4.6.	Développement clinique et stratégie d'homologation pour la FPHA	65
6.4.7.	Calendrier du Projet	67
6.5.	Stratégie de vente et de commercialisation	67
6.6.	Plateforme HDL pour la délivrance ciblée de principes actifs : Cargomer® et mimétiques de HDL	69
6.6.1.	Propriétés des HDL naturelles justifiant leur adaptation pour la délivrance ciblée de principes actifs	70
6.6.2.	Utilisation des HDL naturelles pour la délivrance de principes actifs	71
6.6.3.	Avantages des biomimétiques de HDL et Cargomer® pour la délivrance ciblée de principes actifs	72
6.6.4.	Validation préclinique de l'utilisation de biomimétiques de HDL pour la délivrance ciblée de principes actifs	74
6.6.5.	Validation clinique de l'utilisation des biomimétiques de HDL pour visualiser des tumeurs chez des patients cancéreux : l'étude TARGET	76
6.7.	Un riche portefeuille de thérapies innovantes	77
6.7.1.	CER-001 : preuve de concept chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale (FH) homozygotes	78
6.7.2.	CER-209	79
6.7.3.	CER-002	84
6.7.4.	CER-522 un mimétique de HDL pour le traitement de la sténose valvulaire aortique	85
6.8.	Fabrication	86
6.8.1.	Fabrication du CER-001 : l'aboutissement dans la création de mimétiques de nanoparticules HDL pré-bêta	86
6.8.2.	Cerenis a développé un procédé de fabrication à l'échelle commerciale de l'apoA-I recombinante humaine ultra pure	87
6.8.3.	La composition en phospholipides du CER-001 a été optimisée pour ressembler le plus étroitement aux HDL naturelles	88
6.8.4.	Cerenis dispose d'un procédé de fabrication exclusif à grande échelle pour produire des particules HDL homogènes	90
6.9.	Paysage concurrentiel	92
6.9.1.	Thérapies HDL	92
6.9.2.	Traitements hypolipémiants	95
6.10.	Un management expérimenté entouré de scientifiques reconnus	97
6.10.1.	Un management expérimenté et complémentaire	98

6.10.2. Conseil consultatif scientifique	99
7. ORGANIGRAMME	102
7.1. Organigramme juridique	102
7.2. Sociétés du Groupe	102
7.3. Flux financiers du Groupe.....	102
8. PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS.....	103
8.1. Propriétés immobilières et équipements.....	103
8.2. Questions environnementales	103
9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT	104
9.1. Présentation générale	104
9.1.1. Présentation de la société.....	104
9.1.2. Chiffre d'affaires et produits opérationnels.....	104
9.1.3. Recherche et développement – Sous-traitance.....	104
9.1.4. Frais généraux et administratifs.....	105
9.1.5. Charges et produits financiers :	105
9.1.6. Principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité.....	105
9.2. Comparaison des comptes des deux derniers exercices.....	107
9.2.1. Formation du résultat opérationnel et du résultat net	107
9.2.2. Analyse du bilan	110
10. TRÉSORERIE ET CAPITAUX.....	114
10.1. Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement.....	114
10.1.1. Financement par le capital.....	114
10.1.2. Augmentation de capital par exercice de valeurs mobilières donnant accès au capital	114
10.1.3. Financement par emprunts et autorisation de découvert.....	114
10.1.4. Financement par avances remboursables et subventions.....	114
10.1.5. Financement par le crédit d'impôt recherche	115
10.1.6. Engagements hors bilan	115
10.2. Flux de trésorerie	116
10.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.....	116
10.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements	117
10.2.3. Flux de trésorerie liés aux activités de financement.....	117
10.3. Conditions d'emprunt et structure de financement	117
10.4. Restrictions éventuelles à l'utilisation des capitaux.....	117
10.5. Sources de financement attendues pour les investissements futurs	117
11. RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE	118
11.1. Politique d'innovation	118
11.2. Protection de la propriété intellectuelle	118
11.2.1. Résumé des familles de brevets par produit	119
11.2.2. Brevets et demandes de brevet	121
11.2.3. Contrats de collaboration, de recherche, de prestations de services et de licences accordés par la Société ou concédés à cette dernière.....	137
11.2.4. Nature et portée des brevets.....	137
11.2.5. Territoire protégé.....	137
11.3. Autres éléments de propriété intellectuelle	137
11.4. Litiges en matière de propriété intellectuelle	138
12. INFORMATION SUR LES TENDANCES	139
12.1. Principales tendances depuis la fin du dernier exercice	139

12.2. Tendance connue, incertitude, demande d'engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sur les perspectives de la Société	139
13. PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE	140
14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE	141
14.1. Informations générales relatives aux fondateurs, dirigeants et administrateurs.....	141
14.1.1. Composition du conseil d'administration	141
14.1.2. Autres mandats sociaux en cours	144
14.1.3. Administrateurs dont le mandat a pris fin en 2017	144
14.1.4. Autres mandats sociaux exercés au cours des 5 derniers exercices mais ayant pris fin	145
14.1.5. Biographies des Administrateurs	145
14.1.6. Opérations sur titres des dirigeants.....	149
14.2. Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de la direction générale	149
15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES.....	151
15.1. Rémunérations des administrateurs et dirigeants.....	151
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	158
15.3. Eléments de rémunérations et avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison ou postérieurement à la cessation des fonctions de dirigeants de la Société	158
15.4. Prêts et garanties accordés aux dirigeants.....	159
15.5. Rapport sur la politique de rémunération	159
15.6. Eléments de rémunération versés ou attribués aux Président du conseil et Directeur générale au titre de l'exercice antérieur soumis au vote des actionnaires (say on pay ex post).....	162
15.6.1. Eléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice 2017 à Monsieur Richard Pasternak, Président du conseil	162
15.6.2. Eléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice 2017 à Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général	163
16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	164
16.1. Direction générale	164
16.1.1. Société	164
16.1.2. Direction Générale et Présidence du Conseil.....	164
16.2. Fonctionnement du Conseil d'administration.....	165
16.2.1. Durée des mandats	165
16.2.2. Les conditions de préparation des travaux du conseil.....	165
16.2.3. La tenue des réunions du conseil	165
16.2.4. Le règlement intérieur du conseil	166
16.2.5. La gestion des conflits d'intérêts au sein du Conseil	166
16.2.6. Thèmes débattus lors des réunions du conseil et bilan d'activité	166
16.2.7. Évaluation des travaux du conseil.....	167
16.2.8. Conventions conclues entre un mandataire social ou un actionnaire détenant plus de 10 % des droits de vote et une filiale	168
16.3. Contrats de service entre les administrateurs et la Société.....	168
16.4. Comités spécialisés.....	168
16.4.1. Comité d'audit.....	168
16.4.2. Comité des rémunérations.....	171
16.5. Censeurs	175
16.6. Conformité aux règles du gouvernement d'entreprise.....	175

17.SALARIÉS.....	177
17.1. Nombre de salariés et répartition par fonction	177
17.2. Participations et stocks options détenus par les mandataires sociaux.....	177
17.3. Accord de participation collectif des salariés.....	177
17.4. Contrats d'intéressement et de participation	177
17.5. Responsabilité sociale de l'entreprise.....	177
17.6. Rapport de l'un des Commissaires aux Comptes, désigné organisme tiers indépendant, sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées figurant dans le rapport de gestion	190
18.PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	193
18.1. Répartition du capital et des droits de vote.....	193
18.2. Droits de vote	193
18.3. Contrôle de la société.....	193
18.4. Accords pouvant entraîner un changement de contrôle	193
18.5. Etat des nantissements d'actions de la société.....	193
19.OPÉRATIONS AVEC DES PARTIES LIEES	194
19.1. Opérations intra-groupe.....	194
19.2. Conventions significatives conclues avec des parties liées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017.....	194
19.3. Rapports spéciaux des Commissaires aux Comptes sur les conventions réglementées.....	194
20.INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ.....	198
20.1. Procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière	198
20.2. Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2017	204
20.3. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés – Exercice clos le 31 décembre 2017.....	245
20.4. Comptes annuels établis conformément aux principes comptables français relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2017	253
20.5. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels – Exercice clos le 31 décembre 2017.....	273
20.6. Date des dernières informations financières	281
20.7. Politique de distribution des dividendes.....	281
20.7.1. Dividendes et réserves distribués par la Société au cours des trois derniers exercices	281
20.7.2. Politique de distribution.....	281
20.8. Procédures judiciaires et d'arbitrage	281
20.9. Changement significatif de la situation financière ou commerciale	281
20.10. Tableau des 5 derniers exercices	282
21.INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES.....	283
21.1. Capital social.....	283
21.1.1. Montant du capital social.....	283
21.1.2. Titres non représentatifs du capital	283
21.1.3. Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société ou pour son compte	283
21.1.4. Valeurs mobilières convertibles, échangeable ou assorties de bons de souscription ...	286
21.1.5. Droits d'acquisition et/ou obligations attachés au capital émis mais non libéré et engagement d'augmentation du capital.....	296
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 ..	298
21.1.7. Evolution du capital social.....	298

21.2. Acte constitutif et statuts.....	303
21.2.1. Objet social (article 4 des statuts).....	303
21.2.2. Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction	304
21.2.3. Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société	308
21.2.4. Modalités de modification des droits des actionnaires	309
21.2.5. Assemblées générales d'actionnaires	309
21.2.6. Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle	312
21.2.7. Franchissements de seuils statutaires	312
21.2.8. Conditions particulières régissant les modifications du capital.....	312
22.CONTRATS IMPORTANTS	313
22.1. Catalent Pharma Solutions, LLC – Accord de développement et de fabrication GPEX en date du 20 octobre 2008.....	313
22.2. Catalent Pharma Solutions, LLC – Accord de vente de lignée cellulaire dérivées GPEX en date du 24 mars 2010.....	314
22.3. ImaSight Corp. Accord d'achat d'actifs en date du 18 septembre 2009.....	314
22.4. ImaSight Corp. – Accord de sous-licence exclusive en date du 22 février 2010	315
22.5. Nippon Chemiphar Co., Ltd. – Accord de licence en date du 21 juillet 2005.....	316
22.6. Nippon Chemiphar Co., Ltd. – Accord sur les clauses majeures en date du 10 octobre 2007 & Accord de rétrocession en date du 7 décembre 2007.....	317
22.7. CordenPharma.....	317
22.8. Novasep Process SAS - Accord de collaboration en date du 10 juin 2010	317
22.9. South Australian Health and Medical Research Institute Limited (SAHMRI) - Accord cadre de fourniture de services en date du 29 mai 2013	319
22.10. ICTA Project Management (ICTA SYSTEMS SAS) - Accord cadre de fourniture de services en date du 8 juin 2015.....	319
22.11. LYPRO BIOSCIENCES	320
23.INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS	321
24.DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	322
25.INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	323
26.CALENDRIER DE COMMUNICATION FINANCIERE POUR L'EXERCICE 2017	324
27.GLOSSAIRE	325
28.TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT DE GESTION ET DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL.....	331
29.TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	333

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1. Responsable du document

Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général

1.2. Attestation de la personne responsable

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

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et le rapport de gestion dont la table de concordance figure au paragraphe 28 présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

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

Jean-Louis Dasseux,

Directeur Général

Labège, le 23 avril 2018

1.3. Responsable de l'information financière

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. CONTRÔLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1. Commissaires aux comptes titulaires

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

représenté par Monsieur Etienne Alibert.

Le cabinet Deloitte & Associés a été nommé par l'Assemblée Générale du 28 juin 2011. Il a été renouvelé par l'Assemblée Générale du 9 juin 2017 pour une durée de six exercices, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée Générale à tenir dans l'année 2023 en vue de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.

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

représenté par Monsieur Freddy Garcin.

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

2.2. Commissaires aux comptes suppléants

Il est précisé que les fonctions de commissaire aux comptes suppléant du cabinet BEAS sont arrivées à échéance à l'issue de l'Assemblée Générale du 9 juin 2017, et, en l'absence d'obligations légales, qu'il a été décidé de ne pas procéder à son renouvellement ni à son remplacement.

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

Suppléant de HLP Audit SAS.

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

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

La Société qui ne détient qu'une filiale aux Etats-Unis et aucune autre participation au 31 décembre 2017, a établi ses comptes annuels conformément aux normes comptables françaises, ainsi que des comptes consolidés en normes IFRS pour l'exercice 2017.

Les informations financières sélectionnées et présentées ci-dessous sont extraites des comptes, figurant au paragraphe 20.2 « Comptes établis consolidés en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 » du présent document ; les éléments relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2016 proviennent du document de référence 2016.

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.

Bilan simplifié

Actif (en milliers d'euros)	31/12/2017	31/12/2016	31/12/2015
Total Actifs non courants	429	343	446
Total Actifs courants	17 868	28 722	45 661
TOTAL ACTIF	18 297	29 065	46 107

Passif (en milliers d'euros)	31/12/2017	31/12/2016	31/12/2015
Total Capitaux Propres	8 888	14 610	33 198
Total Passifs non courants	6 172	7 761	7 120
Total Passifs courants	3 237	6 694	5 790
TOTAL PASSIF	18 297	29 065	46 107

Compte de résultat simplifié

Compte de résultat (en milliers d'euros)	31/12/2017	31/12/2016	31/12/2015
Chiffre d'affaires	0	0	0
Frais administratifs et commerciaux	(1 738)	(7 031)	(2 913)
Frais de recherche	(4 899)	(17 004)	(12 561)
RESULTAT OPERATIONNEL	(6 637)	(24 035)	(15 474)
Résultat Financier	1 661	(841)	(1 164)
Impôt sur les bénéfices	(2)	5	0
RESULTAT NET	(4 978)	(24 871)	(16 638)

Tableau de flux de trésorerie

Tableau de flux de trésorerie (en milliers d'euros)	31/12/2017	31/12/2016	31/12/2015
Flux de trésorerie des activités opérationnelles	(9 092)	(19 197)	(13 711)
Flux de trésorerie des activités d'investissement	(213)	(5)	(171)
Flux de trésorerie des activités de financement	902	925	48 993
Variation de Trésorerie Nette	(8 403)	(18 277)	35 111
Trésorerie d'ouverture	24 675	42 951	7 843
Trésorerie de clôture	16 272	24 675	42 951

4. FACTEURS DE RISQUE

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

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques présentée au présent Chapitre 4 n'est pas exhaustive et que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du présent document, 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 et au traitement de la maladie orpheline FPHA (déficiency en HDL). La Société détient des droits de propriété ou de licence sur sept familles de brevets relatives au CER-001.

En outre les autres produits de Cerenis en portefeuille sont :

- *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. La US Food and Drug Administration (FDA) a informé Cerenis Therapeutics que CER-209 pouvait entrer en développement clinique. Cette autorisation de la FDA (IND, Investigational New Drug application) porte sur une étude clinique de phase I. Cerenis a finalisé au cours de l'exercice 2017 la première étape de la phase I avec la dose unique. La société a obtenu le 7 mars 2018 l'autorisation des autorités réglementaires pour initier le recrutement de l'étude de doses répétées et croissantes de Phase I évaluant CER209 dans les NASH/NAFLD ;*
- *CER-522 est un mimétique de 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 de HDL sont couverts par la Famille 6 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. CER-002 est couvert par la famille 8 de brevets. La Société dispose*

d'une licence exclusive pour cette technologie concédée par Nippon Chemiphar Co., Ltd. qui en est le propriétaire ;

- *Plateforme HDL : Le savoir-faire, la propriété intellectuelle interne ou acquise (acquisition des actifs de Lypro Biosciences, licence Ottawa Heart Institute) et l'expérience de Cerenis a permis la création d'une plateforme de délivrance ciblée de médicaments fondée sur l'utilisation de biomimétiques de HDL. Cette technologie est basée sur des bioparticules de taille nanométrique, capables d'incorporer des principes actifs pour former des particules stables et hydrosolubles. L'apolipoprotéine A-I (apoA-I) humaine recombinante naturelle de CERENIS devrait permettre de développer de nouveaux médicaments en oncologie et en immunoncologie. La plateforme HDL est couverte par les Familles de brevets de 11 à 14.*

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 phase III TANGO dont l'atteinte du critère principal de l'étude devrait être disponible sur le quatrième trimestre 2018, ce qui devrait permettre un dépôt du dossier d'autorisation de mise sur le marché à l'horizon 2019 ainsi que le développement de CER-209 pour le traitement des patients atteints de stéatoses hépatiques et dont le risque cardiovasculaire est très élevé.

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.

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

Cerenis attire donc l'attention des lecteurs sur les risques liés à l'absence de chiffre d'affaires en attendant la commercialisation de CER-001 pour la FPHA qui pourrait intervenir au cours de l'exercice 2020 compte tenu du décalage dans le recrutement des patients et à ceux inhérents aux résultats des essais cliniques.

Enfin Cerenis attire l'attention des lecteurs sur les risques inhérents à l'objet même de la société. Par essence, la société poursuit des programmes de recherche dont les issues sont incertaines. Ainsi, dans le cadre de CARAT, même si l'étude a confirmé le profil de sécurité et de tolérance de CER-001, l'objectif principal de l'étude n'a pas été atteint (réduction de la plaque d'athérome au sein des coronaires évaluée par la méthode d'imagerie IVUS).

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 cliniques ⁽¹⁾ 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 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 dose unique et doses multiples) 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 (AMM) peut prendre de 1 à 3 ans. Néanmoins ces durées approximatives demeurent très variables en fonction de la nature des candidats médicaments (nouvelle entité chimique, produit biologique) et des pathologies ciblées (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.

(1) Pour rappel :

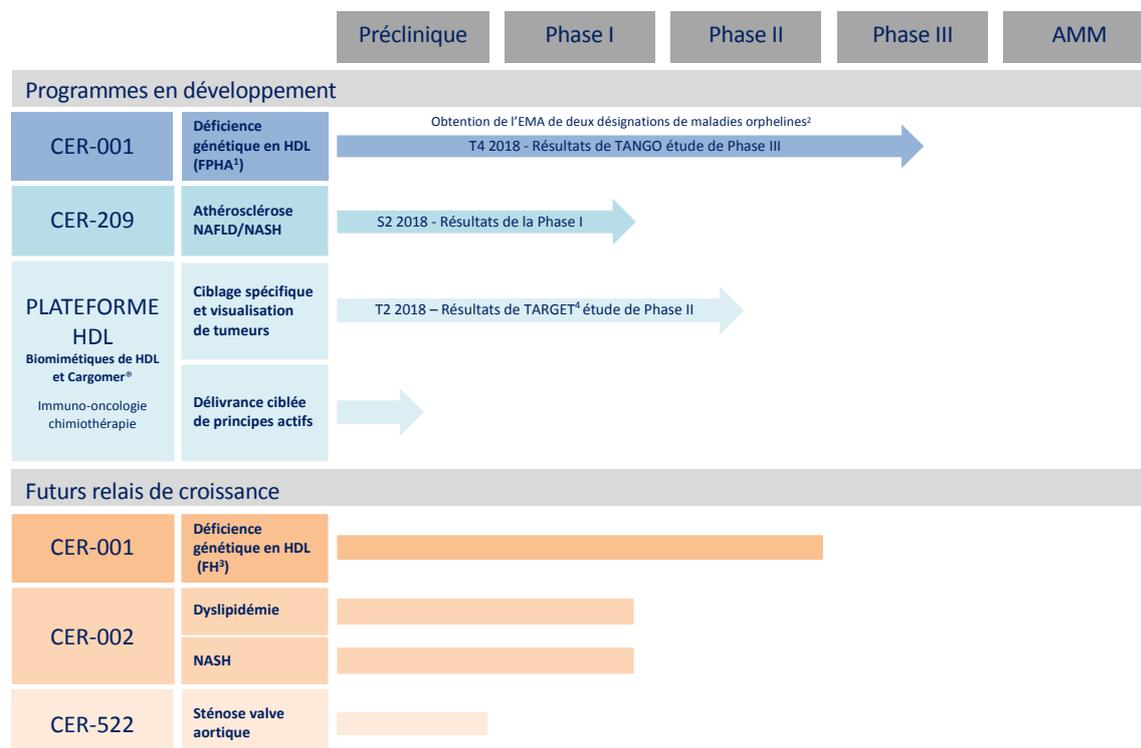
Phases précliniques : Tests en laboratoire afin d'évaluer les principaux effets de la molécule et sa toxicité.

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.

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



(1) Hypo Alphasipoprotéïnémie Familiale Primaire

(2) Déficience en apoA-I et ABCA1

(3) Hypercholestérolémie familiale (FH) due à une déficience génétique du récepteur LDL

(4) TARGET est une étude observationnelle monocentrique dirigée par les Drs Erik Stroes et Hanneke Van Laarhoven de l'Amsterdam Medical Center qui inclut des patients adultes dont le diagnostic pathologique de carcinome primitif de l'œsophage a été avéré *in situ*.

Les différentes études menées par la Société sur ces 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 Organizations* (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), 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 a mené une étude de phase II de CER-001 pour l'indication de traitement post-SCA (CARAT) qui devait permettre de confirmer ces résultats centrés sur des doses de 3 mg/kg pour un nombre de 10 administrations, plus élevé que le nombre d'administrations retenu lors de l'étude précédente. L'étude CARAT a confirmé le profil de sécurité et de tolérance de CER-001, toutefois, l'objectif primaire de l'étude n'a pas été atteint (réduction de la plaque d'athérome au sein des coronaires évaluée par la méthode d'imagerie IVUS). Les résultats ont été présentés le 18 mars 2017 lors de la conférence annuelle de l'American College of Cardiology. En conséquence, le développement de CER-001 dans l'indication de prévention secondaire chez les patients post-SCA est pour l'instant suspendu en attendant l'analyse complète des résultats de CARAT et l'obtention des résultats de l'étude de phase III TANGO.

Le développement clinique de CER-001 continue actuellement en phase III dans l'indication du traitement de la déficience génétique en HDL dans le cadre des deux désignations de maladies orphelines attribuées par l'Agence Européenne du Médicament. Le calendrier de TANGO est présenté au chapitre 6 du présent document.

L'entrée en phase III ou la commercialisation de certains candidats médicaments exposera des échantillons de population plus larges au candidat médicament en question qui pourraient ainsi révéler des problèmes de sécurité, des effets secondaires indésirables, pouvant dans des cas extrêmes entraîner le décès de patient(s), ou une absence d'efficacité ou des interactions qui n'auraient jusqu'alors pas été prévus ni détectés. Par ailleurs, les études de phase III peuvent également déclencher ou aggraver des pathologies préexistantes ou non, inconnues actuellement, ce qui pourrait retarder, voire interrompre le développement des produits concernés. En outre, la réalisation de certaines études cliniques pourrait nécessiter la conclusion de partenariats par la Société, notamment pour les besoins d'une large étude de phase III, et en conséquence la Société sera soumise aux risques décrits aux paragraphes 4.1.8 et 4.2.3 du présent document.

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 Organisations*) 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 différents domaines, celui des maladies cardiovasculaires et métaboliques et celui de l'oncologie et immuno-oncologie ;
- 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 d'autres essais cliniques de phase III pour CER-001, ce qui nécessiterait un financement important

La Société pourrait se trouver dans une situation où des essais complémentaires dit de phase III lui seraient demandés en complément de l'étude en cours de phase III, nécessitant ainsi 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 et de la délivrance de principes actifs

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 6.9 du présent document). Cette concurrence se porte principalement sur les thérapies visant la diminution du cholestérol LDL. Sur les thérapies HDL, la concurrence de la Société est moins intense en particulier dans le segment des mimétiques de HDL, qui est le domaine de la Société (cf. paragraphe 6.9).

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 feront 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 exposent 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) 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. Les pertes nettes cumulées de la Société s'élèvent à environ 30 millions d'euros sur les deux derniers exercices. Ces pertes résultent des frais de recherche et développement internes et externes, notamment liés à la réalisation de nombreux essais précliniques et cliniques principalement dans le cadre du développement du CER-001. La Société pourrait connaître de nouvelles pertes au cours des prochaines années liées au financement de son développement au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement se poursuivront et s'accéléreront et éventuellement, de l'acquisition de nouvelles technologies, produits ou licences. La Société ne peut pas garantir qu'elle générera un jour suffisamment de revenus pour compenser les pertes passées, présentes et futures et atteindre son seuil de rentabilité, ce qui pourrait affecter la capacité de la Société à poursuivre ses opérations. En outre, même si la Société atteint un seuil de rentabilité satisfaisant, cette rentabilité pourrait ne pas être durable. Toute incapacité à générer durablement des profits pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

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

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

Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Fabrication) imposées par les autorités réglementaires de tutelle et donc retarder la commercialisation des produits.

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

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

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

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

Sous-traitance de la fabrication des produits

La Société a conclu un accord de sous-traitance pour la production du CER-001 avec la société NOVASEP, tel que décrit au paragraphe 22.8. du présent document, 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 ;
- la rupture ou le non-renouvellement de ces accords pour des raisons échappant à son contrôle.

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

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

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

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

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

Sous-traitance des études cliniques

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

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

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

La Société bénéficie du statut de SME (Small and Medium-sized Enterprises) 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 10 M€ ;
- une absence d'actionnaire détenant plus de 25 % du capital.

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

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

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

Bien que la Société ait mis en place depuis sa création des programmes de gestion et de transfert des connaissances, constituant ainsi une base de savoir-faire indépendante des individus, le départ simultané de plusieurs employés importants dans l'encadrement ou la conduite de ses activités de recherche et de développement pourrait altérer la capacité de la Société à atteindre ses objectifs.

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

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

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

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

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

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

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

La Société est exposée à un risque de responsabilité élevé dans le cadre du développement, de la fabrication et de la commercialisation éventuelle de ses produits. Parmi les autres risques potentiels, la survenance d'effets secondaires ou d'interactions inattendus pouvant entraîner des poursuites judiciaires et des litiges relatifs à sa propriété intellectuelle pourraient entraîner la mise en jeu de sa responsabilité pour des dommages non couverts ou dépassant les montants de garantie prévus par ses polices d'assurance. La Société ne peut garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, à tout moment, des couvertures d'assurances à

un coût acceptable (se référer au paragraphe 4.5 du présent document 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

Les procédures judiciaires et d'arbitrage sont développées au paragraphe 20.8.

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 (paragraphe dédié dans les contrats de travail, signature d'accord de confidentialité comportant des mentions spécifiques pour les brevets et autres droits de propriété, présence de paragraphes spécifiques dans nos contrats).

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 ;
- 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 ;
- solliciter une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être possible à obtenir ou seulement à des conditions économiquement défavorables ou inacceptables pour la Société.

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

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

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

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

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

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

Les droits de propriété intellectuelle de la Société reposent, pour certains, sur des licences qui ont été concédées à la Société (se référer au chapitre 22 du présent document). 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, 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 2016 pour un montant de 3 584 589 euros en date du 2 mai 2017 ;
- la Société a reçu le remboursement du CIR au titre de l'exercice 2015 pour un montant de 2 095 984 euros en date du 5 juillet 2016 ;
- la Société a reçu le remboursement du CIR au titre de l'exercice 2014 pour un montant de 1 176 779 euros en date du 27 mai 2015.

La Société devrait recevoir en 2018 un remboursement d'un montant de 1 264 294 euros au titre du CIR 2017.

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 2017, la Société a généré un déficit fiscal d'un montant de 9 148 461 € et disposait de déficits fiscaux reportables pour un montant de 170 397 945 €, soit un montant total de déficits reportables de 179 546 407 € au 31 décembre 2017.

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 bénéfices 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

La Société s'est vu accorder des aides remboursables de Bpifrance (ex OSEO) pour un total de 1 500 K€ dont 1 250 K€ ont été reçus à la date des présentes (500 K€ ont été perçus en juin 2017). Par ailleurs, la Société a obtenu en 2010 des aides remboursables de Bpifrance (ex OSEO) dans le cadre d'un projet collaboratif ISI (Innovation Stratégique Industrielle) pour un total de 6 384 K€ dont 4 602 K€ ont été reçus au 31 décembre 2017. 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 10.1.4.

Dans l'hypothèse où la Société cesserait de respecter l'échéancier de remboursement prévu (se référer à la note III.M du paragraphe 20.2 du présent document) dans les conventions d'avances remboursables conclues, elle pourrait être amenée à devoir rembourser les sommes avancées de façon anticipée. Une telle situation pourrait forcer la Société à chercher des solutions de financements ou retarder ou mettre fin à certains de ses projets de recherche et développement, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.4.5. Le capital social de la Société pourrait être dilué

Depuis sa création, la Société a émis ou attribué des options de souscription d'actions (« Stock-Options »), des bons de souscription d'actions (« BSA »), des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE ») et des actions gratuites plus amplement décrits au paragraphe 21.1.4 du présent document. A la date du présent document, l'exercice intégral et/ou l'acquisition définitive de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à ce jour permettrait l'émission et la souscription de 767 573 actions ordinaires nouvelles (se référer au paragraphe 21.1.4.), générant alors une dilution égale à 4,02 % du capital social sur une base pleinement diluée.

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

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

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

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

Afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change, la Société dispose, au 31 décembre 2017, de plusieurs comptes en dollars US s'élevant à 1 865 K\$ au total, dont 30 K\$ correspondant au compte bancaire de sa filiale américaine Cerenis Therapeutics Inc. ; elle ne dispose plus d'aucune autre devise.

Le risque de change est considéré comme non significatif car les sommes en devises détenues couvrent l'essentiel des engagements de l'exercice 2018 de la Société.

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

4.4.7. Risque de taux d'intérêt

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

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

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

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

4.4.8. Risque de liquidité

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

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

D'importants efforts de recherche et de développement et de dépenses liées à des études précliniques et cliniques ont été engagés depuis le démarrage de l'activité de la Société ayant généré des flux de trésorerie liés à l'activité jusqu'à ce jour, s'élevant respectivement à -19 197 K€ et -9 092 K€ pour les exercices clos au 31 décembre 2016 et 2017.

Disposant d'une trésorerie disponible de 16 272 K€ au 31 décembre 2017, 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 ;
- des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

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

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

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

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

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

4.5. Assurances et couvertures des risques

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

Tableau récapitulatif des assurances souscrites par la Société :

Pays / Objet	Assureur	Periode couverte	Garantie
Essais cliniques			
Pays Bas	CHUBB	01/11/2015 - 31/12/2018	650 000 € par sinistre 5 000 000 € pour l'étude clinique
Canada et USA	CHUBB	01/11/2015 - 31/12/2018	1 000 000 € par sinistre 5 000 000 € pour l'étude clinique
Italie	CHUBB	01/04/2016 - 31/12/2018	1 000 000 € par sinistre 5 000 000 € pour l'étude clinique
France	CHUBB	01/04/2016 - 31/12/2018	1 000 000 € par sinistre 6 000 000 € pour l'étude clinique
Belgique	CHUBB	01/05/2016 - 31/12/2018	650 000 € par sinistre 3 500 000 € pour l'étude clinique
Israël	CHUBB	01/07/2016 - 31/12/2018	\$ 3 000 000 par sinistre \$ 3 000 000 pour l'étude clinique
Allemagne	CHUBB	01/03/17 - 31/12/18	500 000 € par sinistre 5 000 000 € pour l'étude clinique + 100 000 € Garantie individuelle Accident
Corporate			
Responsabilité Civile des Dirigeants/BOD	AIG	01/01/2018 - 01/01/2019	20 000 000,00 €
Responsabilité Civile Exploitation	ALBINGA	01/04/2017 - 31/03/2018	5 000 000,00 €
Assurance Homme Clé	GENERALI	15/05/2017 - 14/05/2018	2 209 289,00 €
Multirisques, Autres assurances	AXA, APRIL	Renouvelable annuellement	

4.6. Risques financiers liés aux effets du changement climatique

La société n'anticipe pas d'impact significatif sur son organisation et ses activités lié au changement climatique.

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 5 avril 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 1 000 litres réalisé par Novasep.
novembre : inclusion du premier patient dans l'étude MODE.
décembre : premier lot conforme (Bonnes Pratiques de Fabrication) purifié d'apoA-I chez Novasep par lots de 600 litres.
- 2012 :** *janvier* : premier lot conforme (Bonnes Pratiques de Fabrication) de CER-001 en flacon, tenant compte de toutes les améliorations de process développées conjointement avec Novasep.
février : inclusion du premier patient dans l'étude SAMBA (FPHA).
Délivrance du premier brevet de la Famille 1.
- 2013 :** *janvier* : délivrance du premier brevet de la Famille 7.
février : délivrance du premier brevet de la Famille 6.
- 2014 :** *janvier* : annonce des résultats de l'étude CHI SQUARE.
avril : délivrance du premier brevet de la Famille 2.
***juin* : Cerenis annonce des résultats positifs dans deux études cliniques de phase II de son HDL mimétique, le CER-001.**
***août* : Cerenis obtient deux désignations européennes de médicament orphelin pour CER-001 pour le traitement de deux maladies génétiques : la déficience en apoA-I et celle en ABCA-1.**
- 2015 :** *février* : Cerenis annonce l'arrivée de Madame Renée Benghozi en qualité de Directeur de la recherche clinique et de Messieurs Christian Chavy, Michael Davidson et Marc Rivière en qualité de nouveaux administrateurs.
mars : Le Groupe a réalisé son introduction en bourse sur le compartiment B du marché réglementé d'Euronext à Paris (« Euronext Paris »), en levant 53,4 M€ par voie d'augmentation de capital.

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

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

2016 : **juin** : Etude clinique « LOCATION » : Cerenis a annoncé le 2 juin la publication dans un journal scientifique l'European Atherosclerosis Society (EAS) des résultats de l'étude clinique LOCATION qui démontre la fonctionnalité de CER-001.

novembre : Etude clinique « CARAT » : Le recrutement des patients s'est achevé en août 2016, et le dernier patient a reçu la dixième et ultime administration de CER-001 ou de placebo au quatrième trimestre 2016.

décembre : La US Food and Drug Administration (FDA) a informé Cerenis Therapeutics que CER-209 pouvait entrer en développement clinique. Cette autorisation de la FDA (IND, Investigational New Drug application) porte sur une étude clinique de phase I pour le candidat médicament CER-209

2017 : **janvier** : La société a annoncé que le recrutement actif des patients dans l'étude de phase III TANGO se poursuivait sur l'exercice 2017.

mars : La société a annoncé les résultats négatifs de l'étude de Phase II CARAT. Il n'a pas été observé de différence statistique entre le groupe traité et le groupe placebo. La présentation des résultats a eu lieu lors de la conférence annuelle 2017 de l'American College of Cardiology (ACC).

Les résultats définitifs de l'étude CARAT ne sont pas encore publiés dans une revue scientifique à la date du présent document. Cela devrait intervenir au cours de l'exercice 2018.

avril : La société a annoncé l'initiation de l'étude clinique de phase I avec CER-209 dans la NAFLD et la NASH

juin : La société a annoncé l'initiation au mois d'avril de l'étude clinique de phase I avec CER-209. Les résultats positifs de l'étude de tolérance après la prise de doses uniques permettent de procéder à la prochaine étape du développement clinique de CER-209, à savoir l'étude de sécurité et de tolérance après la prise de doses multiples.

octobre : Etude clinique TANGO. Le recrutement des patients dans l'étude de phase III Tango s'est finalisé au mois d'octobre 2017.

novembre : CERENIS Therapeutics acquiert les actifs y compris les brevets de LYPRO Biosciences, élargissant sa stratégie HDL à l'immuno-oncologie et à la chimiothérapie. La Société franchit ainsi une étape significative vers l'objectif stratégique de développement de multiples thérapies de nouvelle génération, combinant les nanotechnologies pour l'administration de médicaments avec la thérapie HDL.

novembre : Lancement d'une nouvelle étude clinique TARGET avec l'inclusion des premiers patients. L'objectif de l'étude est d'évaluer les nanoparticules HDL chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage.

2018 : **février** : Dans le cadre de l'annonce de ses résultats annuels pour l'exercice 2017, la société a annoncé qu'elle avait décidé, suite à une information méthodologique reçue le 31 janvier 2018, que l'analyse des résultats de l'étude clinique TANGO devrait porter sur l'ensemble des données à la fin des 12 mois de traitement afin d'évaluer toutes les données obtenues à 0, 2, 6 et 12 mois. Les 12 mois de traitement se termineront à

l'automne 2018, conformément au protocole.

mars : La société a annoncé avoir obtenu l'autorisation des autorités réglementaires pour initier le recrutement de l'étude de doses répétées et croissantes de Phase I évaluant CER209 dans les NASH/NAFLD.

5.2. Investissements

5.2.1. Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices

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

Cerenis a acquis en novembre 2017, les actifs de la société LYPRO BIOSCIENCES afin d'élargir sa stratégie HDL à l'immuno-oncologie et à la chimiothérapie ; les conditions de cette acquisition sont présentées note I.B. du paragraphe 20.2.

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 ». Se référer à la note II.G. du paragraphe 20.2.

5.2.2. Principaux investissements en cours de réalisation

Néant.

5.2.3. Principaux investissements envisagés

Néant.

6. APERÇU DES ACTIVITES

Afin de faciliter la lecture, un glossaire des termes scientifiques figure au chapitre 27 du présent document de référence.

Cerenis Therapeutics, fondée en 2005, est une société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de thérapies nouvelles basées sur le HDL et le métabolisme des lipides pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques associées (comme par exemple les stéatoses hépatiques).

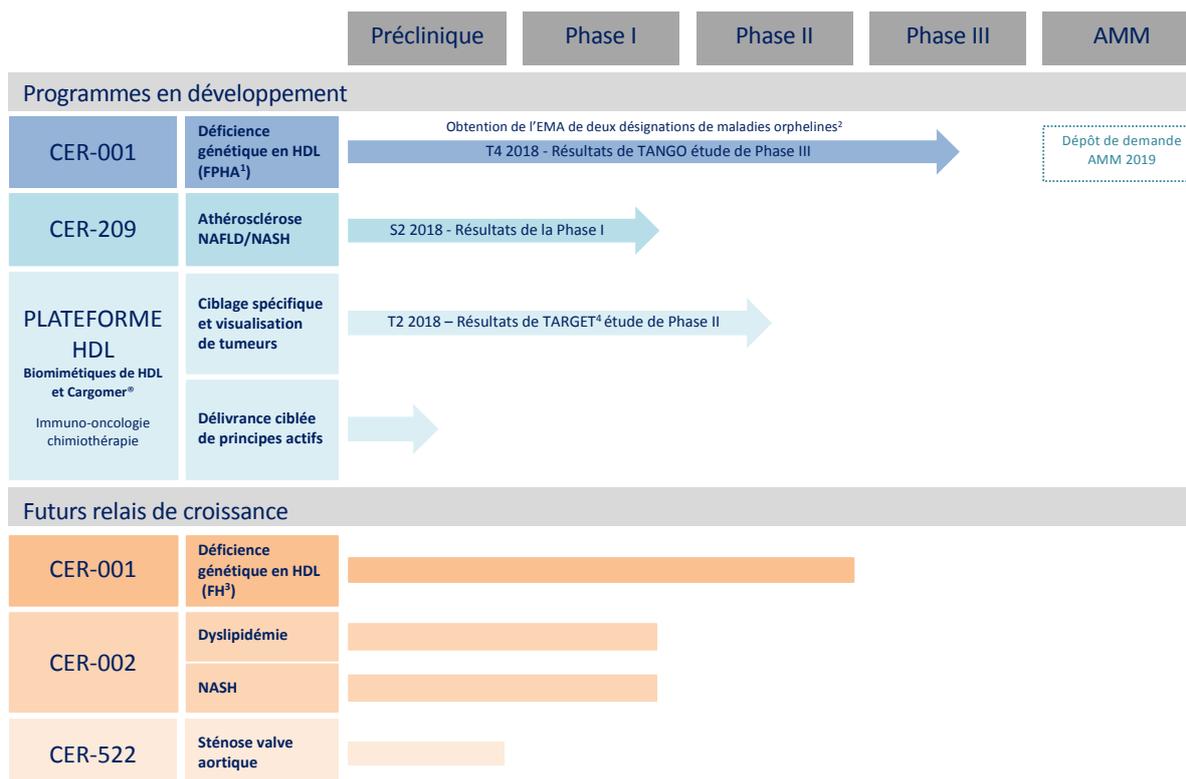
L'essence même de la société est de poursuivre des programmes de recherche et développement afin d'offrir des solutions thérapeutiques innovantes à des patients. Par nature, ces programmes sont risqués et leur issue ne peut être prévue à l'avance.

Les résultats définitifs de l'étude CARAT ne sont pas encore publiés dans une revue scientifique à la date du présent document. Cela devrait intervenir au cours de l'exercice 2018.

L'étude de phase III appelé TANGO pour l'indication de maladie orpheline FPHA destinée à évaluer l'effet du traitement chronique avec CER-001 chez 30 patients atteints de déficience en HDL due à un défaut génétique rare du gène codant pour l'apoA-1 et/ou du gène codant pour l'ABCA1 est en cours. Le recrutement des patients est terminé depuis octobre 2017. Les données aux quatre temps (0, 2, 6 et 12 mois) seront comparées conformément au protocole. Les résultats sont attendus au cours du quatrième trimestre 2018 et devraient permettre le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché du CER-001 en 2019 pour le traitement des patients atteints de FPHA définie génétiquement.

La Société dispose d'un portefeuille diversifié de candidats médicaments dont deux, CER-001 et CER-209, sont en études cliniques :

- CER-001 est développé pour le traitement de patients atteint de déficience en HDL due à un défaut génétique.
- CER-209 est développé pour le traitement de patients atteints de stéatoses hépatiques, patients qui ont un risque cardiovasculaire très élevé.



(1) Hypo Alphasipoprotéïnémie Familiale Primaire

(2) Déficience en apoA-I et ABCA1

(3) Hypercholestérolémie familiale (FH) due à une déficience génétique du récepteur LDL

(4) TARGET est une étude observationnelle monocentrique dirigée par les Drs Erik Stroes et Hanneke Van Laarhoven de l'Amsterdam Medical Center qui inclut des patients adultes dont le diagnostic pathologique de carcinome primitif de l'œsophage a été avéré *in situ*.

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

CER-001

- au développement de CER-001, un candidat médicament imitant les particules pré-bêta HDL naturelles visant à réduire les plaques d'athérome dans les parois vasculaires, destiné au traitement des maladies cardiovasculaires 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. Cerenis a surmonté avec succès les défis de fabrication d'une apoA-I humaine ultra pure et de particules HDL homogènes et fonctionnelles, en développant un procédé de fabrication commercialement viable de CER-001.

L'administration de CER-001 augmente transitoirement le nombre de particules HDL fonctionnelles et donc augmente le transport retour du cholestérol, conduisant à une élimination plus importante de celui-ci.

Les données précliniques et cliniques (SAMBA et MODE) générées par Cerenis montrent, entre autres, que CER-001 peut faire rapidement régresser les plaques d'athérome.

Ceci a permis d'obtenir deux désignations de maladie orpheline des autorités réglementaires pour le traitement de la déficience en HDL liée à des défauts génétiques.

CER-209

- 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. 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 favoriser l'élimination de ceux-ci, et donc limiter le développement de l'athérosclérose et de la stéatose hépatique (NAFLD/NASH).
- Une étude de phase I sur la sécurité et la tolérance du traitement avec CER-209 dans les indications NAFLD et NASH est en cours suite à l'obtention des autorisations réglementaires. Les résultats de l'étude en doses uniques conduite en 2017 ont montré la tolérance et la sécurité de CER-209. Les résultats de tolérance et de sécurité ainsi que de pharmacocinétique et pharmacodynamique suite à l'administration de doses multiples sur 28 jours sont attendus sur le second semestre 2018.

Plateforme de délivrance ciblée de principes actifs basée sur l'apoA-I et les HDL

Comme les HDL sont les transporteurs naturels et universels de molécules au sein de l'organisme et compte tenu de l'expertise, du savoir-faire de Cerenis dans les HDL (production et expérience clinique) et de la propriété intellectuelle interne et acquise, la décision stratégique a été prise de développer la plateforme de délivrance ciblée de principes actifs basée sur l'apoA-I et les HDL.

Par nature, les HDL sont des transporteurs efficaces qui ciblent de façon spécifique des récepteurs cellulaires ce qui permettrait de les utiliser comme vecteurs pour accroître l'efficacité des médicaments et minimiser les effets secondaires.

TARGET, initiée fin 2017, est la première étude clinique évaluant le potentiel de CER-001 pour visualiser des tumeurs chez des patients cancéreux et valider l'utilisation de nanoparticules HDL utilisées pour la délivrance de médicaments ciblant spécifiquement les cellules tumorales. L'étude devrait s'achever d'ici la fin du deuxième trimestre 2018.

Dans un premier temps, Cerenis entend se focaliser sur l'oncologie (immuno-oncologie et chimiothérapie).

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, CER-001 dans la FPHA, qui permettrait le dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché fin 2019 ;
- le développement de CER-209 pour le traitement des patients atteints de stéatoses hépatiques et dont le risque cardiovasculaire est très élevé.

Le développement de la plateforme de délivrance ciblée de principes actifs basée sur l'apoA-I et les HDL afin de développer de nouveaux produits/approches basés sur notre connaissance des HDL, la production de l'apolipoprotéine A-I et de HDL mimétiques.

6.1. Biologie des HDL et applications thérapeutiques

6.1.1. Les lipoprotéines LDL et HDL

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 basse densité, ou particules LDL (« Low Density Lipoproteins ») et les lipoprotéines de forte densité, ou particules HDL (« High Density Lipoproteins »).

Les nanoparticules 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 HDL sont des nanoparticules endogènes naturelles assurant le transport dans le sang et la lymphe de multiples molécules biologiques comme les lipides, les vitamines, les hormones, les protéines, les acides nucléiques ainsi que les xénobiotiques comme les médicaments et les toxines. Les HDL sont impliquées dans la maintenance de l'équilibre cellulaire (homéostasie cellulaire) assurant les échanges (l'apport et l'élimination) de molécules entre les cellules des différents organes.

Le rôle le plus étudié des HDL est leur capacité à assurer le transport retour du cholestérol qui consiste à promouvoir l'efflux du cholestérol cellulaire, le transport du cholestérol dans le sang et sa délivrance au foie pour recyclage, stockage ou élimination par les selles, après interaction avec les récepteurs hépatiques des HDL.

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. Une fois synthétisée, l'apoA-I interagit avec des phospholipides afin de faciliter sa solubilité sous forme d'apoA-I pauvre en lipides qui va acquérir dans la circulation sanguine de plus en plus de lipides. Ce complexe forme ensuite 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 appelée HDL mature.

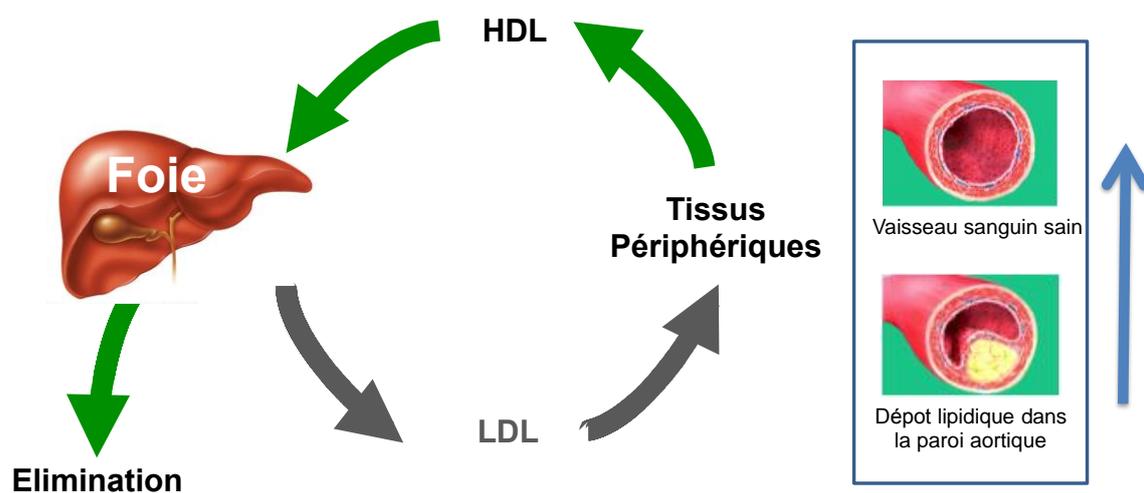


Schéma 1 – Cycle du cholestérol

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

La voie du transport retour des lipides (« Reverse Lipid Transport », RLT) se compose de quatre étapes principales (voir schéma 2 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-bêta dans un procédé appelé **mobilisation du cholestérol**. La sortie du cholestérol de la cellule est effectuée et contrôlée par les protéines ABCA1 et ABCG1, qui agissent comme des « transporteurs/sentinelles ».
- 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 paroi vasculaire vers le foie afin qu'il soit éliminé de l'organisme.

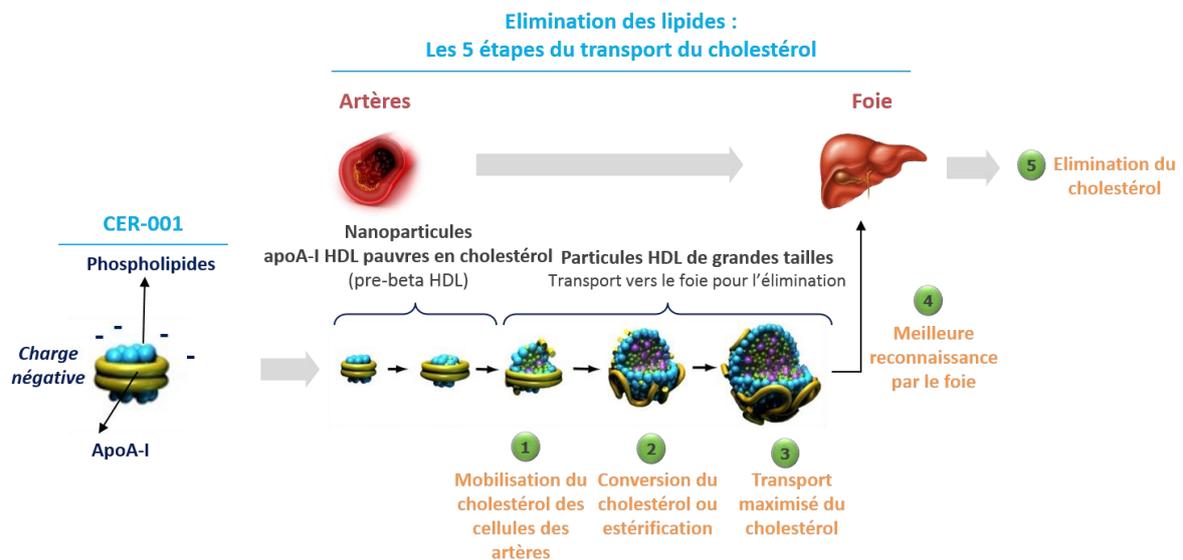


Schéma 2 – Transport Retour des Lipides médié par les particules HDL

6.1.2. 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 1 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.

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

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

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

6.2. L'athérosclérose et le rôle protecteur des HDL

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

6.2.1.1. Les maladies cardiovasculaires

En 2015, les maladies cardiovasculaires ont été responsables de la mort de 15 millions de personnes dans le monde, soit environ un décès sur trois ⁽²⁾. 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 :

(2) Organisation Mondiale de la Santé, Aide-mémoire, janvier 2015 - <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>



Schéma 3 – 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 ⁽³⁾ :

- aux États-Unis, le coût annuel direct des maladies coronariennes 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 US ⁽⁴⁾;
- au sein de l'Union Européenne, le coût des maladies cardiovasculaires pour les systèmes de santé a été de près de 110 milliards d'euros en 2009, dont 22 milliards pour le syndrome coronarien aigu (SCA). L'hospitalisation des patients atteints de SCA représente plus de la moitié de ce coût, et le traitement médicamenteux environ un quart ⁽⁵⁾.

6.2.1.2. Les traitements disponibles

Les traitements hypolipidémiant (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 hypolipidémiant 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 cardiovasculaire ⁽⁶⁾

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 hypolipidémiant. On estime que près de 30% des patients arrêtent la prise de statines dans la première année, pour beaucoup à cause d'effets secondaires, mais aussi en raison du caractère « silencieux » de la maladie (en dehors des événements cardio-vasculaires).

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

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

(4) American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics: 2014* Update At-a-Glance. 2014,129: e280-81. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2017/01/25/CIR.0000000000000485>

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

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

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

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

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

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

- Les inhibiteurs de PCSK9 : Praluent® (Sanofi/Regeneron), Repatha® (Amgen)

Les inhibiteurs de PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine 9), sont une nouvelle classe de médicaments injectables qui ont démontré leur capacité à réduire le taux de cholestérol LDL, jusqu'à 60% lorsqu'ils sont associés à une statine. Les inhibiteurs de PCSK9 sont des anticorps monoclonaux, un type de médicament biologique. Ils se lient à la PCSK9 et l'inactivent. La PCSK9 inactive les récepteurs des LDL présents à la surface des cellules du foie. Ces récepteurs sont nécessaires au transport du cholestérol LDL dans le foie pour être métabolisé. Sans ces récepteurs, il y a davantage de cholestérol LDL («mauvais» cholestérol) qui reste dans le sang. Ainsi, l'inhibition de la PCSK9 entraîne une diminution du cholestérol LDL dans le sang. L'injection de Repatha® ou de Praluent® est indiquée chez des patients qui nécessitent une réduction supplémentaire du cholestérol LDL et prescrite en complément d'un régime alimentaire et de mise sous statines à la dose maximale tolérée. Ce sont des patients adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote ou homozygote) ou de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (tels qu'attaque cardiaque ou accident vasculaire cérébral).

Les résultats de FOURIER, première étude clinique cardiovasculaire évaluant l'efficacité d'un anticorps anti-PCSK9 (Repatha®, Amgen) ont été présentés lors du congrès de l'American College of Cardiology en mars 2017⁽⁷⁾. Le critère d'évaluation principal combiné (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal (IM), accident vasculaire cérébral non fatal, hospitalisation pour angine de poitrine instable ou revascularisation des coronaires) a été atteint avec une baisse de 15% ainsi que le critère secondaire combiné (décès cardiovasculaire, IM non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal) avec une baisse de 20%. Ces résultats ont donné lieu à de nouvelles directives après revue par les autorités réglementaires approuvant l'utilisation de Repatha® pour prévenir les accidents cardiovasculaires (crises cardiaques et AVC)⁽⁸⁾.

Les résultats d'ODYSSEY, l'étude sur les avantages cliniques de Praluent® sont attendus d'ici 2018.

- 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,

(7) Sabatine et al. NEJM. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664

(8) <https://www.amgen.com/media/news-releases/2017/12/fda-approves-amgens-repatha-evolocumab-to-prevent-heart-attack-and-stroke/>

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.

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

6.2.1.3. 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⁽⁹⁾, MONICA⁽¹⁰⁾, PROCAM⁽¹¹⁾, CANHEART⁽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 disponibles⁽¹³⁾. 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

(9) <https://www.framinghamheartstudy.org/index.php>.

(10) <http://web.pasteur-lille.fr/fr/recherche/u744/resultat/enqpop.html>

(11) <http://www.assmann-stiftung.de/>

(12) CANHEART HDL Study Ko et al. JACC, vol 68, No. 19, 2016: 2073-83.

(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.

bas, plus l'incidence d'événements cardiovasculaires est élevée, indépendamment du taux de cholestérol LDL (le « mauvais » cholestérol).

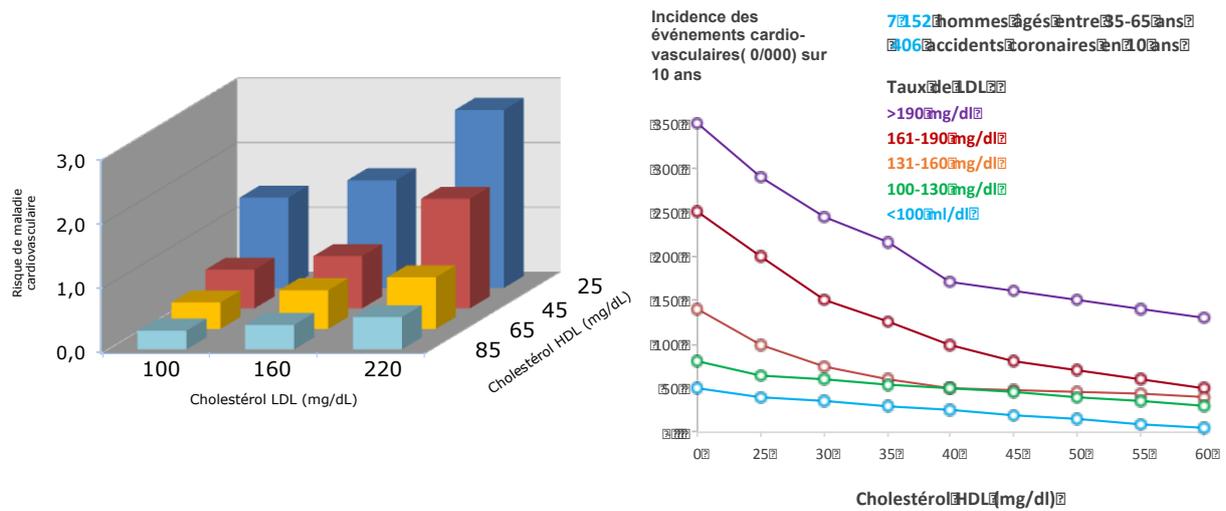


Schéma 4 – Études Framingham (à gauche) et PROCAM (à droite)

- 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 ans⁽¹⁴⁾ 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 INTERHEART⁽¹⁶⁾, une étude cas-témoins mondiale de 5 ans sur plus de 10 000 patients a confirmé la pertinence du taux d'apoA-I pour prédire le risque d'événements cardiovasculaires. La concentration d'apoA-I peut être considérée en fait comme une approximation du taux de petites particules HDL. Par conséquent cette étude montre la corrélation entre un taux plus élevé de particules HDL pré-bêta 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 AMORIS⁽¹⁷⁾, une étude prospective suédoise sur plus de 175 000 patients suivis pendant 6 ans ainsi que dans l'étude PRIME⁽¹⁸⁾, sur plus de 10 000 patients.
- La capacité du sang à mobiliser du cholestérol et à favoriser l'efflux cellulaire de ce dernier (première étape du transport retour des lipides) a été inversement associée au risque

(14) Goldbourt U, et al. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8 000 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.

(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.

cardiovasculaire chez une cohorte de 2 924 adultes du Dallas Heart Study, représentative de la population ⁽¹⁹⁾.

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., 2012 ⁽²⁰⁾, 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., 2013 ⁽²¹⁾).

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

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

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

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

(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.

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 la forme sphérique caractéristique d'une HDL mature.

Les nanoparticules HDL pré- β ne représentent qu'environ 10% ^{(22) (23) (24) (25)} 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 HDL vides et fonctionnelles afin d'augmenter la capacité de transport, et donc d'élimination du cholestérol.

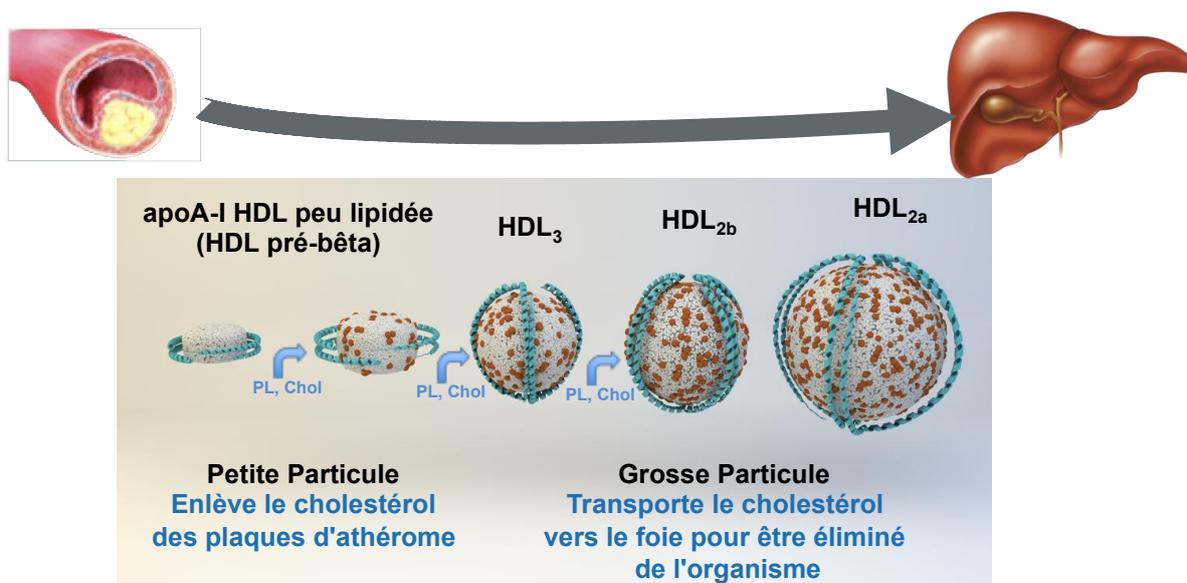


Schéma 5 – Cycle de vie de l'HDL

Trois étapes clés sont nécessaires pour produire un mimétique d'HDL fonctionnel : la production d'apolipoprotéine A-I ultra pure, 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'apoA-I humaine recombinante, conçue par bio-ingénierie et fonctionnant comme une HDL naturelle.

(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.



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

6.3. 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 humaine des HDL, l'apolipoprotéine A-I et des phospholipides, dont la composition a été optimisée afin d'obtenir une nanoparticule discoïdale chargée négativement ressemblant à une particule pré-bêta 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-bêta conçue par bio-ingénierie, possède toutes les propriétés biologiques connues des HDL pré-bêta 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-IMilano qui fut développé initialement par Esperion et plus récemment par The Medicines Company⁽²⁶⁾ sous le code MDCO-216. En novembre 2016, The Medicines Company a décidé de stopper le développement après les résultats peu probants obtenus par

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

imagerie IVUS dans l'étude MILANO-PILOT ⁽²⁷⁾ ⁽²⁸⁾ (cf. paragraphe 6.8.1.1) et en contradiction avec les résultats obtenus en 2003 par la méthode d'imagerie IVUS ⁽²⁹⁾.

- CER-001 active l'enzyme LCAT ce qui résulte en une estérification accrue du cholestérol (deuxième étape du transport retour de cholestérol).
- CER-001 augmente l'élimination de cholestérol dans les selles.
- Comme démontré dans des modèles précliniques validés :
 - CER-001 empêche la progression de l'athérosclérose.
 - CER-001 entraîne la régression de l'athérosclérose.
- CER-001 mime spécifiquement le comportement d'une HDL pré-bêta naturelle comme l'illustre la dépendance de la régression de l'athérosclérose à la dose administrée similaire pour CER-001 et une HDL pré-bêta naturelle. Ce comportement identique montre que CER-001 module comme le ferait une HDL pré-bêta naturelle l'ABCA1 et l'ABCG1, les deux protéines « transporteurs/sentinelles » contrôlant le débit de sortie du cholestérol de la cellule.

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

(27) <http://www.themedicinescompany.com/investors/news/medicines-company-discontinues-development-mdco-216-its-investigational-cholesterol>

(28) www.clinicaltrialresults.org/Slides/AHA2016/Nicholls_MILANO-PILOT.pdf

(29) <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/197579>

cholesterol HDL plasmatique (%)

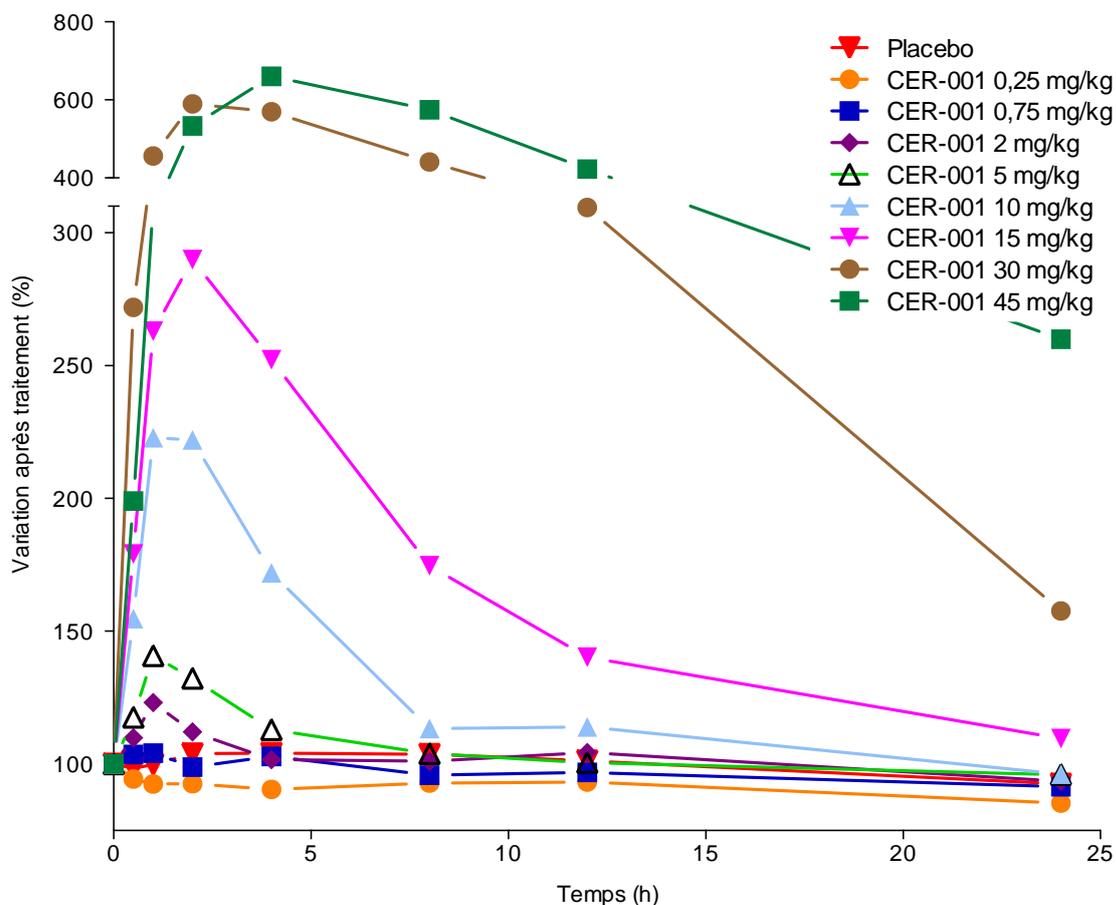


Schéma 6 — CER-001 mobilise le cholestérol en HDL : une étude de phase I à dose unique croissante

De plus, cette étude clinique de phase I a démontré qu'il n'y avait aucun événement indésirable notable 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 déficients en HDL, a ensuite démontré la validation du principe du CER-001 chez l'homme : mobilisation et élimination du cholestérol conduisant à une régression des plaques.

En outre, Cerenis a apporté une validation du concept à l'autre extrémité du spectre de l'homéostasie du cholestérol, dans une maladie génétique rare (HoFH : Hypercholestérolémie Familiale Homozygote) entraînant des taux extrêmement élevés de cholestérol LDL, et a démontré chez l'homme que les traitements HDL peuvent venir compléter les traitements hypolipémiants (étude MODE décrite au 6.6.1 du présent document) ⁽³⁰⁾.

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

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

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

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

6.3.1.1. 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-bêta ont ainsi pu être examinés sans aucune interférence qui aurait pu être causée par des particules HDL endogènes.

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

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

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

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

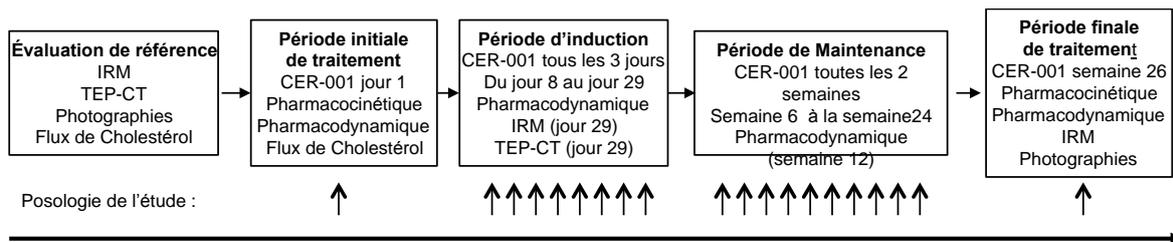


Schéma 7 : Étude SAMBA

6.3.1.2. 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-bêta 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-bêta 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.

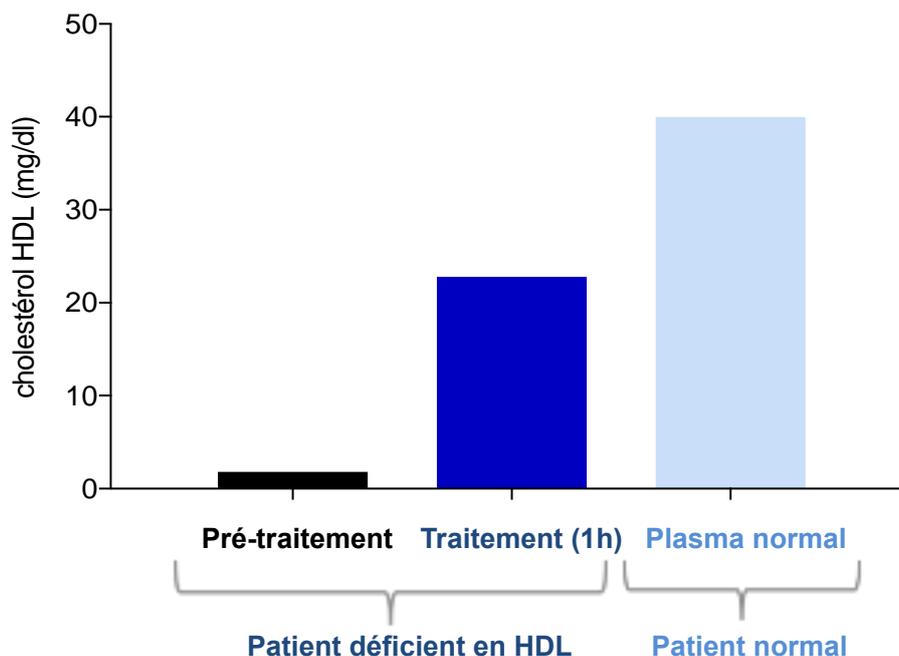


Schéma 8 : Chargement en cholestérol de la particule HDL observé après administration de CER-001 à la dose de 8mg/kg

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

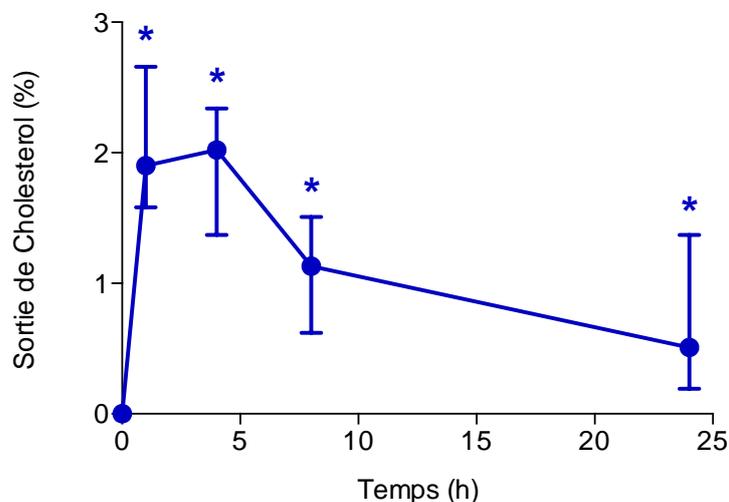


Schéma 9 : Sortie de cholestérol cellulaire en excédent de la valeur de référence après la première injection

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

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

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

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

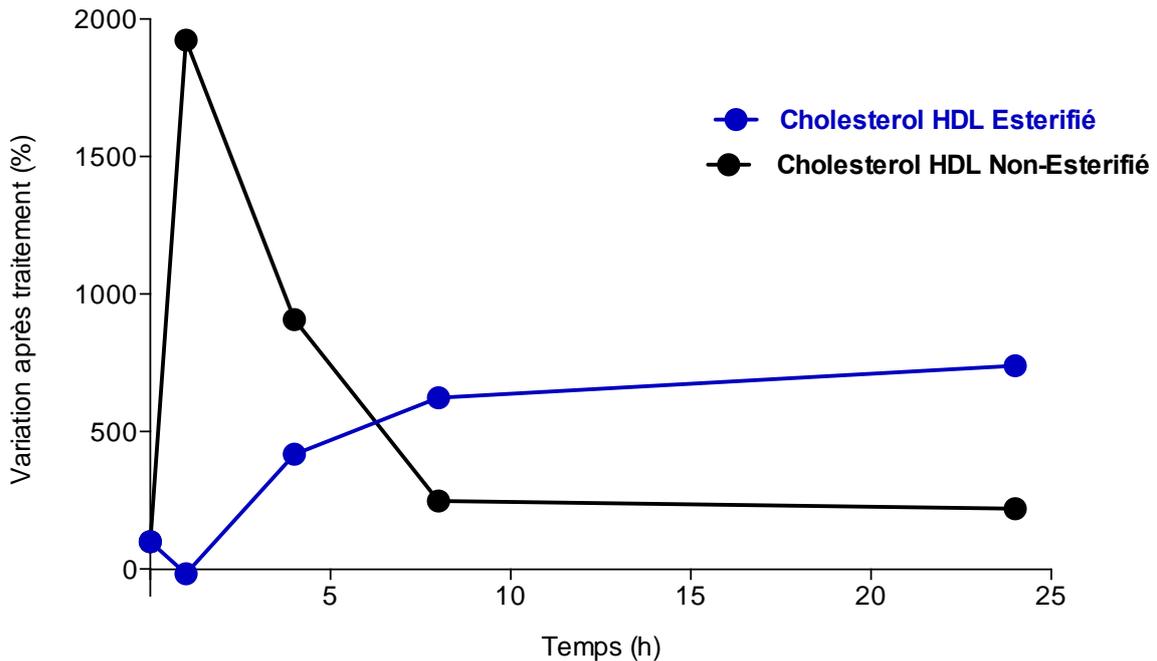


Schéma 10 : Le cholestérol mobilisé par CER-001 est ensuite « verrouillé » au sein de la particule par l'action de la LCAT qui transforme le cholestérol en une forme moins mobile, l'ester de cholestérol. (Sujet 01-001 avec déficience en apoA-I)

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 9e doses administrées sont similaires démontrant ainsi que l'efficacité de l'élimination ne s'atténue pas avec le temps.

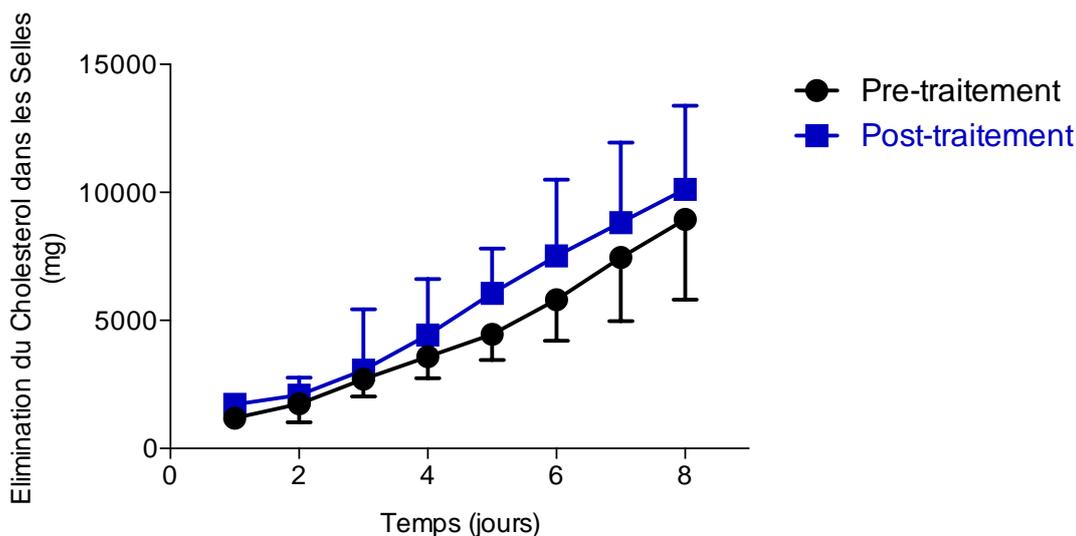


Schéma 11 : Élimination du cholestérol de l'organisme par CER-001

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

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

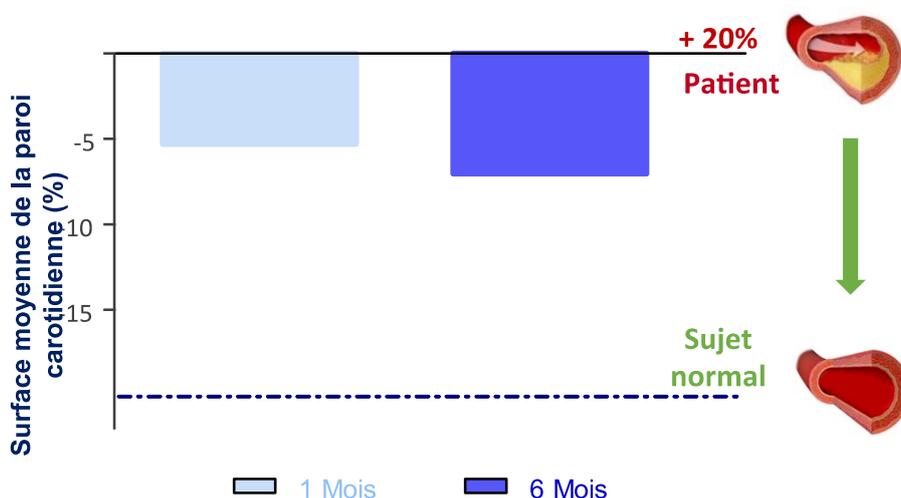


Schéma 12 : Régression de la surface médiane de paroi vasculaire de l'aorte et de la carotide, après 1 mois et après 6 mois de traitement [IRM ; n=7]

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

L'évaluation des coupes obtenues par imagerie PET-FDG a permis d'établir qu'en ce qui concerne l'inflammation locale de la paroi vasculaire, des perfusions répétées de CER-001 ont également démontré que CER-001 a un important effet anti-inflammatoire sur la paroi vasculaire, cohérent

avec la diminution observée à l'IRM de la lésion d'athérosclérose anatomique. Il est en effet observé une diminution moyenne significative de 8,9 % du TBRmax dans la paroi artérielle (captation du 18F-FDG diminuée) de l'artère carotide index ($p = 0,046$), mesurée par imagerie PET-CT après la période d'induction (schéma 13)

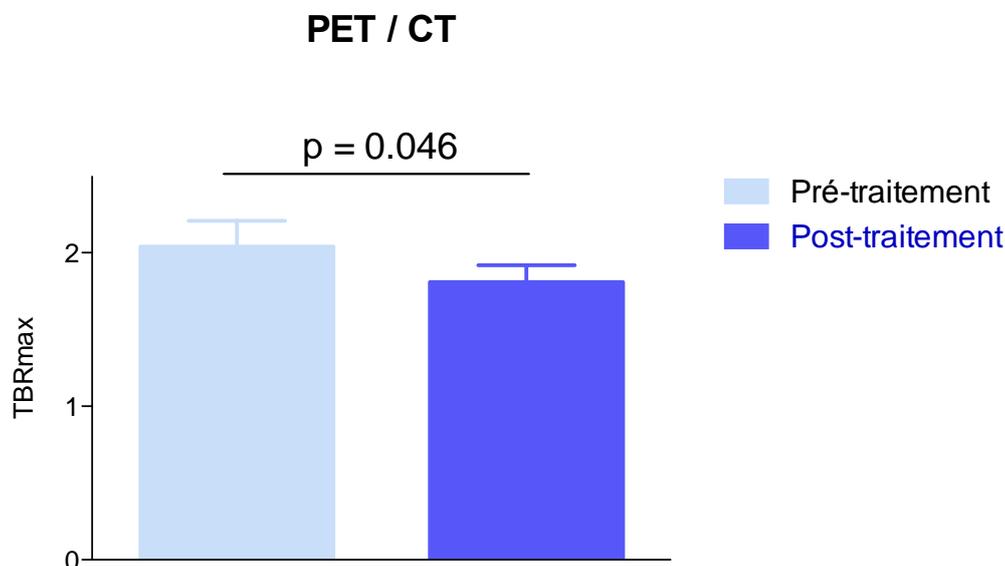


Schéma 13 : Réduction de l'inflammation de la paroi vasculaire de la carotide (phase d'induction) [PET-CT ; n=7]

Pour la population totale de l'étude, en tenant compte de la lésion d'athérosclérose avant traitement, la régression de 5 % de surface moyenne de paroi vasculaire de la carotide observée après seulement 1 mois de traitement par CER-001 représente environ un quart du maximum théorique susceptible d'être atteint à long terme (prédit sur la base de témoins appariés selon l'âge)⁽³¹⁾.

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 hypolipémiants 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, 2002⁽³²⁾, ont démontré une baisse de 18,2 % de la surface moyenne de la carotide (MVWA) avec la simvastatine ; cependant, deux ans de traitement ont été nécessaires (schéma 14). En outre, l'effet de la simvastatine dans cette étude a été démontré chez les patients naïfs, c'est-à-dire n'ayant jamais été traités par des statines, alors que l'effet de la CER-001 dans cet essai a été observé en addition au traitement hypolipémiant à long terme, souvent multi-médicamenteux déjà prescrit par leur médecin traitant, maximisant la diminution du LDL conformément aux recommandations médicales actuelles.

(31) 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.

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

6.3.1.4. 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-bêta 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 présentées lors de la session « Late Breaking Clinical Trials » (études cliniques récentes) au congrès de la Société Européenne d'Athérosclérose (EAS) à Barcelone en juin 2014 et ont fait l'objet d'une publication internationale ⁽³³⁾.

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

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

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

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

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

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

(33) 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.

6.3.3. Les indications de CER-001 ciblées par Cerenis

Cerenis a mis en place un plan de développement clinique du CER-001 pour plusieurs indications, dont le traitement de patients atteints d'anomalies génétiques héréditaires du métabolisme du cholestérol HDL (Hypoalphalipoprotéïnémie familiale primaire, FPHA), pour lequel 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 en phase III de développement clinique pour le traitement du FPHA (étude TANGO en cours).

6.4. Le traitement de la FPHA par CER-001, une opportunité d'entrer sur le marché à 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-bêta, 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/dl ⁽³⁴⁾,
- Et/ou un critère génétique reflété par :
 - Soit un défaut connu dans l'un des gènes responsables de la synthèse ou de la maturation des particules HDL, et/ou
 - Soit des antécédents familiaux de taux bas de cholestérol HDL ou de maladie cardiovasculaire précoce.

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

(34) 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.

- **l'apoA-I, la principale protéine structurante des HDL** : la carence d'apoA-I est débilitante et chronique, car elle entraîne une sévère carence en HDL ;
- **l'ABCA1, la protéine contrôlant la sortie du cholestérol cellulaire** : les mutations du gène codant pour l'ABCA1 mènent à des protéines défectueuses ou non fonctionnelles entraînant des niveaux fortement diminués de cholestérol HDL. La maladie de Tangier résulte d'une mutation touchant les deux chromosomes homologues ;
- **la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT), catalyse l'estérification du cholestérol** : la LCAT permet au cholestérol de s'ancrer plus fortement dans la particule HDL ; sa carence empêche la maturation de celle-ci ⁽³⁵⁾. 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 LDL ⁽³⁶⁾).

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

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

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

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

(36) 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)

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

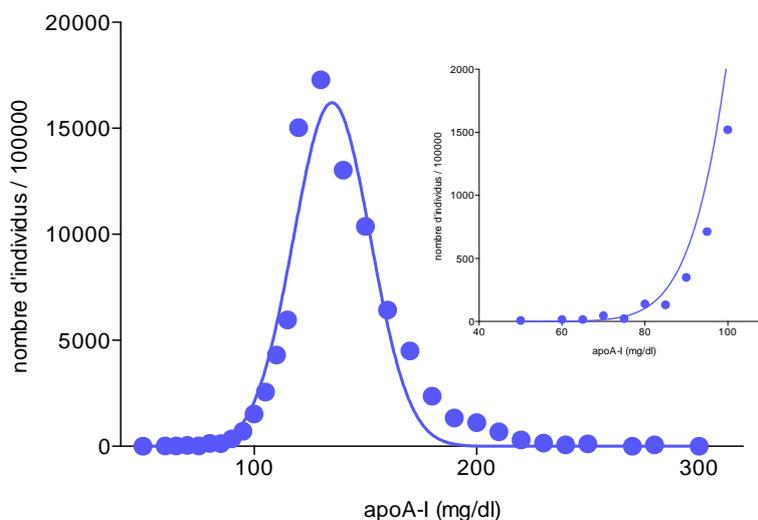


Schéma 14 : Distribution de la concentration d'apoA-I de la population des États-Unis ⁽³⁷⁾

Au sein de cette population, la population correspondant à certaines mutations génétiques identifiées a été estimée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA, European Medicines Agency) 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 Europe ⁽³⁸⁾.

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

6.4.3. Prise en charge de la FPHA

6.4.3.1. 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 de l'EMA pour le traitement des déficiences génétiques 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 une autre étude afin de développer également cette indication.

⁽³⁷⁾ 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>

⁽³⁸⁾ Reference: EU/3/12/1051.

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 (ACP-501, MEDI-6012). Cependant, le développement de ce produit est encore à l'état des premiers essais cliniques pour la déficience en LCAT. Après le rachat d'Alphacore par Astra Zeneca en 2013, la LCAT recombinante est maintenant développée sous le code MEDI6012 pour le traitement de patients souffrant d'athérosclérose⁽³⁹⁾.

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.

6.4.3.2. 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-bêta 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-I⁽⁴⁰⁾.

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 approuvé⁽⁴¹⁾.

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 :

(39) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03004638?term=MEDI-6012&rank=1>

(40) EMA/OD/063/14 et EMA/OD/064/14

(41) www.emea.eu.int

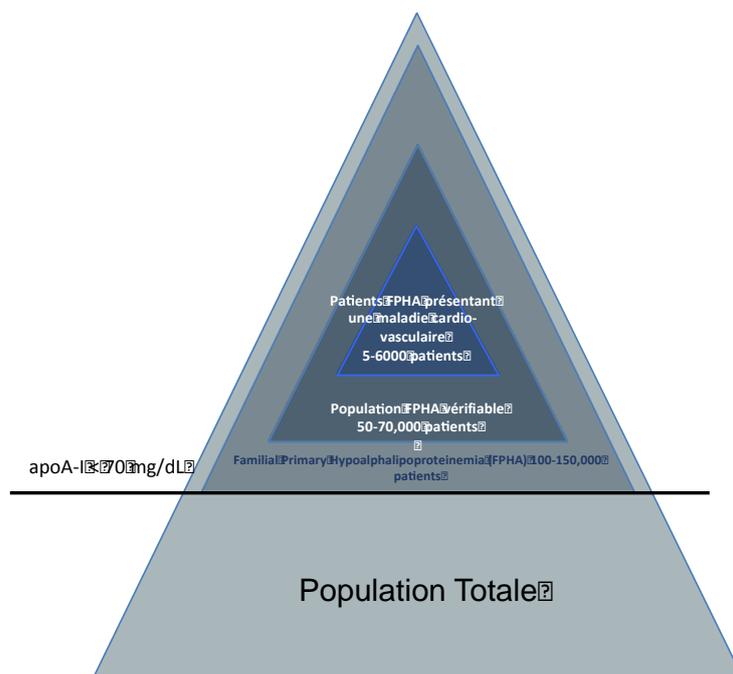


Schéma 15 : Population vérifiable atteinte de FPHA

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

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

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

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

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

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

Cerenis mène actuellement TANGO, une étude de phase III portant sur un plus grand nombre de patients atteints de FPHA.

6.4.6.1. Caractéristiques de l'étude de phase III TANGO

TANGO soutiendra l'autorisation de mise sur le marché initiale du CER-001 pour traiter les patients atteints de FPHA définie génétiquement (déficience en apoA-I et ABCA1).

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

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

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

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

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

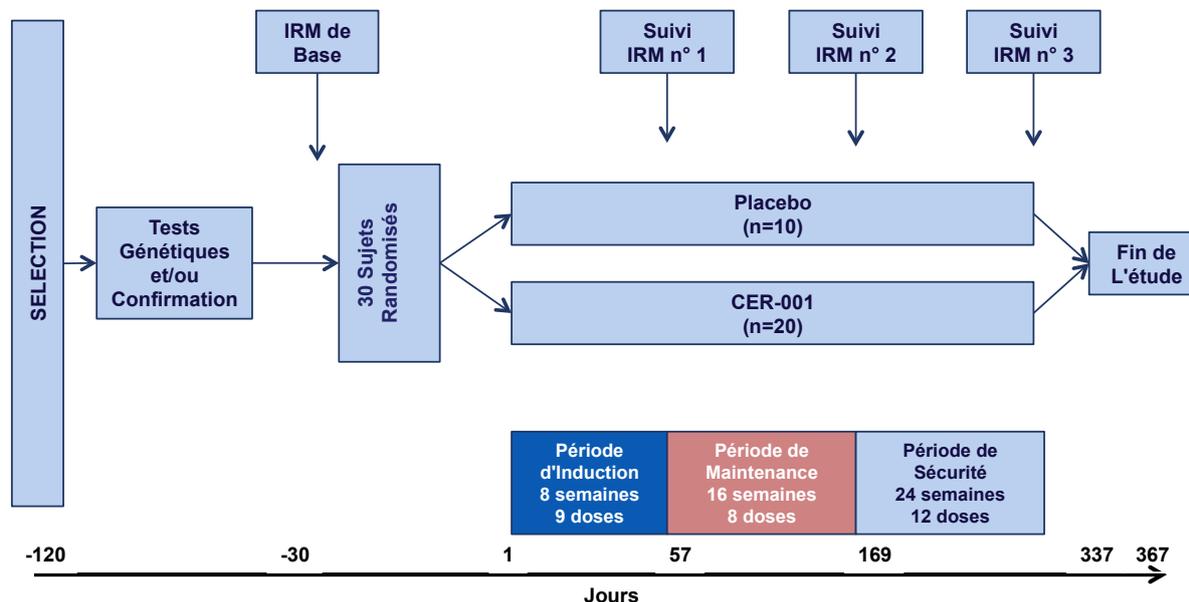


Schéma 16 : Design de l'étude TANGO

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

morbidité et mortalité cardiovasculaire n'est pas possible avec CER-001 chez ces patients en raison de la petite population de patients atteints de FPHA.

Le recrutement du dernier patient est intervenu au mois d'octobre 2017. Une fois que tous les patients auront terminé les 12 mois de traitement, les données aux quatre temps de 0, 2,6 et 12 mois pourront être comparées conformément au protocole. Les résultats de TANGO dont ceux liés au critère principal de l'étude devraient être disponibles au quatrième trimestre de 2018.

6.4.6.2. Profil de sécurité et de tolérance

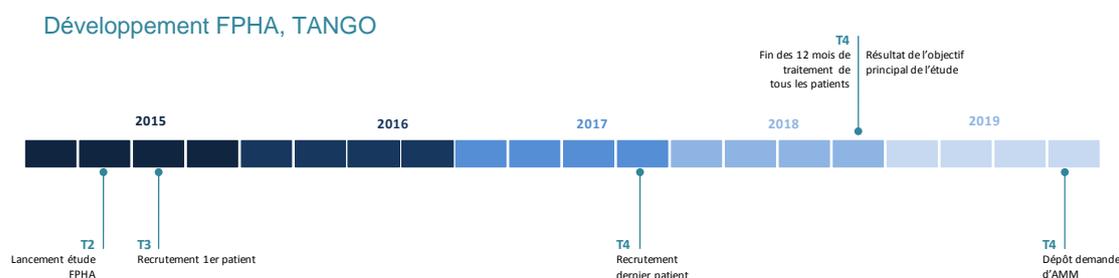
Même si dans TANGO l'évaluation d'efficacité de CER-001 dans une petite population sera basée sur un échantillon de petite taille, une base importante des données de sécurité est disponible prenant en compte l'ensemble des populations de patients déjà traitées dans toutes les études cliniques menées à ce jour par Cerenis ⁽⁴²⁾ :

- 591 sujets au total ont reçu au moins une dose de CER-001 (sans compter TANGO qui est en cours et qui est réalisée en aveugle) ;
- plus de 4 000 doses de CER-001 ont été administrées au cours des études de phase II (sans compter TANGO qui est en cours et qui est réalisée en aveugle) ;
- 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 chronique de la FPHA.

6.4.7. Calendrier du Projet

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



6.5. 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, qui permettrait une mise sur le marché rapide.

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

(42) Poster présenté au congrès European Society of Cardiology à Rome en 2016 : Clinical tolerability and safety of CER-001, a novel bio-engineered pre-beta HDL-mimetic, across the clinical development programme. A. Corsini et al.

(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 et requièrent une force de vente relativement modeste pour interagir avec eux, par rapport à ce qui serait nécessaire au marché des soins primaires (c'est-à-dire des médecins généralistes).

Cerenis sera en mesure de maîtriser le pré-lancement et démarrer les ventes de son premier produit, meilleur de sa catégorie, par une préparation solide et soutenue du marché. Cerenis entend mettre en place une force de vente et renforcer son organisation médicale et scientifique de façon progressive en préparation du lancement 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 selon la stratégie détaillée ci-dessous :

- Première étape : recrutement d'Ambassadeurs Médicaux/Scientifiques (AMS) afin d'être en contact avec les médecins des centres spécialisés dans les lipides qui soignent des patients atteints de FPHA. Ces Ambassadeurs les formeront sur le rôle clé des particules HDL et de la voie RLT dans la progression et la régression de la plaque d'athérome.
- Deuxième étape : à la date d'enregistrement du présent document de référence, la Société prévoit que la préparation de la campagne de sensibilisation à la maladie soit assurée par une équipe constituée des équipes du développement clinique, des affaires médicales et scientifiques, et du département marketing. L'objectif principal 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 percée thérapeutique innovante 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.

Dès que les résultats complets de l'étude de phase III TANGO seront disponibles, la Société évaluera l'opportunité de demander aux autorités françaises une Autorisation Temporaire d'Utilisation avant le dépôt du dossier de la demande d'enregistrement de CER-001 fin 2019 en

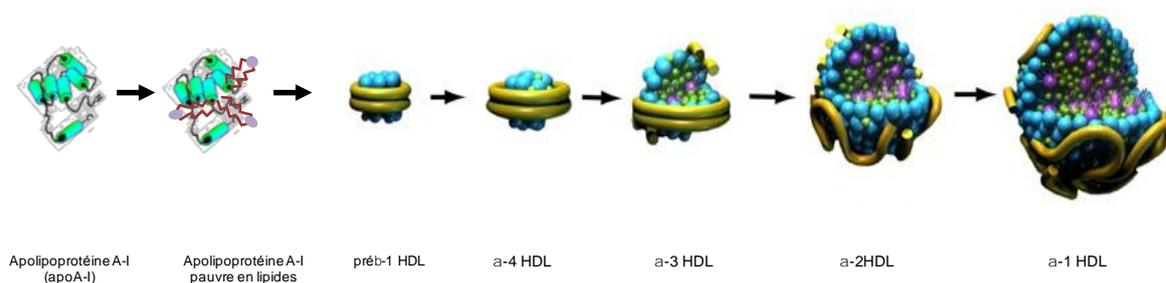
Europe dans le cadre des deux désignations de maladie orpheline obtenues. Cerenis travaillera, en parallèle, le développement pour le marché nord-américain en fonction des discussions qui interviendront avec la FDA d'ici là. Au total, la population cible identifiée par Cerenis est estimée à environ 5 000 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.

6.6. Plateforme HDL pour la délivrance ciblée de principes actifs : Cargomer® et mimétiques de HDL

Les nanotechnologies basées sur des biomimétiques de HDL naturelles, soit les HDL mimétiques à base d'apolipoprotéine A-I naturelle ou ceux à base de peptides amphiphiles agonistes de l'apoA-I, représentent une plateforme attrayante pour la délivrance de médicaments et ce, pour les différentes raisons décrites ci-après.

Le vocable HDL regroupe différentes classes caractérisées par le nombre de molécules d'apoA-I, la composition, la taille et la morphologie. Ainsi les HDL vont de l'apoA-I pauvre en lipides, jusqu'au HDL sphérique contenant quatre molécules d'apoA-I en passant par les HDL discoïdales contenant deux molécules d'apoA-I.



Les HDL sont les transporteurs universels et naturels dans le sang et la lymphe. Les HDL, responsables du transport retour des lipides, transportent les lipides, les acides nucléiques, comme les microRNA qui sont des régulateurs de l'expression des gènes⁽⁴³⁾, d'antioxydants⁽⁴⁴⁾ (lutéine, tocophérols, zeaxanthine) et de xénobiotiques⁽⁴⁵⁾ (médicaments et toxines).

L'apoA-I est une protéine flexible capable de structurer et solubiliser tout un ensemble de molécules apolaire et/ou amphiphiles et s'adapter à différentes tailles/morphologie de nanoparticules. L'apoA-I est une protéine ne contenant pas de cystéine (absence de formation de pont disulfure), ni de site de glycosylation et qui est soluble dans des solvants organiques. L'apoA-I pauvre en lipides est le ligand du récepteur ABCA1.

Les HDL pré-bêta-1 (HDL préβ-1) sont constituées de petits complexes d'apoA-I pauvres en lipides interagissant avec différents récepteurs comme l'ABCA1, ABCG1 et la cubuline. Les HDL pré-bêta sont des nanoparticules discoïdales (structure en deux dimensions) contenant deux molécules

(43) Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, Shamburek RD, Remaley AT. *Nat Cell Biol.* 2011; 13(4):423-433.

(44) Nlesor E. *2015 Biology.* 4, 17-38

(45) Borlakoglu JT, Welch VA, Wilkins JP, Dils RR. *Biochem Pharmacol.* 1990, 40 (2):265-72

d'apoA-I capables de mobiliser et de transporter des molécules apolaires et des molécules amphiphiles^{(46) (47) (48)}.

Les HDL sphériques (structure en trois dimensions) sont des nanoparticules contenant trois à quatre molécules d'apoA-I (offrant une capacité de charge maximale. Le cœur de la particule peut accommoder une grande quantité de molécules apolaires comme les triglycérides, les esters de cholestérol alors que la surface externe peut accommoder des molécules amphiphiles et des molécules moins apolaires comme des miRNA.

Les HDL discoïdales et sphériques interagissent avec de nombreux récepteurs, en particulier le récepteur SR-BI.

6.6.1. Propriétés des HDL naturelles justifiant leur adaptation pour la délivrance ciblée de principes actifs

Les nanoparticules HDL sont des structures très stables⁽⁴⁹⁾, dont la stabilité est d'origine thermodynamique et cinétique^{(50) (51) (52) (53) (54)}. Par nature, les HDL ont la capacité d'interagir avec différents récepteurs dont : ABCA1, ABCG1 et SR-BI, ce qui permettrait le ciblage spécifique de cellules⁽⁵⁵⁾.

Les récepteurs des HDL sont exprimés dans tous les tissus y compris les tissus pathologiques. Les cellules tumorales expriment de grande quantité de récepteurs des HDL à leur surface afin de pourvoir à leur besoin important en lipides, nécessaire à leur croissance et à leur division non contrôlée.

La composition des HDL gouverne les interactions avec les récepteurs HDL, par exemple, le récepteur SR-BI a une grande affinité pour les nanoparticules contenant des lipides négatifs.

Par exemple, les HDL interagissent avec le récepteur scavenger B de type I (SR-BI), une glycoprotéine membranaire intégrale qui est exprimée sur un certain nombre de cellules, dont les macrophages⁽⁵⁶⁾, les hépatocytes⁽⁵⁷⁾, les dendrocytes et diverses lignées cellulaires cancéreuses⁽⁵⁸⁾. SR-BI peut faciliter le transfert du cholestérol dans les deux sens, vers et à partir des particules de HDL. SR-BI assure également la médiation du transfert sélectif de sa charge utile (ester de cholestérol) vers les cellules cibles. Très pertinente pour l'utilisation des HDL à des fins de délivrance de médicaments, cette «absorption sélective des lipides» ne nécessite pas de dégradation lysosomique ou d'endocytose de la totalité de la particule HDL^{(59) (60)}. L'interaction entre les HDL et le récepteur SR-BI est le plus probablement initiée par l'interaction du récepteur avec les hélices amphiphiles de l'apoA-I. Les données démontrent que plusieurs régions de l'apoA-I se lient au récepteur avec une haute affinité⁽⁶¹⁾. De manière intéressante, SR-BI se lie à différentes

(46) Phillips MC. *The Journal of biological chemistry*. 2014; 289:24020–24029.

(47) Segrest JP, Jones MK, Klion AE, Sheldahl CJ, Hellinger M, De Loof H, Harvey SC. *The Journal of biological chemistry*. 1999; 274:31755–31758.

(48) Davidson WS, Hilliard GM. *The Journal of biological chemistry*. 2003; 278:27199–27207.

(49) Jayaraman S, Cavigliolo G, Gursky O. *The Biochemical journal*. 2012; 442:703–712.

(50) Handa D, Kimura H, Oka T, Takechi Y, Okuhira K, Phillips MC, Saito H. *Biochemistry*. 2015; 54:1123–1131.

(51) Fukuda M, Nakano M, Miyazaki M, Handa T. *The journal of physical chemistry B*. 2010; 114:8228–8234.

(52) Jayaraman S, Cavigliolo G, Gursky O. *The Biochemical journal*. 2012; 442:703–712

(53) Mehta R, Gantz DL, Gursky O. *Journal of molecular biology*. 2003; 328:183–192.

(54) Cuhadar S, Koseoglu M, Atay A, Dirican A. *Biochemia medica*. 2013; 23:70–77.

(55) Mooberry LK, Sabnis NA, Panchoo M, Nagarajan B, Lacko AG. 2016; *Frontiers in pharmacology*. 2013; 7:466.

(56) Ji A, Meyer JM, Cai L, Akinmusire A, de Beer MC, Webb NR, van der Westhuyzen DR. *Atherosclerosis*. 2011; 217:106–112.

(57) Pagler TA, Rhode S, Neuhofer A, Laggner H, Strobl W, Hinterndorfer C, Volf I, Pavelka M, Eckhardt ER, van der Westhuyzen DR, Schutz GJ, Stangl H. *The Journal of biological chemistry*. 2006; 281:11193–11204.

(58) Cruz PM, Mo H, McConathy WJ, Sabnis N, Lacko AG. *Frontiers in pharmacology*. 2013; 4:119.

(59) de Beer MC, Durbin DM, Cai L, Mirocha N, Jonas A, Webb NR, de Beer FC, van Der Westhuyzen DR. *The Journal of biological chemistry*. 2001; 276:15832–15839.

(60) Nieland TJ, Ehrlich M, Krieger M, Kirchhausen T. *Biochimica et biophysica acta*. 2005; 1734:44–51

(61) Thuahnai ST, Lund-Katz S, Anantharamaiah GM, Williams DL, Phillips MC. *Journal of lipid research*. 2003; 44:1132–1142.

espèces de HDL avec des affinités différentes, en fonction de la forme et de la composition lipidique des HDL, ainsi que de la conformation de l'apolipoprotéine présentée⁽⁶²⁾.

La concentration de particules HDL dans le sang est très élevée, soit environ 30 μM , ce qui suggère que des biomimétiques de HDL chargés en principes actifs pourraient aussi être tolérés à des concentrations similaires⁽⁶³⁾. Les particules de HDL ont un diamètre inférieur à 13 nm et ont une surface utile élevée. Cette surface est assez grande pour transporter plusieurs petites molécules à la fois ou même des médicaments à base d'acide nucléique comme le siRNA⁽⁶⁴⁾ ou des antigènes, mais la taille globale de la particule est suffisamment petite pour pénétrer dans les tissus⁽⁶⁵⁾. Les particules HDL semblent également éviter la séquestration endosomale, une caractéristique qui a le potentiel d'améliorer la délivrance du médicament⁽⁶⁶⁾ ⁽⁶⁷⁾ ⁽⁶⁸⁾ ⁽⁶⁹⁾. Enfin, des expériences réalisées avec des HDL radiomarquées chez l'homme ont montré que les composants protéiques des HDL et les particules HDL étaient recyclés, ce qui se traduit par une excellente biodisponibilité.

Tout ceci souligne le rôle important que jouent les HDL en biologie humaine, et met en évidence les caractéristiques qui en font des nanostructures à émuler pour créer des systèmes de délivrance thérapeutiques efficaces.

6.6.2. Utilisation des HDL naturelles pour la délivrance de principes actifs

Les HDL endogènes ont fait l'objet de nombreuses recherches sur leur utilisation comme vecteurs de délivrance de principes actifs tels que des molécules anticancéreuses, des antigènes peptidiques ou non, des acides nucléiques (micros ARN, ARN interférents, oligonucléotides antisens...)⁽⁷⁰⁾, des marqueurs (fluorescents ou radioactifs) et autres (vitamines, antioxydants)⁽⁷¹⁾.

Les HDL sont phagocytées par les cellules et entrent dans le cytoplasme après interactions avec les récepteurs membranaires des cellules. Elles ne sont pas amenées dans le compartiment lysosomal pour être détruites. Les HDL et l'apoA-I sont ainsi recyclées.

Le contenu des HDL peut-être directement délivré à la cellule après interaction avec les récepteurs ou bien être délivré après endocytose (le contenu des HDL est relargué dans le cytoplasme de la cellule alors que la nanoparticule vide est sécrétée pour faire un autre cycle).

Toutefois, ces résultats prometteurs n'ont pu être concrétisés chez l'homme compte tenu des défis liés à la production de qualité pharmaceutique et à grande échelle de l'apoA-I et des HDL⁽⁷²⁾.

Le savoir-faire, la propriété intellectuelle (interne ou acquise, cf. chapitre 11) et l'expérience du développement pharmaceutique de Cerenis dans le domaine des HDL biomimétiques (apoA-I humaine recombinante, CER-001 et CER-522) représentent des atouts pour créer une plateforme de délivrance ciblée de principes actifs par des biomimétiques de HDL. Ceci pourrait adresser des

(62) Liadaki KN, Liu T, Xu S, Ishida BY, Duchateau PN, Krieger JP, Kane J, Krieger M, Zannis VI. *The Journal of biological chemistry*. 2000; 275:21262–21271.

(63) Mackey RH, Greenland P, Goff DC Jr, Lloyd-Jones D, Sibley CT, Mora S. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 60:508–516.

(64) McMahon KM, Mutharasan RK, Tripathy S, Veliceasa D, Bobeica M, Shumaker DK, Luthi AJ, Helfand BT, Ardehali H, Mirkin CA, Volpert O, Thaxton CS. *Nano letters*. 2011; 11:1208–1214.

(65) Perrault SD, Walkey C, Jennings T, Fischer HC, Chan WC. *Nano letters*. 2009; 9:1909–1915.

(66) McMahon KM, Mutharasan RK, Tripathy S, Veliceasa D, Bobeica M, Shumaker DK, Luthi AJ, Helfand BT, Ardehali H, Mirkin CA, Volpert O, Thaxton CS. *Nano letters*. 2011; 11:1208–1214.

(67) Skajaa T, Zhao Y, van den Heuvel DJ, Gerritsen HC, Cormode DP, Koole R, van Schooneveld MM, Post JA, Fisher EA, Fayad ZA, de Mello Donega C, Meijerink A, Mulder WJ. *Nano letters*. 2010; 10:5131–5138.

(68) Yang M, Jin H, Chen J, Ding L, Ng KK, Lin Q, Lovell JF, Zhang Z, Zheng G. *Small*. 2011; 7:568–573.

(69) Kuwahara H, Nishina K, Yoshida K, Nishina T, Yamamoto M, Saito Y, Piao W, Yoshida M, Mizusawa H, Yokota T. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2011; 19:2213–2221.

(70) Wolfrum C, Shi S, Jayaprakash KN, Jayaraman M, Wang G, Pandey RK, Rajeev KG, Nakayama T, Charrise K, Ndungo EM, Zimmermann T, KAteliensky V, Manoharan M, Stoffel M. *Nat. Biotechnol*. 2007; 25, 10, 1149-1157

(71) Raut S, Dasseux JL, Sabnis NA, Mooberry L, Lacko A. *Ther Deliv*. March 2018

(72) Kuai R, Li D, Chen YE, Moon JJ, Schwendenman A. 2016 *ACS Nano*; 10(3): 3015-3041

domaines d'application aussi variés que ceux liés à la vaccination, aux maladies infectieuses, aux maladies métaboliques et à l'oncologie dont l'immuno-oncologie et la chimiothérapie.

6.6.3. Avantages des biomimétiques de HDL et Cargomer® pour la délivrance ciblée de principes actifs

Pour la délivrance ciblée de principes actifs, Cerenis a développé deux technologies basées sur les HDL naturelles : les biomimétiques de HDL et les Cargomer®.

Cette plateforme très complète offrirait des solutions présentant plusieurs capacités de transport, des tailles variées ainsi que et différents mécanismes de reconnaissance ciblée.

L'expérience et le savoir-faire de Cerenis dans la production des HDL permet d'envisager le développement des Cargomer® et des biomimétiques de HDL afin d'obtenir des médicaments commercialement viables.

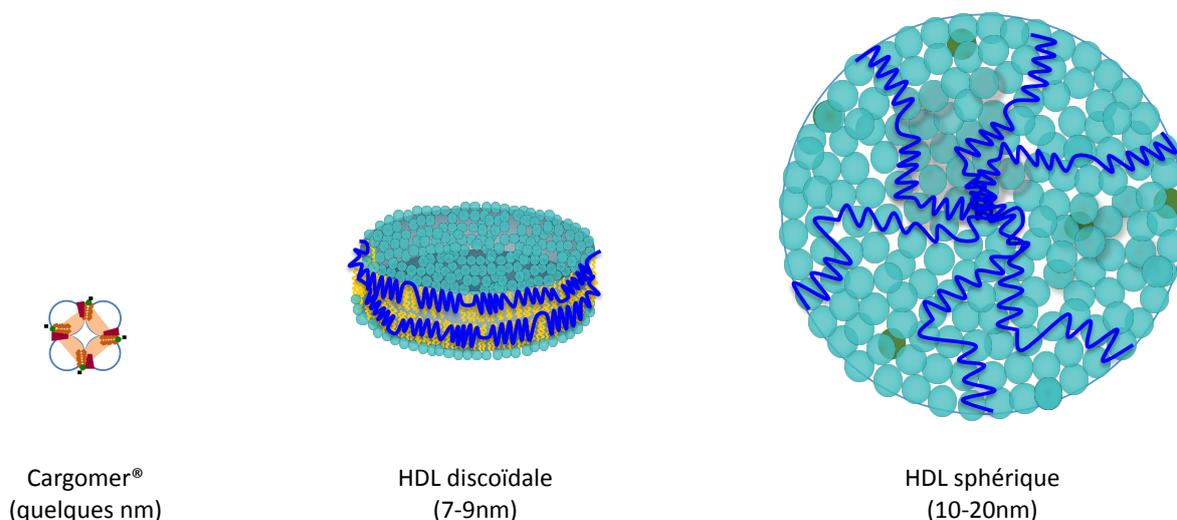


Schéma 17 : Représentation schématique des Cargomer®, HDL discoïdales et HDL sphériques illustrant la taille et la morphologie des différents transporteurs basés sur l'apoA-I et les HDL

6.6.3.1. Les biomimétiques de HDL développés

Les biomimétiques de HDL sont des versions synthétiques des HDL qui émulent les propriétés biologiques de ces dernières. Par construction, ils peuvent transporter tout un ensemble de principes actifs comme le ferait une HDL naturelle. Les biomimétiques de HDL sont des nanoparticules de 7 à 20 nanomètres.

Les biomimétiques de HDL constitués de l'apoA-I sont sans aucun doute les plus ressemblants aux HDL naturelles ce qui leur permet d'être reconnus par les différents récepteurs mais surtout d'offrir le maximum de flexibilité de capacité de charge allant de l'apoA-I pauvre en lipides jusqu'aux HDL sphériques de grande capacité en passant par les HDL discoïdales de capacité intermédiaire.

Les biomimétiques de HDL sont d'autant plus efficaces pour la délivrance ciblée de principes actifs s'ils contiennent les principaux constituants propres aux HDL (l'apoA-I et les phospholipides), qu'ils ont la même charge nette et une morphologie comparable aux HDL naturelles. Leur composition peut être altérée de façon à incorporer les principes actifs mais ne doit pas trop s'éloigner de la composition des HDL naturelles afin de garder leur affinité pour les différents récepteurs. Les

principes actifs peuvent soit être incorporés dans la couche de phospholipides des HDL discoïdales ou sphériques, soit être incorporé dans le cœur de la nanoparticules (HDL sphériques) ^{(73) (74) (75) (76)}.

Ce savoir-faire développé par Cerenis, protégé par une solide propriété intellectuelle (cf. chapitre 11 du présent document), constitue un avantage compétitif et permet à Cerenis de fabriquer des biomimétiques de HDL biocompatibles pour la délivrance ciblée de principes actifs.

6.6.3.2. Cargomer®

Les Cargomer® sont des nanoparticules de quelques nanomètres constitués essentiellement d'apoA-I multimérique.

Les Cargomer® représentent un véhicule idéal furtif, parfaitement biocompatible. Ils s'intègrent dans le métabolisme des HDL naturelles et ne laissent aucune accumulation d'ingrédients une fois le principe actif délivré, contrairement à d'autres préparations.

Leur taille de quelques nanomètres facilite la pénétration et l'accès à une multitude de compartiments biologiques tels que le sang, la lymphe, les tumeurs, etc.

Des expériences précliniques ont validé l'intérêt des Cargomer® en immuno-oncologie (modèle préclinique du mélanome) et ont démontré une excellente présentation des antigènes avec ou sans inhibition des points de contrôle résultant dans l'inhibition de la croissance des tumeurs.

A noter que le savoir-faire développé par Cerenis pour le design et la création des Cargomer® permettrait d'envisager des développements en médecine personnalisée en immuno-oncologie.

Les Cargomer® sont couverts par un ensemble de brevets de composés et d'utilisations déposés par Cerenis, permettant aussi d'obtenir de nouveaux brevets couvrant le Cargomer® contenant un principe actif non breveté (dans le domaine public).

6.6.3.3. Avantages compétitifs de Cerenis :

Propriété industrielle :

Cerenis est la seule société ayant des brevets acceptés sur des lipoprotéines chargées négativement.

Cerenis dispose de brevets acceptés sur des peptides agonistes de l'apoA-I et sur des complexes lipoprotéiques les utilisant (CER-522). Les peptides amphiphiles agonistes de l'apoA-I sont capables de former des mimétiques de HDL discoïdales mais sont limités aux transports de principes actifs capables d'être incorporé dans la couche de phospholipides. La reconnaissance par les récepteurs des HDL n'est pas parfaite ou n'est pas présente compte tenu de leur séquence (faible homologie avec l'apoA-I) et de leur taille de l'ordre d'une vingtaine d'acide aminés alors que l'apoA-I en contient 243. Après fusion avec les HDL endogènes naturelles ils peuvent récupérer de la fonctionnalité⁽⁷⁷⁾.

Cerenis détient les brevets sur les procédés de fabrication des complexes lipoprotéiques.

Cerenis dispose de brevets et de plusieurs demandes de brevets couvrants les biomimétiques de HDL ou les Cargomer® pour la délivrance ciblée de principes actifs. Cela couvre une multitude de domaines et/ou d'indications allant de la délivrance de médicaments anticancéreux, la délivrance

(73) Oda MN, Hargreaves PL, Beckstead JA, Redmond KA, van Antwerpen R, Ryan RO. *Journal of lipid research*. 2006; 47:260–267.

(74) Duivenvoorden R, Tang J, Cormode DP, Mieszawska AJ, Izquierdo-Garcia D, Ozcan C, Otten MJ, Zaidi N, Lobatto ME, van Rijs SM, Priem B, Kuan EL, Martel C, Hewing B, Sager H, Nahrendorf M, Randolph GJ, Stroes ES, Fuster V, Fisher EA, Fayad ZA, Mulder WJ. *Nature communications*. 2014; 5:3065.

(75) Mutharasan RK, Foit L, Thaxton CS. 2016, *J Mater Chem B Mater Biol Med*. 4(2): 188-197

(76) McConathy WJ, Nair MP, Paranjape S, Mooberry L, Lacko AG. *Anti-cancer drugs*. 2008; 19:183–188.

(77) Kuai R, Ohcyl LJ, Bahjat KS, Schwendeman A, Moon JJ. 2017, *Nat Mat.*, 16, 489-496

d'antigènes jusqu'à la délivrance d'acides nucléiques (ARN interférents, micro ARN, oligonucléotides antisens, oligonucléotides, dinucléotides cycliques, etc.).

Production d'apoA-I humaine recombinante :

Le procédé de fabrication aux normes pharmaceutiques est entièrement validé à l'échelle industrielle.

Cerenis est la seule société capable de produire de l'apoA-I humaine recombinante résolvant ainsi l'obstacle qui a pendant des décennies empêché le développement clinique des HDL comme vecteur de délivrance ciblée de principe actif. Plusieurs lots cGMP d'apoA-I (kg) ont été produits avec d'excellents rendements.

L'expression de l'apoA-I, la synthèse et la production de HDL sont brevetés.

La pureté de l'apoA-I est remarquable (absence d'impuretés, absence de fragments d'apoA-I, absence de protéines de l'hôte, absence d'acides nucléiques, absence d'endotoxines).

Après administration de l'apoA-I préparée par Cerenis aucune réponse immunitaire délétère n'a été observée au cours des différentes études cliniques menées par Cerenis avec CER-001. Le profil de tolérance et de sécurité de CER-001 sur de longues durées de traitement représente un avantage unique et par conséquent valorise l'expérience et le savoir-faire de Cerenis.

Cerenis est l'une des rares sociétés ayant acquis une solide expérience clinique des biomimétiques de HDL avec notamment l'étude de phase III TANGO en cours.

Production de biomimétiques de HDL et Cargomer® :

Le procédé de fabrication appartient à Cerenis et peut être facilement adapté pour produire des Cargomer®, des apoA-I pauvres en lipides et des HDL discoïdales ou sphériques.

Le procédé de fabrication de l'apoA-I ou de CER-001 est facilement adaptable pour incorporer différents principes actifs (antigènes, acides nucléiques (siRNA, ASOs) et agents thérapeutiques) dans des Cargomer® ou différents vecteurs à base de HDL. Le procédé de fabrication permet d'obtenir des préparations de populations homogènes.

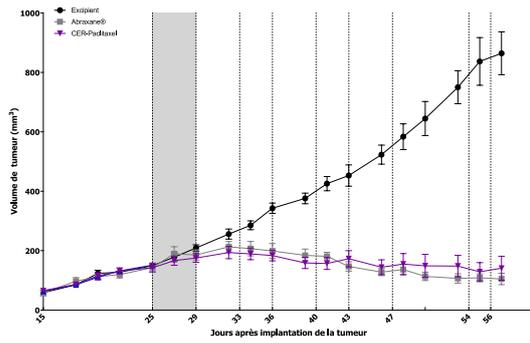
Cerenis dispose d'un dossier réglementaire complet pour la production de l'apoA-I, de particules HDL discoïdale (CER-001) et de peptides agonistes de l'apoA-I dans des nanoparticules discoïdales (CER-522).

Plusieurs méthodologies ont été développées pour la préparation des Cargomer® chargés en antigènes et/ou en acides nucléiques (siRNA et ASOs).

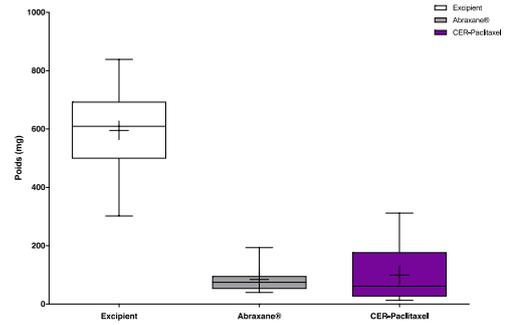
6.6.4. Validation préclinique de l'utilisation de biomimétiques de HDL pour la délivrance ciblée de principes actifs

6.6.4.1. Un biomimétique de HDL pour la délivrance d'un agent de chimiothérapie

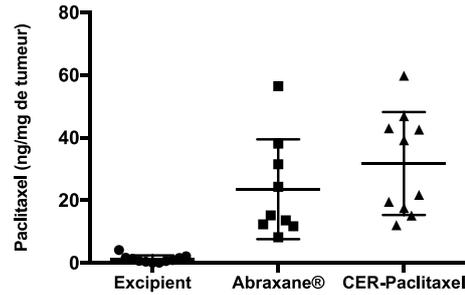
Un biomimétique de HDL pré-bêta discoïdale, chargé avec du paclitaxel, l'agent anticancéreux de référence en clinique pour le traitement de différents cancers comme celui de l'ovaire et celui du sein démontre dans un modèle préclinique une activité antitumorale comparable à l'Abraxane®, médicament commercialisé, une formulation du paclitaxel lié à de l'albumine humaine.



A -- volume des tumeurs au cours du temps pour les différents groupes



B – Poids des tumeurs après traitement dans chaque groupe



C -- Quantité de Paclitaxel dans la tumeur après 24H

Schéma 18 : Après implantation de cellules tumorales (modèle de xéno greffe de cellules tumorales humaines de cancer du sein), un traitement par un Biomimétique de HDL chargé avec du Paclitaxel ou par Abraxane® tous les jours pendant cinq jours puis deux fois par semaine se traduit par : schémas A et B, l'inhibition de la croissance tumorale en comparaison avec un groupe placebo et schéma C une concentration de paclitaxel au sein de la tumeur.

6.6.4.2. Utilisation des Cargomer® pour la délivrance d'antigènes pour l'immunothérapie

De par leur taille et leur nature, les Cargomer® permettent d'exploiter au maximum toutes les propriétés de l'apoA-I et des HDL pour la délivrance ciblée de principes actifs.

Les Cargomer® ont été testés en préclinique dans un modèle d'immunothérapie en comparaison aux produits actuellement disponibles. Les résultats de cette étude préclinique sont jugés très encourageants. La principale démonstration est que la vaccination a induit une réponse immunitaire se traduisant par l'inhibition de la croissance de la tumeur et ce, même en l'absence d'inhibition des points de contrôle par des anticorps anti-PD1 et anti-CTLA4.

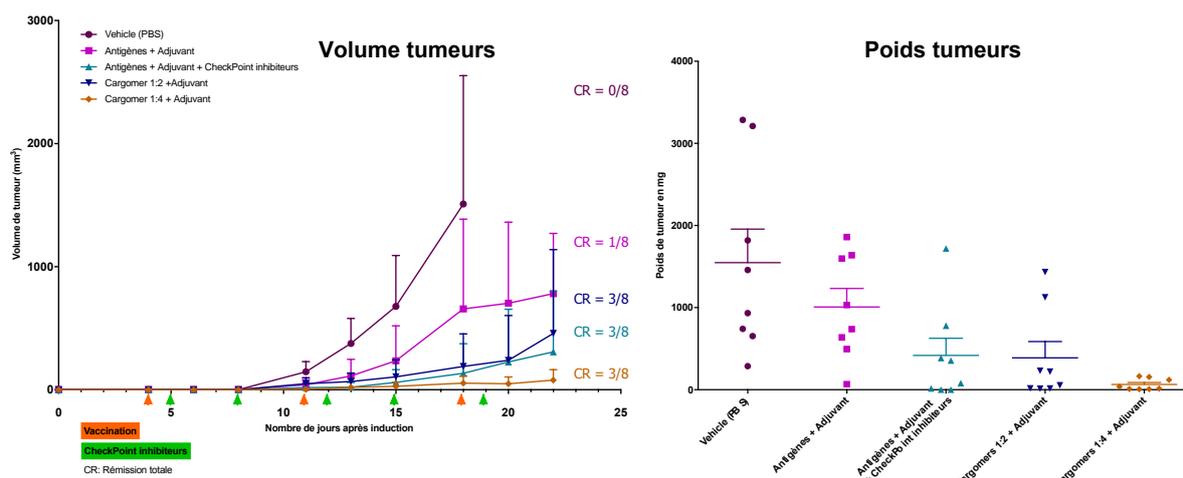


Schéma 19 : Après implantation de cellules tumorales de mélanome dans un modèle préclinique, la vaccination par des Cargomer® portant des antigènes spécifiques de la tumeur induit une réponse immunitaire qui se traduit par une inhibition de la croissance de la tumeur.

6.6.5. Validation clinique de l'utilisation des biomimétiques de HDL pour visualiser des tumeurs chez des patients cancéreux : l'étude TARGET

TARGET est la première étude clinique évaluant le potentiel de CER-001 pour visualiser des tumeurs chez des patients cancéreux et valider l'utilisation de nanoparticules HDL utilisées pour la délivrance de médicaments ciblant spécifiquement les cellules tumorales.

Commencée en décembre 2017, TARGET est une étude observationnelle monocentrique dirigée par les Drs. Erik Stroes et Hanneke Van Laarhoven de l'Amsterdam Medical Center qui inclut des patients adultes dont le diagnostic pathologique de carcinome primitif de l'œsophage a été avéré in situ. Les patients sont tous au stade T2, selon la classification TNM⁽⁷⁸⁾. L'objectif primaire de l'étude clinique TARGET est d'évaluer les concentrations de CER-001 marqué au zirconium 89 (89Zr) dans les tissus tumoraux. L'objectif secondaire de l'étude TARGET est d'évaluer la biodistribution de CER-001 marqué au 89Zr, ainsi que la corrélation entre le biomimétique de HDL et la microcirculation tumorale, évaluées par IRM. L'étude évaluera également la relation entre les marqueurs histologiques issus de la biopsie tumorale ainsi que le signal TEP-89Zr et les paramètres IRM.

Au total, 8 patients seront inclus dans l'étude et les premiers résultats sont attendus à la fin du deuxième trimestre 2018.

Si plusieurs études précliniques ont déjà validé le concept de délivrance ciblée de principes actifs par les biomimétiques de HDL, TARGET validerait ce concept chez les patients et validerait l'intérêt de la plateforme de délivrance ciblée développée par Cerenis.

Cette étude pourrait apporter la preuve de concept de la sélectivité tumorale permise par le ciblage des cellules cancéreuses par les biomimétiques de HDL et servir de référence pour le développement d'autres produits basés sur la délivrance ciblée de médicaments par les Cargomer® et les biomimétiques de HDL.

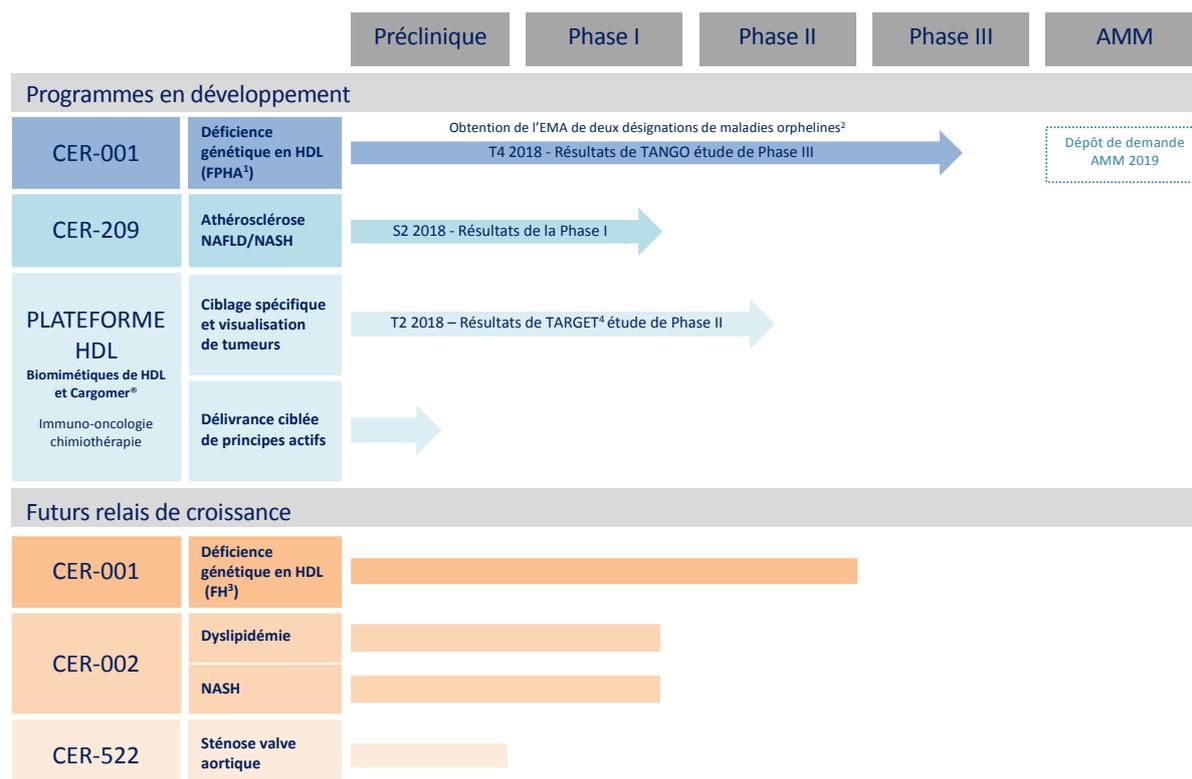
(78) Classification TNM : Classification internationale qui permet de rendre compte du stade d'avancement d'un cancer. La lettre T est l'initiale de tumeur et correspond à la taille de la tumeur ; la lettre N est l'initiale de « node » qui signifie ganglion en anglais et indique si des ganglions lymphatiques ont été ou non envahis ; la lettre M est l'initiale de métastase et signale la présence ou l'absence de métastases.

6.7. Un riche portefeuille de thérapies innovantes

Cerenis a développé un riche portefeuille de produits innovants, avec différents mécanismes d'action et basés sur les HDL et 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).

De plus, Cerenis est en train de développer une plateforme de délivrance ciblée de principes actifs basée sur les Cargomer® et les biomimétiques de HDL.



(1) Hypo Alphasipoprotéinémie Familiale Primaire

(2) Déficience en apoA-I et ABCA1

(3) Hypercholestérolémie familiale (FH) due à une déficience génétique du récepteur LDL

(4) TARGET est une étude observationnelle monocentrique dirigée par les Drs Erik Stroes et Hanneke Van Laarhoven de l'Amsterdam Medical Center qui inclut des patients adultes dont le diagnostic pathologique de carcinome primitif de l'œsophage a été avéré *in situ*.

- CER-001 :
 - Hypercholestérolémie familiale :

Une autre étude de phase II (MODE) a validé l'intérêt de CER-001, cette fois à l'autre extrémité du spectre des mécanismes de régulation du cholestérol, à savoir, pour l'hypercholestérolémie familiale (HF), une maladie orpheline héréditaire caractérisée par un taux de cholestérol LDL nettement élevé due à une déficience en récepteur des LDL. L'hypercholestérolémie familiale est due à un défaut génétique des récepteurs de LDL entraînant l'accumulation de cholestérol dans les tissus, des maladies cardiovasculaires prématurées ainsi qu'un risque cardiovasculaire très élevé. Cette étude a atteint son

objectif primaire, démontrant une réduction statistiquement significative de l'athérosclérose de l'artère carotide après 6 mois de traitement bihebdomadaire.

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

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

L'absence ou le dysfonctionnement majeur 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 cholestérol 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 affectées. L'hypercholestérolémie familiale est caractérisée par la survenue prématurée de maladies cardiaques.

La prise en charge actuelle inclut le contrôle de l'alimentation et une pharmacothérapie agressive, principalement avec des statines, des inhibiteurs de MTP (inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides) ou des anticorps inhibiteurs de PCSK9 (anticorps contre la proprotéine convertase subtilisine/kexine-9). Les patients qui présentent des niveaux très élevés de cholestérol LDL en dépit des traitements 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 sur des coupes sériées par IRM 3T. 23 sujets ont été inclus dans l'étude.

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

Une présentation scientifique de ces résultats a été faite dans la section " Etudes cliniques récentes" (Late Breaking Clinical Trials) au congrès de la Société Européenne d'Athérosclérose (EAS) à Barcelone, en juin 2014. L'ensemble des résultats fait l'objet d'une publication acceptée par l'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 »).⁽⁷⁹⁾

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.

6.7.2. CER-209

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

6.7.2.1. Contexte

La découverte dans le foie de la F1-ATPase et du récepteur P2Y13 (P2Y13r) qui régulent l'élimination par le foie du cholestérol HDL a amélioré la compréhension du métabolisme des HDL et ouvre de nouvelles voies pour développer des approches thérapeutiques⁽⁸⁰⁾. 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®).

6.7.2.2. 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 HDL hépatiques. Le cholestérol retiré de la circulation sanguine serait ensuite mieux éliminé de

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

(80) 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.

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 ».

6.7.2.3. 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 jusqu'à 800 mg/kg/jour. Ce résultat est cohérent avec un indice thérapeutique favorable, étant donné que les effets pharmacologiques ont été observés à des doses très faibles (inférieures à 1 mg/kg/jour).

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

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

6.7.2.4. 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).

6.7.2.4.1. Athérosclérose

Les propriétés anti-athérosclérotiques du CER-209 ont été démontrées dans un modèle préclinique de l'athérosclérose⁽⁸¹⁾.

L'activité agoniste de CER-209 sur le récepteur P2Y13 du foie favorise l'élimination des HDL matures chargées en cholestérol et s'accompagne en compensation de la synthèse et de l'augmentation du nombre de petites particules HDL en circulation. La reconnaissance accrue des HDL matures par le foie provoque une augmentation de la sécrétion d'acides biliaires, de cholestérol et de phospholipides par la vésicule biliaire, entraînant une augmentation de l'élimination du cholestérol dans les selles, et se traduit en fin de compte par la régression de l'athérosclérose. La validation de ce principe a été renforcée par la démonstration *in vivo* de la spécificité du CER-209 pour la voie P2Y13r en utilisant un modèle préclinique validé de l'athérosclérose (Schéma 20)⁽⁸²⁾.

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

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

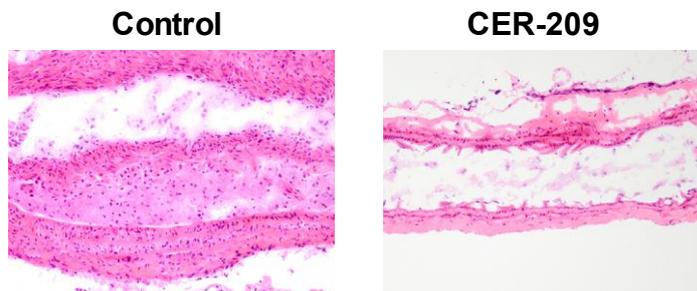
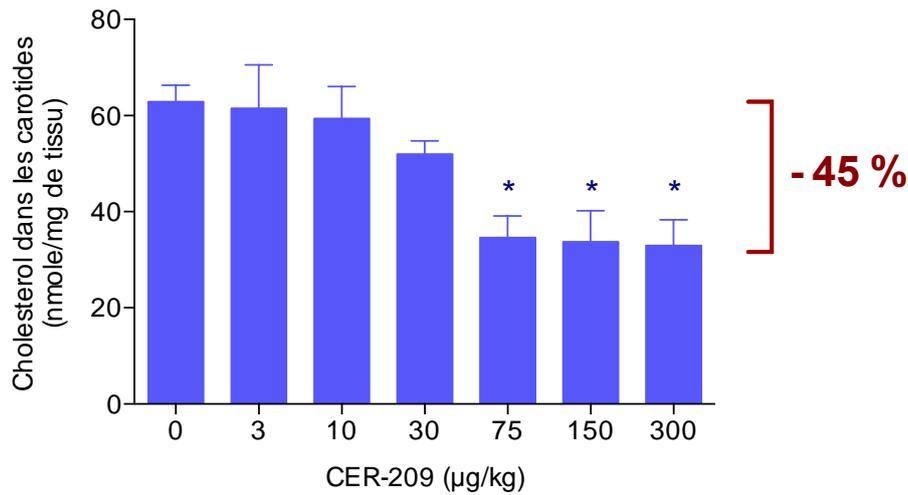


Schéma 20 – Régression de la plaque par le CER-209 dans modèle préclinique validé

6.7.2.4.2. NAFLD/NASH

Cerenis a démontré que CER-209 réduit la stéatose hépatique, identifiant ainsi un nouveau mécanisme d'action pour le traitement des hépatites grasses non alcooliques (NAFLD, Non-alcoholic fatty liver disease) et des stéatoses hépatiques non alcooliques⁽⁸³⁾ (NASH, Non Alcoholic Steato Hepatitis).

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. Le NAFLD est la maladie hépatique chronique la plus répandue, affectant 20 à 40 %⁽⁸⁴⁾ de la population mondiale. Elle se présente sous forme d'infiltrations grasses dans le foie, indépendantes de la consommation d'alcool. Environ un tiers des patients atteints de NAFLD vont progresser vers la NASH, et 15 % des patients évolueront vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire. Il faut noter que les patients atteints de NAFLD présentent un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires (CVD) et de mortalité cardiovasculaire. Les patients atteints de NAFLD risquent plus de souffrir de maladies cardiovasculaires plutôt que de complications liées au foie. Cependant, on ne sait toujours pas si les NAFLD sont associées aux CVD en raison de la coexistence de multiples facteurs de risque de CVD ou si les NAFLD confèrent indépendamment un risque plus élevé de CVD, agissant comme un stimulus pro-athérogène. En fait, la plupart des patients atteints de NAFLD sont obèses ou en surpoids, et beaucoup d'entre eux souffrent d'hypertension artérielle, de diabète et de dyslipidémie athérogénique, les caractéristiques cliniques du syndrome métabolique. Par

(83) 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.

(84) 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.

conséquent le NAFLD est généralement considéré comme une expression hépatique du syndrome métabolique.

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.

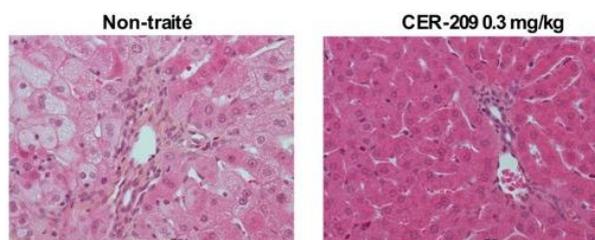
La dyslipidémie (excès de lipides) est fréquemment observée chez les patients atteints d'une stéatose hépatite non alcoolique, et le traitement de cette dyslipidémie joue un rôle essentiel dans la prise en charge globale de ces patients. Les statines sont des agents hypolipémiants efficaces et réduisent 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 la NASH chez des patients où la pathologie du foie est déjà présente. L'utilité des statines pour le traitement de la NASH est encore un sujet de débat, en attente d'essais cliniques randomisés de taille et de durée suffisantes.

Au lieu de tenter d'inhiber la voie métabolique des LDL, une approche alternative et peut-être plus fructueuse de la 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 l'excrétion fécale des acides biliaires et du cholestérol et par conséquence du 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 la NASH observés chez les patients tout en diminuant le risque cardiovasculaire associé.

Validation de principe pour la NASH

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

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



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 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 de la NASH. Enfin, le double effet positif de CER-209 observé dans la pathologie hépatique et dans l'athérosclérose présente un avantage majeur, puisque la grande majorité des patients souffrant de NASH/NAFLD présentent aussi des symptômes liés à l'athérosclérose et un risque cardiovasculaire accru (mortalité cardiovasculaire accrue).

Plan de développement du CER-209

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

L'ensemble des données précliniques obtenues avec le CER-209 a permis l'obtention en décembre 2016 d'une autorisation d'essai clinique de phase I (IND, Investigational New Drug) sur des volontaires sains dans le cadre de la recherche clinique sur les NAFLD et la NASH.

La première partie de la phase I s'est déroulée en 2017. Cette étude menée aux Etats-Unis avait pour objectif d'évaluer l'innocuité, la tolérance ainsi que le profil pharmacocinétique de CER-209 lors de la prise par voie orale d'une dose unique. Des doses croissantes de 1, 3, 10 et 30 mg ont été testées sur 24 sujets, traités en 4 cohortes de 6 patients. Dans chaque cohorte, 4 sujets ont été traités avec le candidat-médicament de l'étude tandis que les 2 autres ont reçu le placebo.

Les résultats positifs de l'étude de tolérance après la prise de doses croissantes en administration unique et l'ensemble des données précliniques à ce jour permettent de procéder à la prochaine étape du développement clinique de phase I de CER-209.

Le profil pharmacocinétique obtenu après la première étape de l'étude de phase I est cohérent avec une prise unique quotidienne par voie orale constituant un atout pour le développement clinique et pour l'adoption du traitement par les patients.

La deuxième étape de l'étude de phase I vise l'étude de la tolérance et de la sécurité après la prise de doses croissantes en prise quotidienne pendant 28 jours. Cette étude comporte également l'étude de la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de CER-209. Les résultats sont attendus au cours du second semestre 2018.

En l'absence de solutions de traitement des NAFLD et de la NASH, CER-209 pourrait jouer un rôle majeur dans le traitement de la stéatose hépatique et de l'athérosclérose. L'avantage majeur de CER-209 dans le traitement des NAFLD et de la NASH réside dans sa capacité à favoriser la reconnaissance des HDL et l'élimination des lipides par le foie, via l'activation des voies naturelles métaboliques par l'intermédiaire du récepteur P2Y13.

Paysage concurrentiel dans les domaines du NAFLD et de la NASH

D'autres cibles thérapeutiques font l'objet d'études cliniques en cours et ce marché est actuellement très concurrentiel.

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

Le ciblage du récepteur farnésioïde X (FXR), un membre de la famille des récepteurs nucléaires qui régule un large éventail de gènes cibles impliqués dans la synthèse et le transport des acides biliaires, le métabolisme des lipides et l'homéostasie du glucose, semble être une stratégie prometteuse. L'acide obéticholique développé par Intercept est en cours d'essais cliniques de

phase III pour la NASH ⁽⁸⁵⁾ (REGENERATE). Cependant une étude réalisée au Japon par Intercept n'a pas atteint l'objectif principal ⁽⁸⁶⁾, ce qui questionne l'intérêt de cette approche.

Un agoniste double des PPAR, le GFT505 (développé par Genfit) a également ciblé la pathologie NASH par ses nombreux effets sur le syndrome métabolique. Ce composé est actuellement en essais cliniques de phase III pour la NASH. Cependant, l'étude de phase II GOLDEN n'a pas atteint l'objectif clinique primaire. Une réponse clinique positive dans des sous-groupes de l'étude a été jugée intéressante, ce qui a justifié le démarrage de RESOLVE-IT, une étude de phase III ⁽⁸⁷⁾ ⁽⁸⁸⁾.

Parmi tous les produits en développement, deux ont retenu l'attention, MGL-3196 (un agoniste sélectif du récepteur bêta de l'hormone thyroïdienne) de Madrigal Pharmaceuticals ⁽⁸⁹⁾ et GS-0976 (un inhibiteur de l'acétyl-CoA carboxylase) de Gilead ⁽⁹⁰⁾, tous deux ayant démontré une diminution des lipides hépatiques par spectroscopie (MRI-PDFF) après trois mois de traitement. La spectroscopie MRI-PDFF est une méthode non-invasive qui devient ainsi une méthode de choix pour identifier rapidement l'intérêt d'un candidat-médicament en développement clinique pour le traitement des NAFLD/NASH.

6.7.3. 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.

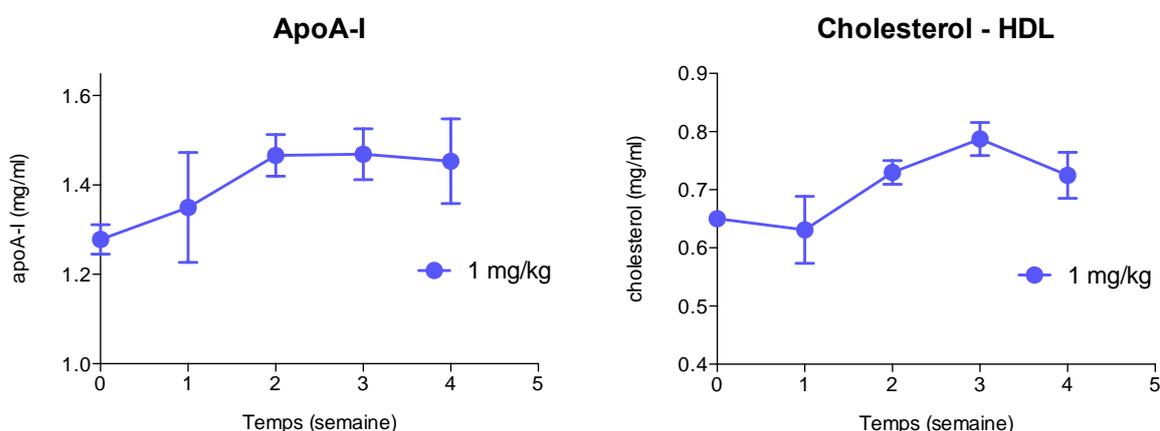


Schéma 21 – Augmentation des taux de cholestérol HDL et d'apoA-I avec le CER-002 dans un modèle préclinique

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 21).

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

(85) www.nash-study.com

(86) <http://ir.interceptpharma.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=938853>

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

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

(89) <https://globenewswire.com/news-release/2017/12/06/1233905/0/en/Madrigal-s-MGL-3196-Achieves-Primary-Endpoint-in-Patients-with-Biopsy-proven-Non-alcoholic-Steatohepatitis-NASH-in-Phase-2-Clinical-Trial.html>

(90) <https://www.businesswire.com/news/home/20170421005026/en/Gilead-Presents-Proof-of-Concept-Data-GS-0976-Nonalcoholic-Steatohepatitis>

le profil lipidique de sujets présentant un syndrome métabolique, justifiant des études plus approfondies pour le syndrome métabolique et II NASH (Schéma 22).

Effet de CER-002 après 28 jours de traitement

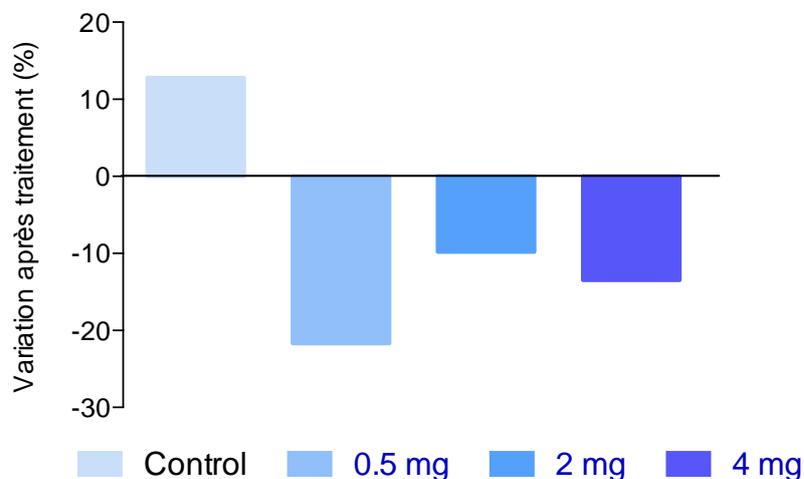


Schéma 22 : Changements des γ GT chez les sujets atteints du syndrome métabolique

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. 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 23).

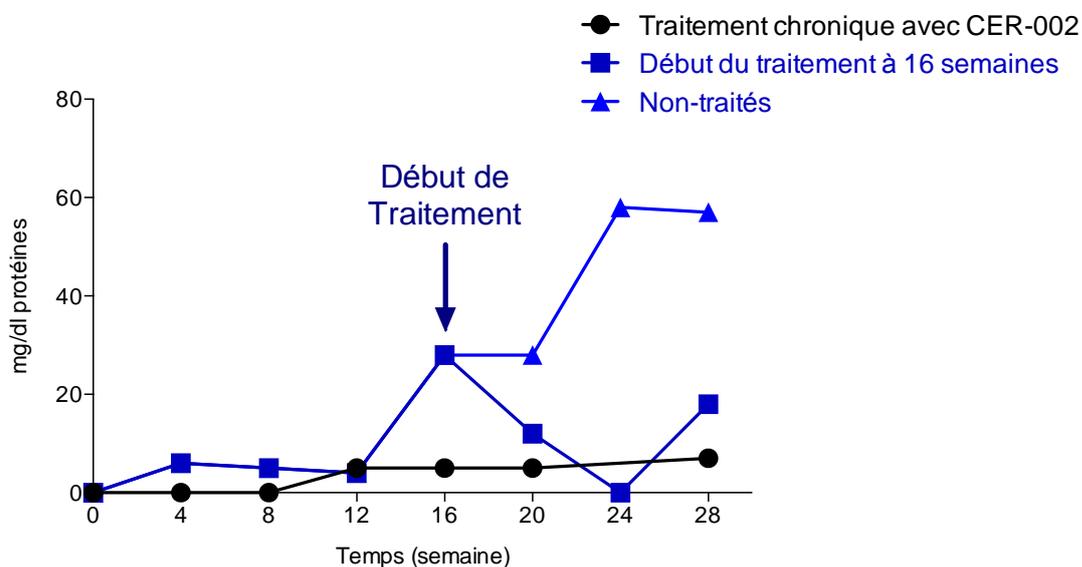


Schéma 23 : Prévention ou inversion des manifestations rénales du lupus érythémateux disséminé par le CER-002

6.7.4. 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 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.

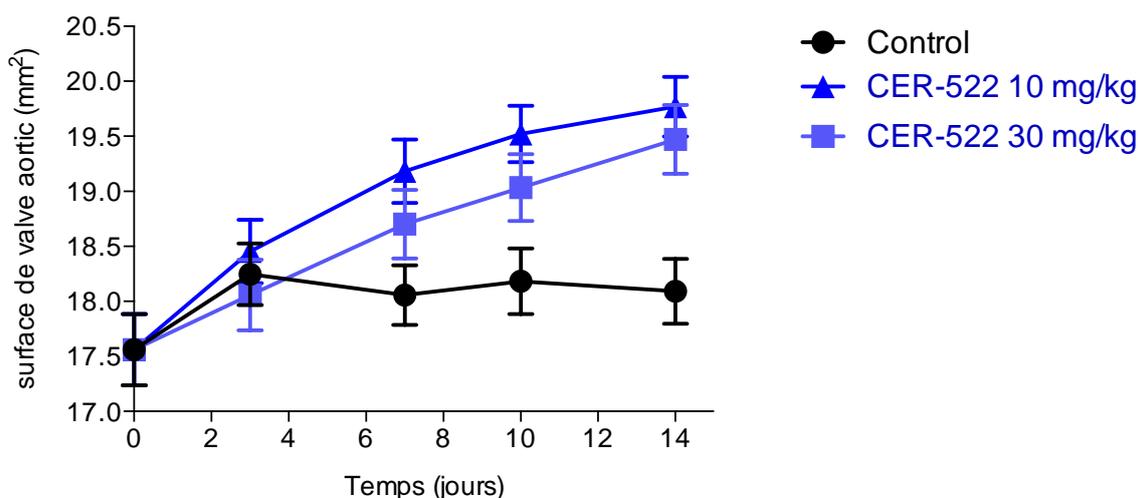


Schéma 24 – CER-522 diminue la sténose valvulaire aortique comme le démontre l'augmentation de la surface de la valve dans un modèle préclinique

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, un complexe mimétique des HDL, fait partie d'une famille de complexes brevetés par Cerenis qui pourraient être intégrés à la plateforme de délivrance de principes actifs.

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

6.8. Fabrication

6.8.1. Fabrication du CER-001 : l'aboutissement dans la création de mimétiques de nanoparticules HDL pré-bêta

Cerenis a surmonté des défis historiques importants dans la fabrication d'une particule HDL pré-bêta 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 humaine ultra pure**, **l'optimisation de la composition des phospholipides** dans la particule, et l'assemblage pour créer une **population homogène de particules discoïdales stables**.

6.8.2. Cerenis a développé un procédé de fabrication à l'échelle commerciale de l'apoA-I recombinante humaine ultra pure

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

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

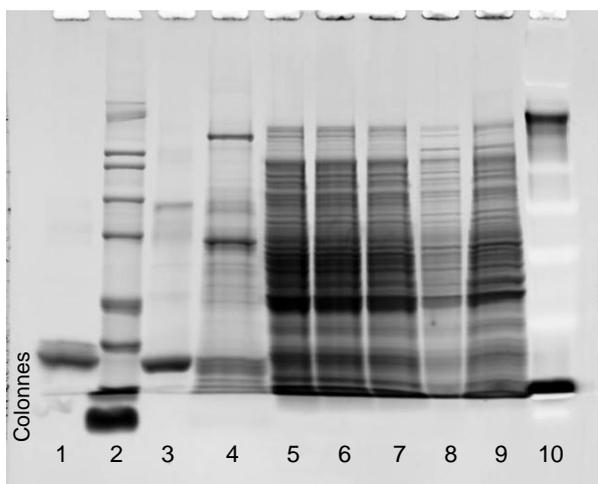
Dans le processus de fabrication de la Société, l'apoA-I est exprimée sous la forme de pro-apoA-I, un précurseur naturel permettant la sécrétion de la protéine apoA-I mature dans le milieu de culture, ce qui facilite le recueil de la protéine et engendre moins d'étapes de purification par la suite. Ces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

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

Lors de leur culture, les cellules se multiplient et secrètent de l'apoA-I humaine qui se retrouve dans le milieu de culture (surnageant). Au cours du temps, ce milieu s'enrichit en apoA-I humaine recombinante, sans qu'il soit nécessaire de casser les cellules pour en extraire l'apoA-I, ce qui permet d'éviter la contamination de l'apoA-I par les protéines propres à la cellule. Cette avancée déterminante 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 litres à 1 000 litres appropriée à la réalisation des études cliniques. Les données obtenues indiquent qu'une culture à une échelle commerciale, entre 5 000 et 30 000 litres, est possible.

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

Système d'Expression Historique : E. Coli[®]



Nouveau Système d'Expression[®]

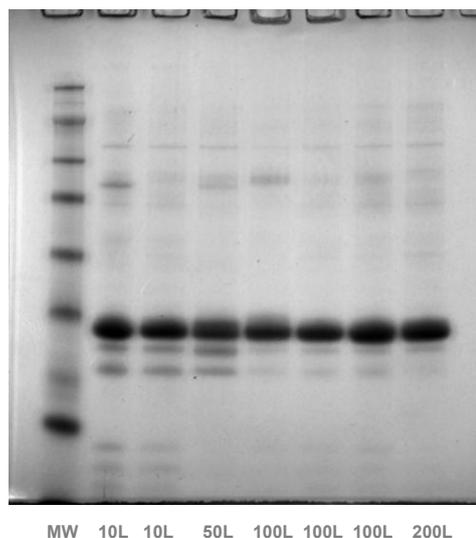


Schéma 25 – Système d'expression exclusif de Cerenis surmonte les problèmes traditionnels de production de l'apoA-I et permet la production commercialement viable d'apoA-I hautement purifiée

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

La figure de gauche démontre le haut niveau d'hétérogénéité des protéines obtenues à partir du système d'expression traditionnel dans E. coli. À titre de comparaison, la première et la troisième colonne du gel montrent une bande unique (ligne horizontale noire) d'apoA-I humaine de référence, de chaque côté de la colonne de référence de la taille (colonne 2).

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

6.8.3. 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-bêta 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 aux particules d'être dégradées et éliminées trop rapidement 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 ⁽⁹¹⁾.

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 ⁽⁹²⁾.

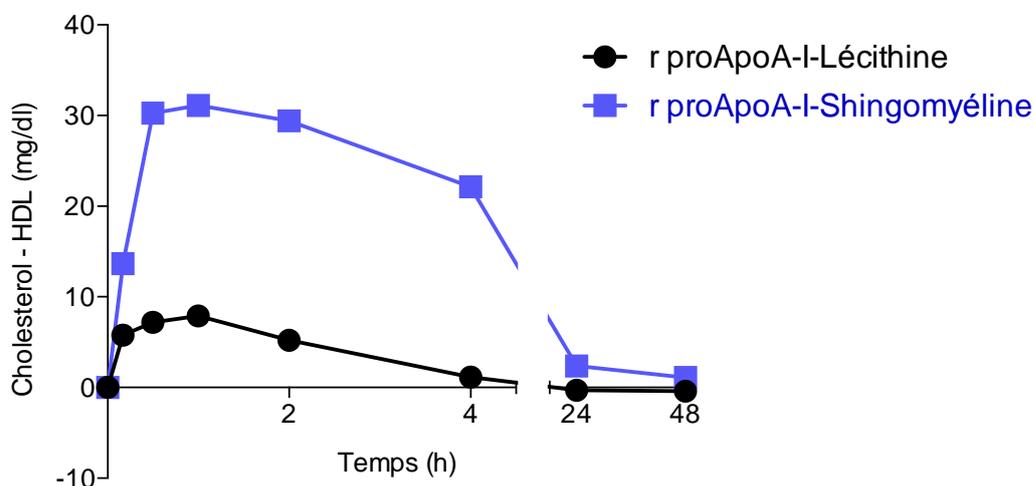


Schéma 26 : La composition en phospholipides est critique pour augmenter la puissance. Ce graphique montre une meilleure mobilisation de cholestérol avec les complexes d'apoA-I à base de sphingomyéline (SM) en comparaison avec l'apoA-I à base de lécithine (POPC). ⁽⁹³⁾

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

En conséquence, la composition en phospholipides neutres et en phospholipides chargés négativement sélectionnés par Cerenis confère à CER-001 une structure et une efficacité qui émulent au mieux les HDL naturelles que les précédents mimétiques et celui en cours de développement (schéma 26).

Produit	Protéine	Phospholipides (PL)			Ratio PL/Protéine (weight/weight)	Charge nette du phospholipide
CER-001	apoA-I humaine recombinante		Sphingomyeline (Sph)	Dipalmytoyl Phosphatidylglycerol (DPPG)	≈1/3 (apoA-I weight/PL weight)	Négative
CSL-112 (1)	apoA-I purifiée à partir de plasma human	1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC)			55 molar ratio (about 1/1 weight/weight)	Neutre

(1) <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301981> Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2013;33:2202-2211

http://atvb.ahajournals.org/content/atvbaha/suppl/2013/07/18/ATVBAHA.113.301981.DC1/ATV201944_Supplemental_Material1.pdf

(91) *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 7716-7741; doi:10.3390/ijms14047716

(92) *Methods for the synthesis of sphingomyelins and dihydrosphingomyelins, patent applications US 2014/0316154*

(93) *Extrait de la demande de brevet : Methods of treating dyslipidemic disorders. JL Dasseux et al. US2004/0067873*

6.8.4. 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-bêta), qui sont structurées pour avoir une conformation spatiale spécifique.

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

L'élégant procédé de fabrication développé par Cerenis pour l'assemblage des disques fait l'objet d'un brevet ⁽⁹⁴⁾. 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 27). 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 composé dans le domaine couvrant la définition de lipoprotéines chargées négativement comprenant toutes les formes d'apolipoprotéines associées à des phospholipides.

(94) Brevet US n° 9,187,551.

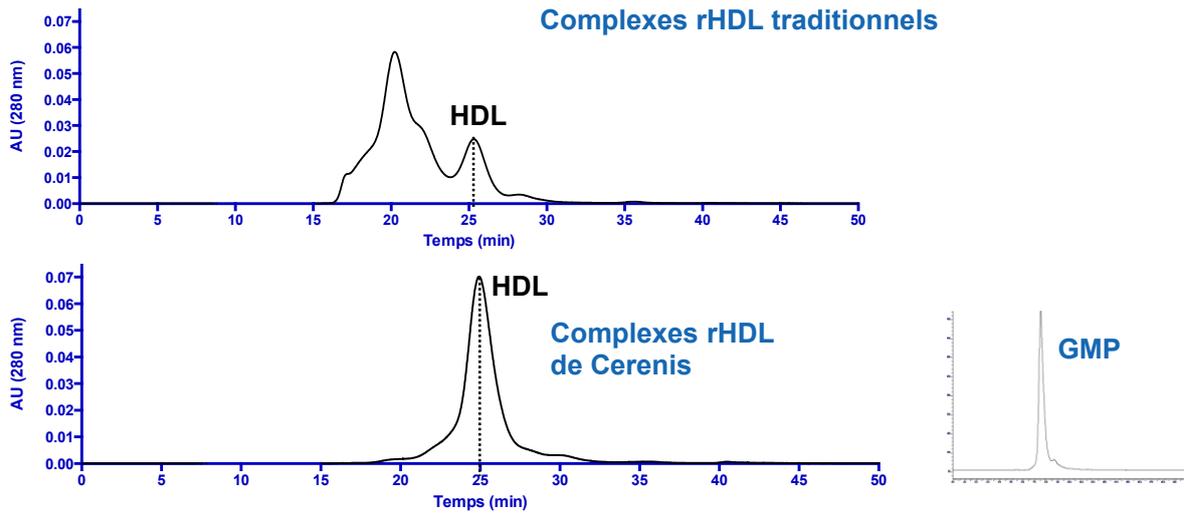


Schéma 27 – CER-001 : Un médicament homogène

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 ultra purs obtenus par le procédé de fabrication de Cerenis.

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

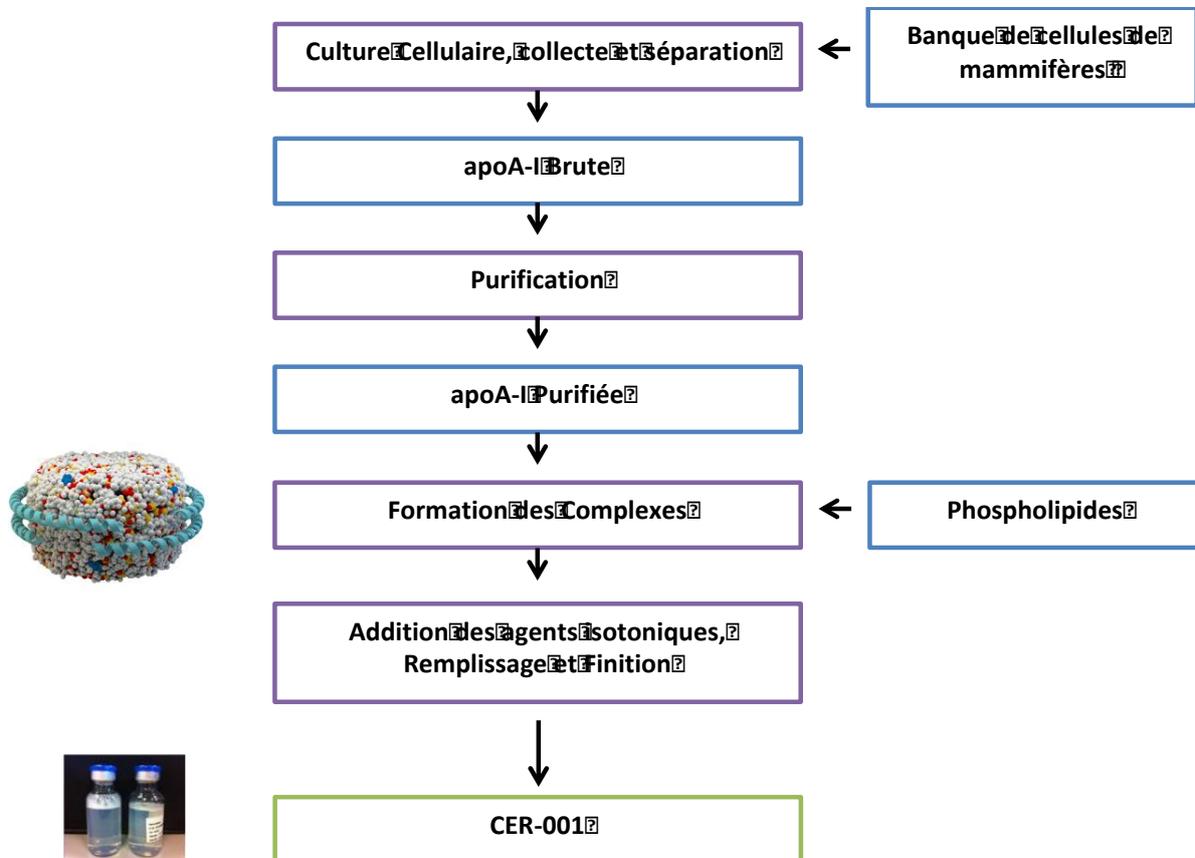


Schéma 28 – Procédé de production du CER-001

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 en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Le processus de production de la Société lui a permis de soutenir pleinement le plus large 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.

6.9. Paysage concurrentiel

6.9.1. 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 montré ⁽⁹⁵⁾ que CER-001 se comporte comme les particules HDL pré-bêta 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 III.

6.9.1.1. Autres HDL obtenues par bio-ingénierie comparées à CER-001

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

(95) Etude SAMBA.

6.9.1.1.1. CSL-111 et CSL-112

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

CSL-112 n'est pas protégé par un brevet de composé.

La dernière étude IVUS de CSL-111 publiée⁽⁹⁶⁾ a donné des résultats mitigés, et montré des problèmes de troubles hépatiques à la plus forte dose (80mg/kg) ce qui a conduit à exclure cette forte dose de l'essai clinique. A la suite de cette étude, CSL a redéveloppé son processus de fabrication pour diminuer la présence de détergents dans CSL-111 (cholate), devenant CSL-112⁽⁹⁷⁾ Par ailleurs, il semble, au vu des données publiques, que CSL-112 soit 6 à 10 fois moins puissant que CER-001 et que la cinétique ne soit pas satisfaisante. L'utilisation d'apoA-I purifiée à partir de plasma humain induit un risque potentiel des risques de réaction immunitaire contre des isoformes d'apoA-I et un risque potentiel de contamination via des virus et/ou prions issus de donneurs contaminés.

L'étude de phase IIb⁽⁹⁸⁾ AEGIS-I destinée à déterminer la sécurité, la tolérabilité et la pharmacocinétique de CSL-112 sur 1 258 patients ayant subi un récent infarctus du myocarde aigu, a montré que 4 administrations de CSL-112, aux doses de 2 et 6 grammes, étaient bien tolérées et n'entraînaient pas d'altération significative de la fonction hépatique ou rénale ni d'autres problèmes de sécurité. Même s'il est à noter que étude de phase II n'a pas été conçue avec la puissance statistique nécessaire pour évaluer l'efficacité du produit (réduction d'évènements cardiovasculaires majeurs), aucune tendance d'efficacité n'a pu être observée.

Dans l'étude « Dallas Heart Study », l'élévation de la capacité du plasma à promouvoir l'efflux du cholestérol cellulaire, un marqueur du transport retour du cholestérol, était associée avec 67% de risque d'évènement cardiovasculaires majeurs par rapport à une faible capacité d'efflux du cholestérol cellulaire et cela de façon indépendante de la concentration en cholestérol HDL. Selon CSL, bien que différents produits aient augmenté le cholestérol HDL lors d'études cliniques, ceux-ci n'ont eu que peu d'effet sur l'efflux du cholestérol cellulaire, ce qui pourrait expliquer que ces produits n'ont pas permis de réduire les événements cardiovasculaires (« Major Adverse Cardiovascular Events », MACEs). En revanche, après traitement au CSL-112 (4 administrations de 6g de CSL-112, une par semaine) la capacité du plasma à promouvoir l'efflux du cholestérol cellulaire est multipliée par trois par augmentation de la concentration en apoA-I pauvre en lipides induite par la fusion de CSL-112 avec les HDL endogènes

Il est à noter que ERASE, l'étude utilisant la méthodologie IVUS n'a pas montré l'efficacité du HDL mimétique développé par CSL sur le volume de la plaque et le pourcentage du volume d'athérome.

Malgré ce résultat négatif, CSL a annoncé en 2017 le lancement d'AEGIS-II (ApoA-I Event reducing in Ischemic Syndromes II), une étude de phase III pour évaluer si CSL-112 diminue les événements cardiovasculaires des patients dans les 90 jours post-SCA^{(99) (100)}.

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

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

(98) AEGIS Phase 2b Study of CSL112 in Subjects With Acute Myocardial Infarction, ClinicalTrials.com, September 2014

(99) <http://www.csl.com.au/docs/645/950/RD%20Investor%20Briefing%202016.0.pdf>

(100) <http://markets.businessinsider.com/news/stocks/csl-behring-advances-to-phase-3-cardiovascular-outcomes-trial-for-csl112-its-novel-apolipoprotein-a-i-human-infusion-therapy-1002240360>

6.9.1.1.2. CER-001

La particule de CER-001, en revanche, 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 et une stabilité des particules significativement plus élevées. Enfin, les données de la phase I démontrent que la mobilisation de cholestérol dans la fraction HDL est 10 fois supérieure à celle observée avec les mimétiques d'HDL de la génération précédente, mais sans signe d'augmentation de la toxicité hépatique (en phase I jusqu'à 45 mg/kg, dans l'étude CHI SQUARE de phase II sur 507 patients, et dans les deux études SAMBA et MODE de traitement chronique sur 6 mois). Cela indique que si une population homogène de particules similaires à des HDL pré-bêta 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.

6.9.1.1.3. Divers

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⁽¹⁰¹⁾ développe une nouvelle technologie HDL consistant en l'administration de perfusions hebdomadaires de particules de HDL autologues délipidées⁽¹⁰²⁾ (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.

6.9.1.2. 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 importantes que la valeur supérieure de la normale, versus 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 IIb⁽¹⁰³⁾, 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⁽¹⁰⁴⁾. 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)⁽¹⁰⁵⁾.

(101) <http://hdltherapeutic.com/home/>

(102) 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

(103) 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.

(104) 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

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

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.

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)⁽¹⁰⁶⁾. BETonMACE une étude de phase III est en cours⁽¹⁰⁷⁾.

6.9.2. Traitements hypolipidémiants

Plusieurs composés utilisant de nouveaux modes d'action ont été approuvés (tels que Repatha® ou Praluent®) et l'injection de Repatha® ou de Praluent® est indiquée chez des patients qui nécessitent une réduction supplémentaire du cholestérol LDL et prescrite en complément d'un régime alimentaire et de mise sous statines à la dose maximale tolérée. Ce sont des patients adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote ou homozygote) ou de maladies cardiovasculaires athéroscléreuses (tels qu'attaque cardiaque ou accident vasculaire cérébral). Ces produits sont également en cours de développement pour d'autres indications. 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 hypolipidémiants 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 hypolipidémiants – 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 hypolipidémiants 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 (Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine 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

(106) 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)

(107) <https://www.resverlogix.com/programs/rvx-208-clinical-development/#.VuTeHhj-CY4>

prévenir sa dégradation ; un plus grand nombre de récepteurs de LDL permettrait ainsi une plus grande diminution des taux plasmatiques de cholestérol LDL.

Les inhibiteurs de la PCSK9, tels que Repatha® (Amgen) et Praluent® (Regeneron/Sanofi) sont une nouvelle classe d'anticorps qui ont démontré leur capacité à réduire de façon importante le cholestérol LDL, jusqu'à 60% si combinés avec des statines. Les inhibiteurs de la PCSK9 sont des anticorps monoclonaux, un médicament biologique. Ils inactivent la Protéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9 (PCSK9).

Dans GLAGOV, après 18 mois de traitement, la réduction du PAV observée, en utilisant la méthodologie IVUS est de -1% en comparaison avec le placebo⁽¹⁰⁸⁾. La réduction du PAV n'a pas été aussi importante qu'escomptée comme envisagé dans la publication sur la conception de l'étude qui prenait en considération la droite de variation du PAV versus le cholestérol LDL⁽¹⁰⁹⁾.

En mars 2017, l'étude FOURIER a montré que Repatha® (evolocumab, Amgen), en addition d'un traitement par des statines conduisait à une réduction de 15%, statistiquement significative du critère d'évaluation principal combiné (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal (IM), accident vasculaire cérébral non fatal, hospitalisation pour angine de poitrine instable ou revascularisation des coronaires). L'étude a également montré une réduction statistiquement significative de 20%, du critère d'évaluation secondaire combiné (décès cardiovasculaire, premier IM non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal). De plus, comme avec les études récentes visant une baisse importante du cholestérol LDL, aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire n'a été observé. La réduction absolue du risque cardiovasculaire étant de 1,5%, de nouvelles thérapies qui agiraient par d'autres mécanismes, différents de la baisse du cholestérol LDL, permettraient d'adresser le risque cardiovasculaire résiduel qui reste important.

Les résultats de l'étude de phase III, FOURIER, ont donné lieu à de nouvelles directives après revue par les autorités réglementaires approuvant l'utilisation de Repatha® pour prévenir les accidents cardiovasculaires (crises cardiaques et AVC)⁽¹¹⁰⁾.

Les résultats d'ODYSSEY, l'étude sur les avantages cliniques de Praluent® sont attendus en 2018.

En novembre 2016, Pfizer a annoncé l'arrêt du développement clinique de Bococizumab, son anticorps contre la PCSK9 ainsi que l'arrêt des deux études cardiovasculaires à grande échelle⁽¹¹¹⁾.

Un type différent d'inhibiteur de PCSK9 est l'Inclisiran, un ARN interférent (GalNAc-conjugated RNAi). Ce candidat médicament est développé par The Medicine Company et Alnylam Pharmaceuticals pour le traitement de l'hypercholestérolémie. En comparaison aux anticorps monoclonaux inhibiteurs de PCSK9 qui se lient aux PCSK9 dans le sang, l'inclisiran est le premier des candidats-médicaments à inhiber la synthèse de la PCSK9 directement dans le foie.

Il est toutefois à noter que les effets indésirables neurocognitifs identifiés au cours des différents essais cliniques (sauf dans l'étude FOURIER⁽¹¹²⁾) font l'objet d'une attention intense des organismes de réglementation et pourraient modifier le calendrier de commercialisation de ces médicaments et en limiter leur utilisation.

Récemment, une étude génétique mendélienne, montre que les mutations de PCSK9 qui entraînent un taux de cholestérol LDL faible sont aussi associés à des taux élevés de glucose sanguin, un surpoids, un rapport taille-hanches élevé et un risque accru de diabète de type 2. Des

(108) Nicholls S et al. JAMA 2016 : 2373-2384

(109) Am Heart J. 2016 Jun;176:83-92. doi: 10.1016/j.ahj.2016.01.019. Epub 2016 Feb 17.

(110) <https://www.amgen.com/media/news-releases/2017/12/fda-approves-amgens-repatha-evolocumab-to-prevent-heart-attack-and-stroke/>

(111) http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_discontinues_global_development_of_bococizumab_its_investigational_pcsk9_inhibitor

(112) <http://www.amgen.com/media/news-releases/2017/03/lowering-ldl-levels-with-repatha-evolocumab-did-not-adversely-affect-cognitive-function-in-landmark-phase-3-study/>

études de sécurité à long terme devront être menées pour évaluer le rapport bénéfice-risque du traitement par inhibition de la PCSK9, comme ce qui a été réalisé pour les statines ⁽¹¹³⁾.

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	II terminée II terminée	Cerenis Therapeutics	-
	MDCO-216	Post SCA	Développement arrêté, absence de réduction de la plaque mesurée par la technique IVUS (Etude MILANO-PILOT)	The Medicine Company (Etats-Unis, NASDAQ)	688 millions USD
	CSL-112	Post SCA	IIb en cours	CSL Limited (Australie, ASE)	4,95 milliards USD
	Non précisé	Non précisé	Préclinique	Cardigant (Etats-Unis, séquence génétique de l'ApoA-1),)	Non communiqué
	4WF	Athérosclérose	Préclinique	Esperion Therapeutics (Etats-Unis, NASDAQ)	-
	Artepep2™ (peptide)	Prévention de SCA	Préclinique	Artery Therapeutics (Etats-Unis)	Non communiqué
	PDS-2™ System (medical device)	Post SCA	Préclinique	HDL Therapeutics (Etats-unis)	Non communiqué
Petite molécule inductrice de l'apo-A1	RVX-208	Post SCA	IIb en cours	Resverlogix (Canada, Toronto SE)	-
Thérapies hypolipidémiantes					
Inhibiteurs de PCSK9	Praluent® (Alirocumab)	Excès de LDL	Approuvé, phase III grande échelle en cours	Sanofi (France, Euronext)	33 milliards EUR
	Repatha® (Evolocumab)	Excès de LDL	Approuvé, phase III terminée	Amgen	18,7 milliards USD
	Bococizumab	Excès de LDL	Développement interrompu	Pfizer (Etats-Unis, NYSE)	51,6 milliards USD
	Inclisiran	Excès de LDL	II terminée	The Medicines Compan/Alnylam Pharmaceuticals	-

6.10. Un management expérimenté entouré de scientifiques reconnus

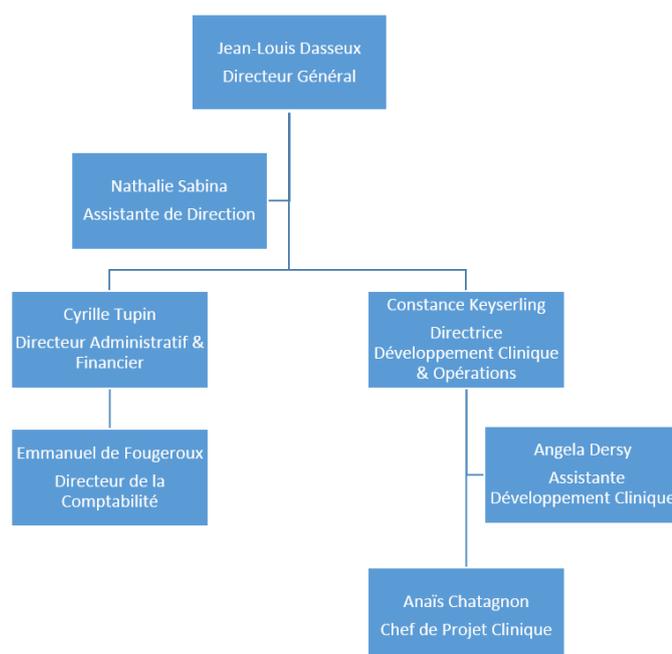
Cerenis réunit des experts qui ont fait leurs preuves dans le monde entier. La combinaison d'expériences et de compétences dont bénéficie la Société recouvre les fonctions stratégiques critiques pour la réussite du développement de ses médicaments candidats. La majorité des cadres et des employés de Cerenis ont une large expérience internationale et la Société dispose de

(113) Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Feb;5(2):97-105. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30396-5. Epub 2016 Nov 29

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.

6.10.1. Un management expérimenté et complémentaire

L'organigramme suivant montre l'organisation de la direction de la Société :



A la date d'enregistrement du présent, Cerenis se compose de 7 employés.

- 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 30 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, Jean-Louis Dasseux est à l'origine de plus de 70 brevets liés aux HDL, à la voie RLT, au traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques ainsi que plusieurs brevets sur les Cargomer® et la délivrance ciblée de principes actifs. 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 et diminuent le cholestérol LDL dans le sang (Bempedoic acid actuellement en phase III 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-IMilano, 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.

- Cyrille Tupin – Directeur administratif et financier

M. Tupin était auparavant Directeur de l'Audit chez Signatures, 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 internationale 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 Monde 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 d'Harvard.

6.10.2. Conseil consultatif scientifique

Cerenis s'entoure actuellement des services de conseillers scientifiques que la Société consulte en matière de planification scientifique à long terme et de recherche et développement, en examinant périodiquement les programmes de recherche et développement pour apporter des conseils sur certains aspects stratégiques, y compris, mais sans s'y limiter, la conception des essais cliniques et le positionnement potentiel de produits candidats. Sont actuellement conseillers scientifiques :

- 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.

Maladies rares/Hypoalphalipoprotéinémie Familiale Primaire

- Pr Erik Stroes, MD, PhD

Pr Stroes est professeur et Président du département de médecine vasculaire à l'Amsterdam Medical Center (AMC), Université d'Amsterdam et préside actuellement la Société Néerlandaise de l'Athérosclérose. Il a publié plus de 195 Articles dans des publications revues par des pairs. Les recherches d'Erik Stroes mettent l'accent sur le rôle de la paroi des vaisseaux dans le développement de l'athérogenèse. Il a participé à de nombreuses études utilisant des marqueurs de substitution comme l'épaisseur de l'intima média et la technique IRM 3 Tesla. Récemment, il s'est concentré sur les troubles lipidiques concernant l'athérogenèse, parmi lesquels de nouvelles déficiences génétiques en HDL et des triglycérides contribuant aux maladies cardiovasculaires.

Oncologie et Immuno-oncologie

Afin de maximiser l'opportunité que constitue l'utilisation des Cargomer® et les HDL dans la délivrance ciblée de molécules anticancéreuses (chimiothérapie), d'antigènes et d'adjuvants pour l'immunothérapie, Cerenis a fait appel à un groupe d'experts mondiaux qui allient à la fois les connaissances et l'expérience scientifiques, l'expérience du développement clinique et l'expérience de la commercialisation de médicaments anticancéreux. De plus, leur expérience et leur succès en tant que top-managers et décideurs stratégiques dans de grands groupes pharmaceutiques ou des sociétés de biotechnologies nous aide à définir la meilleure stratégie pour bâtir une plateforme solide de délivrance ciblée de principes actifs ainsi que pour définir les meilleures stratégies de développement clinique.

- Dr Briggs Morrison, président du Conseil Scientifique Oncologie

Briggs W. Morrison a reçu sa licence en biologie de l'Université de Georgetown, son diplôme de médecine de la faculté de médecine de l'Université du Connecticut, a complété sa résidence en médecine interne au Massachusetts General Hospital et a complété une bourse d'études en oncologie médicale au Dana-Farber Cancer Institute. Il a fait des post-docs avec Philip Leder à la Harvard Medical School et Lee Nadler au Dana-Farber Cancer Institute. Il a rejoint Merck & Co., Inc. en 1995, a été nommé responsable du développement clinique chez Pfizer en 2007 et est devenu responsable du développement mondial des médicaments et directeur médical d'AstraZeneca en 2012. Il est actuellement le PDG de Syndax Pharmaceuticals.

Le Dr Morrison a supervisé le développement de nombreux produits biopharmaceutiques dans de multiples domaines thérapeutiques, allant des essais in vitro chez les humains jusqu'aux homologations mondiales. Il est actuellement membre du conseil d'administration d'entreprises privées Oncorus et Repare Therapeutics et conseiller auprès de plusieurs autres sociétés privées de biotechnologie. De plus, le Dr Morrison est membre du conseil d'administration de l'Alliance pour l'Excellence et la Sécurité de la Recherche Clinique (ACRES), un organisme sans but lucratif voué à l'optimisation du système mondial de recherche clinique.

- Dr Robert Schneider

Le Dr Robert Schneider est Directeur adjoint du NYU Cancer Institute, Professeur en Microbiologie et radio-oncologie. Il est également vice-doyen de New York University Technology Ventures and Partnerships, qui a transformé l'activité de transfert technologique et de commercialisation de NYU en un important programme de développement thérapeutique et en une nouvelle entreprise académique aux USA. Le Dr Schneider est également un chercheur actif, et effectue des recherches fondamentales, translationnelles et cliniques sur la base moléculaire des cancers métastatiques du sein et de l'ovaire, des interconnexions avec la réponse inflammatoire et le développement de nouvelles thérapies. Il est l'auteur de plus de 160 publications évaluées par des pairs. Il a reçu un certain nombre de prix en reconnaissance de ses réalisations, dont le prix Hope for the Future de Susan E. Donelan pour la recherche sur le cancer du sein de 2012 de l'Institut du cancer Dana Farber; l'édition 2011 du prix Distinguished Alumnus Award &

Commencement de l'Université du Delaware; la conférence commémorative Judah Folkman 2010 de la Chemotherapy Society, entre autres. Le Dr Schneider est un scientifique co-fondateur de six sociétés de biotechnologie / petites sociétés pharmaceutiques, dont ImClone Systems (New York), PTC Therapeutics. (New Jersey), Canji (San Diego), Gencell (Paris) et ENB Therapeutics (New York). Dr. Schneider a reçu son doctorat en sciences biomédicales de l'École de médecine du Mont Sinai et était chercheur postdoctoral au Département de biologie moléculaire de l'Université de Princeton.

- Dr Mark Frohlich

Le Dr Mark Frohlich est impliqué dans le développement des immunothérapies cellulaires contre le cancer depuis plus de 15 ans. Il est actuellement vice-président exécutif de la stratégie de portefeuille chez Juno Therapeutics. Auparavant, il a été vice-président exécutif de R&D et directeur médical de Dendreon Corporation, où il a dirigé l'équipe clinique responsable de l'approbation de la première immunothérapie cellulaire aux États-Unis et en Europe. Avant cela, il a dirigé l'équipe clinique chez Xcyte Therapies, développant des cellules T activées autologues pour le cancer. Le Dr Frohlich est un oncologue médical. Il est diplômé de l'école de médecine de Harvard et de l'université de Yale.

- Dr Robert Spiegel

Le Dr Spiegel cumule plus de 30 années d'expérience en recherche et développement et opérationnelle dans le secteur biopharmaceutique, que ce soit au sein de grandes sociétés pharmaceutiques, des sociétés de biotechnologie et des start-ups universitaires, ainsi que des interactions en matière de capital-risque et de capital-investissement.

Le Dr Spiegel a passé plus de 25 ans chez Schering-Plough où il a été le premier Directeur de la Recherche Clinique en Oncologie. Il a ensuite occupé plusieurs postes de direction, dont celui de vice-président pour la Recherche Clinique Monde et de Directeur Médical en Chef. Au cours de sa carrière chez Schering-Plough, il a mené le développement clinique de nombreux candidats médicaments et a été associé à plus de 30 approbations de nouveaux médicaments par la FDA. Au cours des cinq dernières années, le Dr Spiegel a été consultant auprès de l'industrie de la biotechnologie et a siégé aux conseils d'administration de plusieurs sociétés de biotechnologie. Il siège actuellement au conseil d'administration de Geron Corp, Sucampo et Edge Therapeutics et est président de Vidac Therapeutics et de Neximmune Inc. Il est actuellement directeur de Spiegel Consulting LLC et professeur adjoint de médecine au Weill Cornell Medical College. Il est également conseiller principal de la société de capital-investissement Warburg Pincus et conseiller auprès du Israel Biotech Fund.

Le Dr Spiegel a reçu une maîtrise de l'Université Yale et son diplôme de médecine de l'Université de Pennsylvanie. Il a terminé sa formation spécialisée au National Cancer Institute, National Institutes of Health (NIH).

7. ORGANIGRAMME

7.1. Organigramme juridique

La Société détient une filiale à 100 % aux Etats-Unis et ne détient aucune autre participation.

L'actionnariat de la Société est décrit au chapitre 21 du présent document au paragraphe 21.1.7.2.

7.2. Sociétés du Groupe

Cerenis Therapeutics Inc., société située PO BOX 861, Lakeland, MI 48143, USA

7.3. Flux financiers du Groupe

Cerenis Therapeutics Inc., une filiale détenue à 100 % par Cerenis Therapeutics Holding SA.

Après l'annonce des résultats négatifs de l'étude clinique CARAT, le Groupe a mis en œuvre une restructuration ; cela a notamment conduit à suspendre les activités de sa filiale située aux Etats Unis (fermeture des locaux et licenciement des salariés).

Jusqu'à cette date, celle-ci conduisait une activité de programmes de recherche et de développement pour Cerenis Therapeutics Holding SA ; Cerenis Therapeutics Inc. participait à la supervision de certains contrats conclus par Cerenis Therapeutics Holding SA. Cerenis Therapeutics Holding SA est l'unique partenaire commercial de Cerenis Therapeutics Inc.

Cerenis Inc. prenait 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 peuvent pas être prédéterminées.

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 ».

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.

A l'issue de la réorganisation du Groupe, Cerenis Therapeutics Inc a recours à un consultant pour gérer ses activités aux Etats Unis ; relations avec les autorités réglementaires des Etats Unis (US Food & Drug Administration) et du Canada (Santé Canada), obligations légales, comptables et fiscales. Le contrat de service est toujours efficient et la société bénéficie toujours des avances de trésorerie pour faire face à ses dépenses. Le volume attendu pour 2018, sera en conséquence nettement moindre que les sommes versées au titre de ce contrat au cours de l'exercice 2017 se sont élevées à 199 518 €.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1. Propriétés immobilières et équipements

Propriétés immobilières louées

En raison de l'annonce des résultats négatifs de CARAT, la société a été contrainte à se réorganiser afin de diminuer sa consommation de trésorerie (se référer à la note Restructuration du Groupe au paragraphe 9.1.6.).

Pour cela, la société a dû procéder à la réduction de ses effectifs, notamment aux Etats Unis, où elle a dû, au cours du premier semestre, fermer sa filiale en se séparant de ses deux salariés et en dénonçant les baux de ses locaux, pour ne conserver qu'une PO Box.

Les locaux utilisés par la Société sont situés au 265 rue de la Découverte, bâtiment A, 31670 Labège, France (siège social).

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 résilié le 7 décembre 2017. La société finalise actuellement la négociation d'un bail pour de nouveaux locaux. Le déménagement interviendra au mois de juin 2018.

Le loyer annuel s'établit à 85 289 euros HT.

Aux Etats-Unis, les locaux étaient 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 pour les bureaux et environ 150 m² pour le laboratoire.

Ces baux ont été résiliés respectivement en mars 2017 et en juin 2017.

8.2. Questions environnementales

La nature des activités de la Société n'entraîne pas de risque significatif pour l'environnement.

Les données environnementales du rapport sur la Responsabilité Sociétale de l'Entreprise, sont présentées au chapitre 17.

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

9.1. Présentation générale

9.1.1. Présentation de la société

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 Lakeland (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 2016 et 31 décembre 2017.

Ces éléments financiers sont issus des comptes consolidés du Groupe qui comprennent Cerenis Therapeutics Holding SA (société mère – France) et Cerenis Therapeutics Inc. (filiale détenue à 100 % - Etats Unis).

Ces comptes consolidés couvrent une période de 12 mois, à la fois pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 et pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 et sont établis conformément aux normes IFRS, telles qu'approuvées par l'UE.

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

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 2016 et 31 décembre 2017 avec les états financiers de Cerenis, les notes annexées aux états financiers présentés au Chapitre 20 du présent document et avec les informations figurant au Chapitre 10.

9.1.2. Chiffre d'affaires et produits opérationnels

Au cours des deux exercices présentés, la Société n'a réalisé aucun chiffre d'affaires.

9.1.3. Recherche et développement – Sous-traitance

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 y compris la charge relative au paiement en actions (IFRS 2) concernant cette catégorie de personnel ;
- 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 comprennent principalement les éléments suivants :

- les frais de personnel administratifs y compris la charge relative au paiement en actions (IFRS 2) concernant cette catégorie de personnel ;
- 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 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 2017 sont les suivants :

Etude clinique « CARAT »

Une étude clinique de phase II (CARAT) qui devait évaluer l'efficacité de CER-001 dans la régression de la plaque d'athérome chez les patients post Syndrome Coronarien Aigu (SCA), incluant 301 patients dans 4 pays : Australie, Hongrie, Pays-Bas et Etats-Unis.

Les résultats de l'étude n'ont pas montré de différence statistique entre CER-001 et le groupe placebo quant au principal paramètre clinique de l'étude qui est la variation du pourcentage de volume d'athérome (PAV) par rapport au placebo mesurée par échographie intravasculaire des coronaires (IVUS).

Néanmoins, l'étude de phase II « CARAT » a confirmé de nouveau le profil de sécurité de CER-001, bien que le critère principal, la régression des plaques d'athérome, n'ait pas été atteint chez les patients ayant subi un SCA.

Etude clinique « TANGO »

Une étude de phase III (TANGO) pour l'indication de maladie orpheline FHPA destinée à évaluer l'effet de six mois de traitement chronique par CER-001 chez 30 patients atteints de déficience en HDL est en cours.

Le recrutement des patients dans l'étude de phase III TANGO s'est finalisé au mois d'octobre 2017.

Les résultats devraient être disponibles sur le quatrième trimestre 2018.

La Société est engagée au travers de 18 sites dans le monde afin de favoriser la disponibilité des patients atteints d'HypoAlphalipoprotéïnémie Familiale Primaire (FPHA), une maladie rare mais importante sur le plan clinique en tant que pathologie orpheline.

Etude CER-209

L'objectif de l'étude de tolérance en doses uniques menée aux Etats-Unis était d'évaluer la sécurité, la tolérance ainsi que le profil pharmacocinétique de CER-209 lors de la prise par voie orale d'une dose unique.

Les résultats positifs de l'étude de tolérance après la prise de doses uniques permettent de procéder à la prochaine étape du développement clinique de CER-209, à savoir l'étude de sécurité et de tolérance après la prise de doses multiples. Cette dernière sera initiée sur le premier trimestre de 2018.

Dénouement de l'action intentée contre l'Institut de Cardiologie de Montréal (Canada) « ICM »

Cerenis avait intenté en juin 2014 une action en dommages-intérêts à l'encontre de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM), devant la Cour Supérieure du Québec, en réparation du préjudice subi suite aux négligences de l'ICM dans le cadre de l'exécution du contrat de services conclu en 2010 entre la société et l'ICM pour la réalisation de l'étude « CHI SQUARE ».

Un accord est intervenu entre les parties. A ce titre, Cerenis a comptabilisé un profit de 2,2 M€ se décomposant de la manière suivante :

- annulation de factures fournisseurs préalablement comptabilisées sur les exercices précédents (2013, 2014 et 2015) pour un montant de 1,6 M€. Ces montants ont été comptabilisés en diminution des frais de recherche et développement au compte de résultat de la période ;
- une reprise de provisions pour charges d'un montant de 0,6 M€ correspondant aux frais de procédures non consommés.

Restructuration du Groupe

Cerenis a annoncé les résultats de l'étude phase II « CARAT » par communiqué de presse le 1^{er} mars 2017.

Il a été décidé d'entreprendre un plan de restructuration à la suite des résultats de « CARAT ». Ce plan s'est traduit par la suppression de 4 postes en France et de 2 postes dans la filiale américaine à laquelle s'ajoute une réduction des frais généraux.

CERENIS Therapeutics acquiert les actifs de LYPRO Biosciences, élargissant sa stratégie HDL à l'immuno-oncologie et à la chimiothérapie

La société a annoncé le 8 novembre 2017 l'acquisition des actifs de LYPRO Biosciences, un portefeuille propriétaire de nanotechnologies pour l'administration de médicaments. Cette opération positionne CERENIS à la pointe des secteurs de l'administration de médicaments en chimiothérapie et en immuno-oncologie. La Société franchit ainsi une étape significative vers l'objectif stratégique de développement de multiples thérapies de nouvelle génération, combinant les nanotechnologies pour l'administration de médicaments avec la thérapie HDL.

LYPRO a reçu un premier versement de 250 000 \$ dans le cadre de la signature du contrat de rachat d'actif. La société LYPRO percevra des paiements liés aux étapes réglementaires pour un montant maximum de 1,5 million de \$ ainsi que des redevances n'excédant pas un pourcentage de 0,5 % du chiffre calculées sur les ventes annuelles des produits dès lors que les autorités auront accordés la première autorisation de mise sur le marché. Les paiements relatifs aux milestones ultérieurs n'ont pas été comptabilisés compte tenu de l'impossibilité pour la société de définir à la date d'arrêté des comptes une probabilité d'occurrence des différents scénarios.

Inclusion des premiers patients dans l'étude TARGET

La société a annoncé le 22 novembre l'inclusion des premiers patients dans l'étude clinique TARGET initiée pour évaluer les nanoparticules HDL chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage.

TARGET est la première étude clinique évaluant le potentiel des HDL marquées dans la visualisation des tumeurs chez des patients atteints d'un cancer.

Cette étude supportera la possibilité de traiter les patients cancéreux au moyen de nanoparticules HDL utilisées en tant que plateforme de délivrance de médicaments ciblant spécifiquement les cellules tumorales.

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 8 438 K€ pour 2016 et 786 K€ pour 2017.

Les frais de recherche évoluent de la manière suivante entre le 31 décembre 2016 et le 31 décembre 2017 :

Frais de recherche (en milliers d'euros)	31/12/2017	31/12/2016
Frais de personnel	1 006	1 559
Paiements en actions	(348)	1 678
Sous-traitance, consultants	4 227	16 405
Honoraires	1 351	1 031
Subvention OSEO-BPI	(148)	(296)
Frais de déplacements	73	162
Dotations aux amortissements et aux provisions	0	50
Crédit d'impôt recherche	(1 264)	(3 585)
TOTAL	4 899	17 004

Les frais de recherche se sont élevés à 4 899 K€ au 31 décembre 2017 à comparer à 17 004 K€ au 31 décembre 2016.

Cette baisse de 12 105 K€ est expliquée par :

- une diminution de 2 026 K€ des paiements en actions. En effet les AGA accordées au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2016 comprenaient 160 000 AGA de performance. L'attribution définitive était soumise à une condition de performance, la constatation de l'atteinte du critère principal de l'étude CARAT. Cette condition de performance, qui ne constituait pas une condition de marché, était prise en considération en ajustant le nombre d'instruments de capitaux propres compris dans l'évaluation du montant de la transaction. Au 31 décembre 2017, la condition de performance n'ayant pas été atteinte la charge de paiement en actions enregistrée sur l'exercice 2016 a été reprise en compte de résultat après l'annonce des résultats de l'étude CARAT ;

- une diminution de 12 178 K€ des dépenses de recherche. En effet au 31 décembre 2016, les dépenses de recherche et de développement étaient liées aux études cliniques CARAT et TANGO qui se déroulaient avec l'inclusion des patients. Ces coûts incluaient des frais d'étude clinique ainsi que les coûts relatifs aux activités de production des lots du candidat médicament CER-001 chez notre partenaire Novasep ;
- le crédit d'impôt recherche diminue de 2 321 K€ du fait de la baisse des dépenses évoquée ci-dessus.

Les frais généraux et administratifs évoluent de la manière suivante entre le 31 décembre 2016 et le 31 décembre 2017 :

Frais administratifs et généraux (en milliers d'euros)	31/12/2017	31/12/2016
Frais de personnel	1 099	1 474
Paiements en actions	(384)	3 720
Honoraires	500	624
Locations	146	198
Frais de déplacements	340	319
Dotations aux amortissements et aux provisions	(587)	(43)
Autres	624	739
TOTAL	1 738	7 031

Les frais généraux et administratifs se sont élevés à 1 738 K€ au 31 décembre 2017 à comparer à 7 031 K€ au 31 décembre 2016.

Les principales évolutions entre les exercices 2016 et 2017 sont :

- la diminution de la charge liée aux paiements en actions (se référer au commentaire ci-dessus) ;
- l'augmentation des reprises de provisions, compte tenu de l'extinction du litige avec le MHICC (se référer au paragraphe « Faits Marquants » ci-dessus).

Le résultat opérationnel est passé d'une perte de 24 035 K€ au 31 décembre 2016 à une perte de 6 637 K€ au 31 décembre 2017, compte tenu de la baisse de l'ensemble des charges opérationnelles.

9.2.1.3. Résultat financier

Le résultat financier ressort excédentaire de 1 661 K€ au 31 décembre 2017 à comparer à un déficit de 841 K€ au 31 décembre 2016.

Le résultat financier se décompose de la manière suivante :

Résultat Financier (en milliers d'euros)	31/12/2017	31/12/2016
Produits des dépôts	336	442
Gain de change	165	845
Autres	1 965	112
Total Produits Financiers	2 466	1 399
Pertes de change	411	787
Frais financiers sur avances	167	1 257
Autres	227	196
Total Charges Financières	805	2 240
RESULTAT FINANCIER	1 661	(841)

Les produits financiers comptabilisés se composent principalement des éléments suivants :

- les autres produits financiers d'un montant de 1 965 K€ au 31 décembre 2017, comprennent notamment l'impact du rééchelonnement de l'avance BPI 2010 pour 1 601 K€. Cerenis avait initialement prévu un remboursement à compter de l'exercice 2017 en raison de la mise en place d'un partenariat. Les résultats négatifs annoncés par communiqué de presse sur le 1^{er} trimestre 2017 de l'étude « CARAT », ont conduit à l'arrêt du développement de CER-001 dans le traitement du syndrome coronarien aigu et à l'arrêt des discussions pour la mise en place d'un partenariat pour les développements futurs. A l'inverse, l'étude de phase III pour le traitement des maladies orphelines « FPHA » continue et les résultats doivent être disponibles au cours du quatrième trimestre 2018. Compte tenu des délais de demande d'approbation pour la mise sur le marché, la commercialisation de CER-001 pour les maladies orphelines ne pourra intervenir avant l'exercice 2020. En conséquence, l'échéancier de remboursement a été mis à jour sur la base des dernières estimations du management et devrait démarrer à partir du 31 janvier 2020 avec un terme le 31 janvier 2027 ;
- produits financiers liés à la rémunération des comptes à terme et produits de placements. Ce produit financier ressortait à 442 K€ au 31 décembre 2016, il ressort à 336 K€ au 31 décembre 2017. Cette diminution s'explique par la baisse de l'encours moyen de trésorerie sur la période ;
- 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 charges financières comprennent principalement :

- les pertes de change (se référer au paragraphe ci-dessus relatif aux « Gains de change ») ; et
- la charge d'intérêt annuelle sur l'avance BPI 2012.

9.2.1.4. Impôt sur les sociétés

Compte tenu des déficits constatés au cours des exercices présentés, le Groupe n'a pas comptabilisé de charge d'impôt sur les sociétés.

9.2.1.5. Résultat de base par action

Le résultat net s'élève respectivement à (24 871) K€ au 31 décembre 2016 et (4 978) K€ au 31 décembre 2017.

La perte par action émise (nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice) ressort respectivement à 0,27 € au 31 décembre 2017 et à 1,39 € au 31 décembre 2016.

9.2.2. Analyse du bilan

9.2.2.1. Actifs non courants

Les actifs non courants nets s'élèvent respectivement à 429 K€ au 31 décembre 2017 et 343 K€ au 31 décembre 2016.

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

Les actifs incorporels nets qui s'élèvent respectivement à 214 K€ au 31 décembre 2017 et 5 K€ au 31 décembre 2016 sont constitués des brevets acquis et 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. L'augmentation de ce poste s'explique par le fait que le Groupe a acquis en novembre 2017 les actifs de la société Lypro Biosciences dans le but d'élargir sa stratégie HDL à l'immuno-oncologie et à la chimiothérapie. La société a ainsi payé un premier versement de 250 KUSD (213 K€), le contrat prévoit le versement de nouvelles sommes à chaque étape réglementaire franchie. Le montant total pouvant être perçu par la société Lypro Biosciences s'élèvera au maximum à 1.5 MUSD. Le premier versement a donc été comptabilisé en immobilisation en cours. Les paiements relatifs aux milestones ultérieurs n'ont pas été comptabilisés compte tenu de l'impossibilité pour la société de définir à la date d'arrêt des comptes une probabilité d'occurrence des différents scénarios.

La diminution des actifs corporels s'explique essentiellement par la constatation des amortissements de l'exercice, ils se décomposent de la manière suivante :

Actifs (en milliers d'euros)	31/12/2017	31/12/2016
Matériel de bureau	2	5
Matériel informatique	4	17
Matériel de laboratoire	0	0
Autres équipements	76	100
TOTAL	82	122

Les Autres actifs non courants sont composés des dépôts relatifs à la location des bureaux du site de Labège, ainsi que d'un contrat de liquidité (se référer au paragraphe 21.1.3.2.). Le Groupe a conclu un contrat de liquidité au cours de l'exercice 2015. Le compte courant dédié à ce contrat ressort à 121 K€ au 31 décembre 2017. Les actions propres achetées dans le cadre de ce contrat s'élèvent à 67 029 au 31 décembre 2017 et sont valorisées à 126 K€. Ces actions propres ont été imputées en réduction des capitaux propres.

9.2.2.2. Actifs courants

Les actifs courants nets s'élèvent respectivement à 17 868 K€ au 31 décembre 2017 et 28 722 K€ au 31 décembre 2016.

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 :

Disponibilités (en milliers d'euros)	31/12/2017	31/12/2016
Comptes courants bancaires	5 714	5 959
Dépôts à court terme	10 558	18 716
TOTAL	16 272	24 675

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

Créances clients et compte rattachés

La société ne commercialise aucun produit, elle ne génère donc aucun chiffre d'affaires.

Article D. 441 I. - 2° du Code de commerce : Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu						
	0 jour (indicatif)	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranche de retard de paiement						
Nombres de factures concernées	N/A					N/A
Montant total des factures concernées HT	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Pourcentage du montant total des achats HT de l'exercice						
Pourcentage du chiffre d'affaires HT de l'exercice	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées						
Nombre de factures exclues	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Montant total des factures exclues	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
(C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délai légal - article L. 441-6 ou article L. 443-1 du Code de commerce)						
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	- Délais contractuels : (précisez) - Délais légaux (préciser)					

Les autres actifs se décomposent de la manière suivante :

Autres actifs (en milliers d'euros)	31/12/2017	31/12/2016
Créances fiscales	116	124
Créances sociales	0	0
Crédit d'impôt recherche	1 264	3 585
Charges constatées d'avance	138	280
Autres	78	58
TOTAL	1 596	4 047

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 2016 est intervenu en 2017 pour un montant de 3 585 K€. Le remboursement du CIR 2017 d'un montant de 1 264 K€ devrait intervenir au cours de l'exercice 2018.

Les charges constatées d'avance concernent essentiellement à des prestations de recherche qui ont été facturées mais non encore réalisées au 31 décembre 2017.

9.2.2.3. Capitaux propres

Au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2016, le montant des capitaux propres ressort respectivement à 8 888 K€ et 14 610 K€.

Les capitaux propres se composent des éléments suivants et ont été reconstitués suite à l'opération d'introduction en bourse :

- capital social pour 915 K€ au 31 décembre 2017 et 913 K€ au 31 décembre 2016 ;
- primes d'émission liées au capital, 166 751 K€ au 31 décembre 2017 et 166 753 K€ au 31 décembre 2016 ;
- pertes cumulées des exercices 2005 à 2017, soit un montant de (158 857) K€ au 31 décembre 2017 ;
- réserves de conversion relatives aux opérations avec la filiale américaine qui établit ses comptes annuels en Dollar Américain, soit un montant de 51 K€ (130 K€ au 31 décembre 2016).

9.2.2.4. Passifs non courants

Au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2016, le montant des passifs non courants ressort respectivement à 6 172 K€ et 7 761 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 5 823 K€ au 31 décembre 2017 à comparer à 6 755 K€ au 31 décembre 2016. Cerenis a reçu trois avances remboursables au titre de ses activités de recherche. Se référer au Paragraphe 9.2.1.3 pour les impacts financiers, 10.1.3. et à la note III M du Paragraphe 20.2.

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 2017, 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 2012, Cerenis a encaissé un montant de 500 K€. Un montant complémentaire de 750 K€ a été reçu au cours de l'exercice 2017. Le solde sera versé au moment 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 :

Provisions (en milliers d'euros)	31/12/2017	31/12/2016
Engagement de retraite	95	120
Autres	254	886
TOTAL	349	1 006

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

Au 31 décembre 2017, le management de la société a procédé à une estimation des risques encourus. Cerenis a provisionné le risque correspondant à une action en justice. La diminution des

provisions est expliquée par les effets du dénouement de l'action introduite contre l'Institut de Cardiologie de Montréal (Canada) « ICM ».

9.2.2.5. Passifs courants

Au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2016, le montant des passifs courants ressort respectivement à 3 237 K€ et 6 694 K€.

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

- dettes fournisseurs 2 522 K€ au 31 décembre 2017 (5 415 K€ au 31 décembre 2016) ;
- dettes financières courante 400 K€ au 31 décembre 2017 (300 K€ au 31 décembre 2016). Il s'agit de la part courante des dettes financières vis-à-vis de la BPI (avance BPI 2012) ;
- dettes fiscales et sociales : 315 K€ au 31 décembre 2017 (979 K€ au 31 décembre 2016).

Le délai de règlement des dettes fournisseurs est de 30 jours. Le montant des dettes fournisseurs au 31 décembre 2017 correspond principalement à des dettes non échues.

Article D. 441 I. - 1° du Code de commerce : Factures recues non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu						
	0 jour (indicatif)	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranche de retard de paiement						
Nombres de factures concernées	91	0	0	0	2	2
Montant total des factures concernées HT	346,5 K€	0, K€	0, K€	0, K€	0,5 K€	0,5 K€
Pourcentage du montant total des achats HT de l'exercice	4,02%	0,00%	0,00%	0,00%	0,01%	0,01%
Pourcentage du chiffre d'affaires HT de l'exercice						
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées						
Nombre de factures exclues	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Montant total des factures exclues	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
(C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délai légal - article L. 441-6 ou article L. 443-1 du Code de commerce)						
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	- Délais contractuels : 30 jours date de facture - Délais légaux : 30 jours date de facture					

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

Le lecteur est invité à se reporter également aux notes III-G, H, L, M et O en annexe des comptes consolidés établis selon les normes IFRS figurant au paragraphe 20.2 « Comptes IFRS établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 ».

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

10.1.1. Financement par le capital

Préalablement à son introduction en bourse en date du 30 mars 2015, la Société avait réalisé trois levées de fonds.

En juillet 2005, la Société a réalisé une première levée de fonds d'un montant de 25 M€.

Celle-ci fut suivie d'une deuxième levée de fonds en novembre 2006 pour un montant de 42 M€. Cette deuxième augmentation de capital a été divisée en trois tranches :

- 14 M€ en novembre 2006 ;
- 14 M€ en décembre 2007 ;
- 14 M€ en décembre 2008.

Enfin, une troisième augmentation de capital a été réalisée entre juillet 2010 et décembre 2011 pour un montant total de 50 M€. Cette troisième augmentation de capital a été divisée en deux tranches :

- 25 M€ en juillet et octobre 2010 ;
- 24,5 M€ en décembre 2011.

En date du 30 mars 2015, le Groupe a réalisé son introduction en bourse sur le compartiment B du marché réglementé d'Euronext à Paris (« Euronext Paris »), en levant 53,4 M€ par voie d'augmentation de capital.

Au total, le nombre d'actions émises s'est établi à 4 207 316, permettant la réalisation d'une augmentation de capital de 53,4 M€, sur lequel a été imputé un montant de 4.0 M€ de frais d'augmentation de capital, correspondants aux coûts générés par l'introduction en bourse.

10.1.2. Augmentation de capital par exercice de valeurs mobilières donnant accès au capital

Au cours de l'exercice 2016, l'exercice de bons de part de créateur d'entreprise (BSPCE) et de stock-options (SO) avaient donné lieu à des augmentations de capital d'un montant nominal global de 745 K€. Par ailleurs, dans le cadre de leur attribution, les bons de souscription d'action (BSA) avaient été souscrits à concurrence d'un montant de 93K€.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017, une augmentation de capital de 2 K€ est intervenue suite à l'attribution de 45 000 actions gratuites. Cette attribution n'a pas eu d'effet sur la trésorerie.

10.1.3. Financement par emprunts et autorisation de découvert

La Société n'a jamais recouru à l'emprunt.

10.1.4. Financement par avances remboursables et subventions

La Société a bénéficié de trois avances remboursables de la part de la Bpifrance (ex-Oséo). Ces avances sont détaillées aux notes II-Q et III-M en annexe des comptes consolidés établis selon les

normes IFRS figurant au paragraphe 20.2 « Comptes IFRS établis pour l'exercice clos les 31 décembre 2017 » et au paragraphe 9.2.2.4 « Passifs non courants ».

Avances remboursables et subventions (en milliers d'euros)	Date d'opération	Avances remboursables octroyées	Dates	Remboursements effectués	Avances remboursables à percevoir
BPI 2009 - OSEO Innovation	2008	2 500		(2 500)	0
Signature		1 000	mars 2009		
Etape clé		1 000	juillet 2009		
Achèvement des travaux		500	juin 2010		
				Montants versés en 2011 : 150	
				Montants versés en 2012 : 1 600	
				Montants versés en 2013 : 750	
BPI 2010 - Projet ISI	2010	6 384			1 781
Signature		553	août 2010		
Etape clé n°1		4 050	mai 2012		
Etape clé n°2		823			823
Etape clé n°3		958			958
BPI 2012 - OSEO Innovation	2012	1 500			250
Signature		500	mars 2012		
Etape clé		750	mai 2017		
Achèvement des travaux		250			250
TOTAL		10 384		(2 500)	2 031

10.1.5. 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 2016 est intervenu en mai 2017 pour un montant de 3 585 K€.

Le remboursement du crédit d'impôt recherche 2017 devrait intervenir au cours de l'exercice 2018 pour un montant de 1 264 K€.

10.1.6. Engagements hors bilan

Les engagements hors bilan sont décrits dans la Note IV-C de l'annexe aux comptes consolidés qui figurent au chapitre 20.2 du présent document.

La Société a signé un contrat de location pour les locaux de son siège social à Labège. Le montant des loyers futurs s'élève à 71 K€ au 31 décembre 2017.

10.2. Flux de trésorerie

Flux de trésorerie (en milliers d'euros)	31/12/2017	31/12/2016
Résultat Net consolidé de la période	(4 978)	(24 871)
Dotation Nette aux amortissements	43	53
Dotation Nette aux provisions	(950)	(5)
Reprise au résultat de la subvention BPI	(148)	(296)
Païement en actions (IFRS 2)	(732)	5 398
Mise à la juste valeur	(1 434)	1 257
Variation du BFR	(894)	(733)
Autres variations	0	0
Flux de trésorerie lié à des activités opérationnelles	(9 093)	(19 197)
Cession d'immobilisations corporelles	0	0
Cession d'immobilisations incorporelles	0	0
Acquisition d'immobilisations corporelles	0	(5)
Acquisition d'immobilisations incorporelles	(213)	0
Flux de trésorerie lié à des activités d'investissement	(213)	(5)
Augmentation de capital	0	745
Encaissement de nouveaux emprunts	0	0
Souscription BSA	0	93
Rachat d'actions (contrat de liquidité)	152	87
Remboursement d'emprunts	0	0
Encaissement des avances BPI	750	0
Remboursement des avances BPI	0	0
Flux de trésorerie lié à des activités de financement	902	925
Variation de Trésorerie Nette	(8 404)	(18 277)
Effet de change		1
Trésorerie à l'ouverture	24 675	42 951
TRESORERIE A LA CLOTURE	16 271	24 675

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'investissement ;
- flux de trésorerie lié aux activités de financement.

10.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2017 et 31 décembre 2016 s'est élevée respectivement à 9 093 K€ et à 19 197 K€.

Cette diminution s'explique principalement par la baisse de l'activité sur 2017 des études « CARAT » et « TANGO » débutées en 2015. En effet au 31 décembre 2016, les dépenses de recherche et de développement significatives étaient liées aux études cliniques CARAT et TANGO qui se déroulaient avec l'inclusion des patients. Ces coûts incluaient des frais d'étude clinique ainsi que les coûts relatifs aux activités de production des lots du candidat médicament CER-001 chez notre partenaire Novasep.

10.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les exercices clos les 31 décembre 2017 et 31 décembre 2016 s'est élevée respectivement à 213 K€ et 5 K€.

Les acquisitions ayant eu lieu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017 correspondent aux actifs incorporels issus de l'acquisition de Lypro Biosciences.

10.2.3. Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016, l'apport de trésorerie relatif aux activités de financement ressortait à 925 K€. Ce montant se répartissait de la manière suivante :

- augmentation de capital : 745 K€ ;
- souscription de BSA pour 93 K€ ;
- contrat de liquidité et rachat d'actions propres : 87 K€.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017, l'apport de trésorerie de 902 K€ s'explique par :

- versement avance BPI 2012 pour 750 K€ ;
- contrat de liquidité et rachat d'actions propres (§ 21.1.3.2) : 152 K€.

Au 31 décembre 2017, le montant net de la trésorerie du Groupe s'établissait à 16 272 K€ pour une consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles de 9 093 K€ sur l'année 2017.

La totalité de la trésorerie de la Société est mobilisable (dépôts à terme et comptes bancaires courants) pour faire face aux éventuels investissements.

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

Néant.

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE

11.1. Politique d'innovation

La Société développe des produits, des procédés ou des méthodes destinés à présenter un caractère innovant et à intégrer des solutions techniques offrant des résultats uniques afin de lui permettre de bénéficier d'un avantage concurrentiel. La Société valorise sa propre propriété intellectuelle et celle concédée sous licence. La Société a défini une stratégie dont l'objectif est la découverte, le développement et la commercialisation de produits basés sur les HDL, visant à apporter des solutions à des besoins médicaux non ou insuffisamment satisfaits et ce dans le domaine des maladies cardiovasculaires et pathologies associées ainsi que dans la délivrance ciblée de médicaments, notamment en oncologie (immuno-oncologie, chimiothérapie, théradiagnostics et imagerie).

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 3	Marqueurs de thérapie HDL	CER-001	Cerenis Therapeutics
Famille 4	Compositions de phospholipide chargé et méthodes d'utilisation	CER-001	Sous licence exclusive concédée à Cerenis Therapeutics par ImaSight sur un brevet de concédé en licence par l'Institut de Cardiologie d'Ottawa
Famille 5	Méthodes de production de sphingomyéline synthétique	CER-001	Cerenis Therapeutics Holding S.A.
Famille 6	Mimétiques de HDL basé sur des analogues peptidiques de l'apoA-1 et leurs utilisations	CER-522	Cerenis Therapeutics Holding S.A.
Famille 7	Agonistes du récepteur P2Y13 et leurs utilisations	CER-209	Cerenis Therapeutics Holding S.A.
Famille 8	Agonistes du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysome (PPAR)	CER-002	Licence exclusive concédée à Cerenis Therapeutics par Nippon Chemiphar Co., Ltd. pour l'Europe et l'Amérique du Nord
Famille 9	Particules porteuses pour la délivrance de médicaments et procédé de préparation	Aucun à ce jour	Sous licence exclusive concédée à Cerenis Therapeutics par ImaSight sur un brevet concédé en licence par l'Institut de Cardiologie d'Ottawa
Famille 10	Nouveau protocole de traitement de l'HypoAlphalipoprotéïnémie Familiale Primaire	CER-001	Cerenis Therapeutics Holding S.A.
Famille 11	Cargomer®	Cargomers®	Cerenis Therapeutics Holding S.A.
Famille 12	Apomer®	Apomers®	Cerenis Therapeutics Holding S.A.
Famille 13	Complexes de lipoprotéines pour imagerie et traitement des tumeurs	CER-001/Cargomers®	Cerenis Therapeutics Holding S.A.

Familles de brevets	Nom	Produit concerné	Propriété des brevets
Famille 14	Vecteur lipophile de délivrance de médicament, procédés et utilisation		Licence exclusive concédée à Cerenis Therapeutics par le Children's Hospital & Research Center d'Oakland.
Famille 15	Vecteur de délivrance d'acide nucléique lipophile, procédés et utilisation		Licence exclusive concédée à Cerenis Therapeutics par le Children's Hospital & Research Center d'Oakland.
Famille 16	Complexes pour la délivrance de dinucléotides cycliques		Cerenis Therapeutics Holding S.A.

11.2.1. Résumé des familles de brevets par produit

CER-001 – apolipoprotéine A-I humaine recombinante pré-bêta HDL

La Société détient des droits de propriété ou de licence sur sept 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 et une charge négative qui émule les propriétés biologiques des particules naturelles de HDL pré-bêta en mobilisant le cholestérol et en favorisant, en toute sécurité, le transport retour des lipides, la voie naturelle utilisée par le corps pour métaboliser et éliminer le cholestérol. Le CER-001 est en cours d'investigation clinique pour le traitement de l'Hypoalphalipoprotéïnémie Familiale Primaire (FPHA, déficience en HDL, une maladie orpheline). La Société développe sa propriété intellectuelle dans ce domaine et a déposé en 2016 une demande de brevet protégeant un nouveau protocole de traitement de l'Hypoalphalipoprotéïnémie Familiale Primaire (Famille 10).

Le CER-001 est composé d'un mélange de phospholipides :

- DE la shingomyéline (Sph), un phospholipide neutre ;
- du dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC), un phospholipide neutre ;
- du dipalmitoyl phosphatidylglycerol (DPPG) un phospholipide chargé négativement ;
- le tout complexé avec de l'apolipoprotéine A-I humaine recombinante (apoA-I).

Ces complexes lipoprotéiques 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.

L'utilisation de CER-001 marqué pour l'imagerie et le traitement de tumeurs est couverte par la Famille 13.

CER-209 - Agonistes du P2Y13

La Famille 7 concerne les agonistes qui activent le récepteur P2Y13 et favorisent le transport inverse du cholestérol (RCT), entraînant le métabolisme et l'élimination du cholestérol. Ces agonistes du récepteur P2Y13 sont couverts par la Famille 7. CER-209 est une petite molécule administrable par voie orale et agoniste du récepteur P2Y13. CER-209 a démontré dans les modèles précliniques la promotion du cholestérol fécal et l'excrétion des acides biliaires entraînant

la réduction de l'athérosclérose et des lipides hépatiques. CER-209 est actuellement en phase I d'études cliniques pour le traitement des NAFLD/NASH. Cette famille est la pleine propriété de la Société.

CER-522 - Peptide analogue de l'apolipoprotéine A-I humaine recombinante pré-bêta HDL

Le CER-522 est un mimétique du HDL basé sur un peptide analogue de l'apoA-1. Les mimétiques du HDL font 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 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, qui est la pleine propriété de la Société.

CER-002 - Agonistes du PPAR

En 2005, la Société a concédé des brevets et des demandes de brevet sous licence exclusive, axés sur la technologie de l'agoniste du récepteur activé par les proliférateurs de peroxydase (PPAR) de Nippon Chemiphar Co., Ltd. qui est le propriétaire des brevets et des demandes de brevet. Le composant principal couvert par ces brevets et demandes de brevet est le CER-002 dont la Phase I d'essais cliniques s'est achevée. Cette famille est classée Famille 8.

Vecteurs de délivrance ciblée et méthodes

Cargomer®

Cette famille de brevets concerne les Cargomer® qui sont des transporteurs, complexes composés d'une apolipoprotéine sous forme monomère ou multimère et d'un ou plusieurs principes actifs, afin d'assurer la délivrance de ces derniers.

Ces Cargomer® peuvent transporter des molécules biologiquement actives ou utiles au diagnostic. Ces Cargomer® offrent plusieurs avantages en termes de capacité, de sécurité et de ciblage par rapport à d'autres vecteurs tels que liposomes, particules HDL discoïdales ou sphériques et l'albumine.

L'utilisation de Cargomer® marqués pour l'imagerie et le traitement de tumeurs est couverte par la Famille 13.

Apomer®

Cette famille de brevets concerne des Apomer®, qui sont des complexes pauvres en lipides comprenant une apolipoprotéine sous forme monomère ou multimère complexée avec des molécules amphiphiles tels que des phospholipides. Les Apomer® offrent plusieurs avantages par rapport aux lipoprotéines discoïdales mimétiques de HDL. L'administration d'un Apomer™ pourrait être un moyen plus efficace de favoriser l'efflux cellulaire du cholestérol par rapport aux mimétiques de HDL car les Apomer® sont par construction pauvres en lipides et donc capables de mieux interagir avec l'ABCA1, le transporteur responsable de l'efflux cellulaire de cholestérol.

Vecteurs de délivrance ciblée

La Société détient les droits sur le brevet « Vecteur lipophilique de délivrance, méthodes et utilisation » et sur le brevet « Vecteur lipophilique de délivrance d'acide nucléique, méthodes et utilisation » respectivement couverts par les Familles 14 et 15. Il s'agit de licences transférées à la Société par le Children's Hospital & Research Center d'Oakland suite au rachat des actifs de Lypro Biosciences Inc.

Particules HDL synthétiques

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.

Ces actifs font partie de la plateforme de délivrance de médicaments basée sur l'apoA-I et les HDL dédiée au marché de l'oncologie, incluant l'immuno-oncologie et les technologies de délivrance de nouveaux agents chimiothérapeutiques.

La Société envisage d'utiliser ces technologies comme 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 i) des technologies de thérapies basées sur de mimétiques du HDL, qu'elle a inventées et développées et licenciées par l'Ottawa Cardiology Institute ii) des technologies de délivrance ciblée basées sur l'apoA-I et les HDL, inventées et développées par la Société et licenciées par l'Ottawa Cardiology Institute et le Children's Hospital & Research Center d'Oakland iii) des agonistes du récepteur P2Y13, technologies inventées et développées par la Société et iv) des agonistes d'un récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) dont la Société détient la licence exclusive depuis 2005 grâce à un accord avec Nippon Chemiphar pour le traitement de l'athérosclérose et des dyslipidémies.

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 ainsi que dans les traitements dédiés à l'oncologie.

De plus, la Société a élaboré une stratégie afin que ses innovations soient protégées aux États-Unis et en Europe ainsi que sur d'autres marchés significatifs, comme l'Inde et la Chine.

Famille 1 : la formulation du CER-001 et son utilisation

La Famille 1 est basée sur la découverte selon laquelle une petite quantité de phospholipide chargé dans un complexe lipoprotéique (dans le cas du CER-001, 3 % en poids du phospholipide total) est suffisante, voire optimale pour augmenter l'efficacité du complexe dans la mobilisation du cholestérol. Cette famille inclut les revendications liées aux complexes lipoprotéiques comprenant le Sph, le phospholipide primaire dans le CER-001, et une faible quantité de phospholipide chargé négativement comme le DPPG, le phospholipide chargé négativement dans le CER-001, les compositions pharmaceutiques contenant ces complexes et leur utilisation pour le traitement du syndrome coronarien 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 licence : Non applicable**

Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Australie	2006226045	Délivré
Australie	2012202223	Délivré
Brésil	PI 0607728-5	En cours d'examen
Canada	2,602,024	Délivré
Chine	101170994	Délivré
Chine	103182069	Délivré
Convention sur le Brevet Européen	1871341	Délivré Validé en Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Monaco, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Roumanie, Espagne, Suède, Slovaquie, Slovénie, Suisse, Turquie, Royaume-Uni
Convention sur le Brevet Européen	2289490	Délivré Validé en Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, 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	1115823	Délivré
Hong Kong	1156840	Délivré
Israël	186169	Délivré
Israël	219721	Délivré
Inde	252844	Délivré
Japon	5317691	Délivré
Japon	5542166	Délivré
Corée	10-14754	Délivré
Corée	10-2016-7016313	En cours d'examen
Corée	10-1769181	Délivré
Mexique	297933	Délivré
Mexique	330188	Délivré
Nouvelle Zélande	562346	Délivré
Nouvelle Zélande	582888	Délivré
Etats-Unis	8,206,750	Délivré
Etats-Unis	8,617,615	Délivré
Etats-Unis	9,567,388	Délivré
Etats-Unis	15/398,219	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 commerciale 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 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 : 6 février 2012 Date d'expiration prévue du brevet : 6 février 2032 Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA Concessionnaire de la licence : Non applicable		
Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Australie	2012214672	Délivré
Australie	2015271986	En cours d'examen
Brésil	BR1120130200286	En cours d'examen
Canada	2,826,158	En cours d'examen
Chine	201280015257.3	En cours d'examen
Chine	201510717344.9	En cours d'examen
Chine	201510711086.3	En cours d'examen
Chine	201710493059.2	En cours d'examen
Convention sur le brevet européen	12703947.7	En cours d'examen
Convention sur le brevet européen	14150349.0	En cours d'examen
Hong Kong	14105669.3	En cours d'examen
Hong Kong	14112302.2	En cours d'examen
Indonésie	P000047122	Délivré
Israël	227634	En cours d'examen
Inde	7828/DELNP/2013	En cours d'examen
Japon	6219170	Délivré
Japon	2017-186171	En cours d'examen
Corée	10-2013-7023430	En cours d'examen
Mexique	343907	Délivré
Mexique	MX/A/2016/011834	En cours d'examen
Nouvelle Zélande	613524	Délivré
Philippines	1-2013-501644	Délivré
Philippines	1-2016-500191	En cours d'examen
Fédération de Russie	2013139066	Autorisé
Fédération de Russie	2017126088	En cours d'examen
Singapour	201306051-2	En cours d'examen
Afrique du Sud	2013/05628	Délivré

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 : 6 février 2012		
Date d'expiration prévue du brevet : 6 février 2032		
Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA		
Concessionnaire de la licence : Non applicable		
Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Taiwan	101103979	En cours d'examen
Taiwan	106109180	En cours d'examen
Etats-Unis	9,187,551	Délivré
Etats-Unis	14/334,519	En cours d'examen
Etats-Unis	14/884,115	En cours d'examen

Famille 3 : Diagnostics compagnons et dosage du CER-001

La Famille 3 décrit et revendique les tests de diagnostics compagnons et l'optimisation des dosages pour la thérapie du CER-001. La première demande provisoire américaine de la Famille 3 a été déposée en 2014 et a servi de document prioritaire aux Etats Unis et pour les demandes PCT (Patent Cooperation Treaty) en 2015. Les demandes sont basées sur la découverte d'une courbe de la relation dose-effet en forme de U pour la thérapie du CER-001 et le mécanisme d'action associé. Il a été notamment établi que le CER-001 inhibait l'expression des transporteurs d'efflux du cholestérol (comme l'ABCA1 et l'ABCG1) et modulait aussi l'expression d'autres marqueurs. Fondée sur cette découverte, les demandes de brevet de la Famille 3 décrivent et revendiquent les tests de diagnostics compagnons et les tests de dosage du CER-001 et d'autres produits thérapeutiques HDL qui opèrent selon ce mécanisme d'action.

La Famille 3 est détenue en pleine propriété par la Société.

FAMILLE 3		
Titre : Marqueurs de thérapie HDL		
Demande prioritaire : 61/988,095		
Demande PCT No. : PCT/IB15/000854		
Date de dépôt PCT : 30 avril 2015		
Date d'expiration prévue du brevet : 30 avril 2035		
Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA		
Concessionnaire de la licence : Non applicable		
Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Etats-Unis	14/700,351	En cours d'examen
Australie	2015260929	En cours d'examen
Brésil	1120160254708	En cours d'examen
Canada	2,947,127	En cours d'examen
Chine	201580035131.6	En cours d'examen
Europe	15766230.5	En cours d'examen
Hong-Kong	17102721.3	En cours d'examen
Israël	248601	En cours d'examen
Japon	2017-515893	En cours d'examen
Corée	10-2016-7033725	En cours d'examen
Mexique	MX/A/2016/014306	En cours d'examen
Nouvelle Zélande	726794	En cours d'examen
Philippines	1-2016-502167	En cours d'examen
Russie	2016144908	En cours d'examen

FAMILLE 3 Titre : Marqueurs de thérapie HDL Demande prioritaire : 61/988,095 Demande PCT No. : PCT/IB15/000854 Date de dépôt PCT : 30 avril 2015 Date d'expiration prévue du brevet : 30 avril 2035 Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA Concessionnaire de la licence : Non applicable		
Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Singapour	11201609084Q	En cours d'examen
Afrique du Sud	2016/08301	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 issu de la demande américaine n° 10/956,065, concernent l'utilisation de phospholipides chargés négativement (tels que le composant DPPG du CER-001), pour le traitement des dyslipidémies comme l'hypercholestérolémie.

La Famille 4 a été concédée sous licence à Cerenis par l'Institut de Cardiologie d'Ottawa. Le contrat conclu entre cet institut et Liponex qui a été cédé à Cerenis, est décrit en aux paragraphes 22.3 et 22.4 du document de référence.

FAMILLE 4 Titre : Composition de phospholipides chargé et méthodes d'utilisation Demande prioritaire : 60/221,916 Demande PCT No. : PCT/CA2001/001102 Date de dépôt PCT : 31 juillet 2001 Dates d'expiration prévues du brevet : 31 juillet 2021 et 7 juin 2022 Propriétaire : Ottawa Heart Institute Concessionnaire de la licence : Cerenis Therapeutics Holding SA		
Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Etats-Unis	6,828,306	Délivré
Etats-Unis	7,390,783	Délivré

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 et intermédiaires.

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/N° de brevet	Etat
Australie	2014229638	En cours d'examen
Bresil	1120150235581	En cours d'examen
Canada	2900902	En cours d'examen
Chine	201480015700.6	En cours d'examen
Convention sur le Brevet Européen	14729036.5	En cours d'examen
Hong Kong	16100549.8	En cours d'examen
Hong Kong	16102047.1	En cours d'examen
Inde	7059/DELNP/2015	En cours d'examen
Indonésie	2017/00294	En cours d'examen
Israël	225785	En cours d'examen
Japon	2015-562366	En cours d'examen
Mexique	MX/a/2015/012877	En cours d'examen
Nouvelle Zélande	710696	En cours d'examen
Philipines	1-2015-501835	En cours d'examen
République de Corée	10-2015-7025911	En cours d'examen
Singapour	11201506456V	En cours d'examen
Afrique du Sud	2015/05860	En cours d'examen
Afrique du Sud	2017/05471	En cours d'examen
Etats-Unis	9,708,354	Délivré
Etats-Unis	9,643,915	Délivré
Etats-Unis	15/478,532	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 peptidiques 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 microvasculaire.

La Famille 6 englobe les brevets délivrés ou les demandes de brevet en cours d'examen dans 52 territoires (y compris l'Europe).

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/N° de brevet	Etat
Australie	2010213568	Délivré
Australie	2014268255	Délivré
Brésil	PI1008251-4	En cours d'examen
Canada	2,752,182	Délivré
Canada	2,982,157	En cours d'examen
Chine	ZL201080016764.X	Délivré
Chine	201410745103.0	En cours d'examen
Convention sur le brevet européen	2396017	Délivré Validé en Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Ancienne République yougoslave de Macédoine, Malte, Monaco, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Saint Marin, Slovaquie, Slovénie, Espagne, Suède, Suisse, Turquie, Royaume-Uni
Convention sur le brevet européen	2939683	Délivré Validé en Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Ancienne République yougoslave de Macédoine, Malte, Monaco, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Saint Marin, Slovaquie, Slovénie, Espagne, Suède, Suisse, Turquie, Royaume-Uni
Hong Kong	HK11165987	Délivré
Hong Kong	15110156.2	En cours d'examen
Inde	6109/DELNP/2011	En cours d'examen
Indonésie	W00201102881	Délivré
Indonésie	P00201404162	En cours d'examen
Israël	214576	En cours d'examen
Israël	240357	Autorisé
Japon	5719783	Délivré
Mexique	323244	Délivré
Mexique	343654	Délivré
Mexique	MX/a/2016/014789	En cours d'examen
Nouvelle Zélande	594516	Délivré
Philippines	1-2011-501638	Délivré
Philippines	1-2016-501912	En cours d'examen
République de Corée	10-1688547	Délivré

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/N° de brevet	Etat
Russie	2532222	Délivré
Russie	2014134333	En cours d'examen
Singapour	173624	Délivré
Afrique du Sud	2011/05997	Délivré
Etats-Unis	8,378,068	Délivré
Etats-Unis	8,993,597	Délivré
Etats-Unis	9,388,232	Délivré
Etats-Unis	15/207,158	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 ou 31 octobre 2031		
Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA		
Concessionnaire de la licence : Aucun		
Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Australie	2011317152	Délivré
Australie	2015227476	Délivré
Australie	2016203507	Autorisé
Australie	2017203486	En cours d'examen
Australie	2017264994	En cours d'examen
Brésil	1120130094850	En cours d'examen
Brésil	1220160258211	En cours d'examen
Canada	2,813,994	En cours d'examen
Chine	ZL201180061000.7	Délivré
Chine	201610534210.8	En cours d'examen
Chine	201710166195.0	En cours d'examen

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 ou 31 octobre 2031

Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA

Concessionnaire de la licence : Aucun

Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Convention sur le brevet européen	2629776	Délivré Validé en Albanie, Autriche, Belgique, Bulgarie, Suisse, Chypre, République Tchèque, Allemagne, Danemark, Estonie, Espagne, Finlande, France, Royaume-Uni, Grèce, Croatie, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lituanie, Luxembourg, Macédoine, Malte, Monaco, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Serbie, Suède, Slovénie, Slovaquie, Saint Marin, Turquie,
Convention sur le brevet européen	17175212.4	En cours d'examen
Hong Kong	13111188.4	Autorisé
Hong Kong	17101191.6	En cours d'examen
Hong Kong	17109901.0	En cours d'examen
Inde	2523/DELNP/2013	En cours d'examen
Indonésie	W00201301081	En cours d'examen
Israël	225785	Délivré
Israël	250367	En cours d'examen
Japon	5856177	Délivré
Japon	6127120	Délivré
Japon	2016-114435	Autorisé
Japon	2017-077272	En cours d'examen
Macau	J/002633	Délivré
Mexique	337179	Délivré
Mexique	MX/a/2015/004879	En cours d'examen
Mexique	MX/a/2016/001827	En cours d'examen
Mexique	MX/a/2016/009150	En cours d'examen
Nouvelle Zélande	607928	Délivré
Nouvelle Zélande	621551	Délivré
Nouvelle Zélande	705731	Délivré
Nouvelle Zélande	718514	Autorisé
Nouvelle Zélande	728819	En cours d'examen
Nouvelle-Zélande	734152	En cours d'examen
Philippines	1-2013-500480	Autorisé
Philippines	1-2016-502175	En cours d'examen
Philippines	1-2017-501185	En cours d'examen
Philippines	1-2017-501294	En cours d'examen
République de Corée	10-2013-7011634	Autorisé
Russie	2576402	Délivré
Russie	2015156469	En cours d'examen
Russie	2016128750	En cours d'examen

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 ou 31 octobre 2031		
Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA		
Concessionnaire de la licence : Aucun		
Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Singapour	189019	Délivré
Singapour	2014012850	En cours d'examen
Singapour	10201604731S	Délivré
Singapour	102017082375	En cours d'examen
Afrique du Sud	2013/01827	Délivré
Afrique du Sud	2014/02287	Délivré
Afrique du Sud	2016/05798	En cours d'examen
Afrique du Sud	2017/07074	En cours d'examen
Etats-Unis	8,349,833	Délivré
Etats-Unis	9,085,585	Délivré
Etats-Unis	9,713,619	Délivré
Etats-Unis	9,757,381	Délivré
Etats-Unis	15/681,944	En cours d'examen

Famille 8 : Agonistes PPAR (CER-002)

La Famille 8 concerne les agonistes du récepteur activé de proliférateurs de peroxyosome (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 : Agonistes du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosome (PPAR)		
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/N° de brevet	Etat
Australie	2002323776	Délivré
Brésil	PI 0211844-0	Déposé
Canada	2,457,054	Délivré
Convention sur le brevet européen	1424330	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	253644	Délivré

FAMILLE 8a Titre : Agonistes du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyssome (PPAR) 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/N° de brevet	Etat
Etats-Unis	7,265,137	Délivré
Etats-Unis	7,648,999	Délivré
Etats-Unis	7,652,045	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/N° de brevet	Etat
Australie	2002335231	Délivré
Brésil	PI 0213243-5	Déposé
Canada	2,463,569	Délivré
Convention du brevet européen	1445258	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	258439	Délivré
Etats-Unis	7,119,104	Délivré
Etats-Unis	7,402,597	Délivré

FAMILLE 8c Titre : Activating Agent for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta Demande prioritaire : JP2006-114561 Demande PCT No. : PCT/JP2007/058899 Date de dépôt PCT : 18 avril 2007 Date d'expiration prévue du brevet : 18 avril 2027 Propriétaire : Nippon Chemiphar Co. Ltd. Concessionnaire de la licence : Cerenis Therapeutics Holding SA		
Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Australie	2007239283	Délivré
Australie	2013202514	Délivré
Brésil	PI 0710266-6	Déposé
Canada	2,649,735	Délivré
Convention sur le	2014652	Délivré

FAMILLE 8c**Titre : Activating Agent for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta****Demande prioritaire : JP2006-114561****Demande PCT No. : PCT/JP2007/058899****Date de dépôt PCT : 18 avril 2007****Date d'expiration prévue du brevet : 18 avril 2027****Propriétaire : Nippon Chemiphar Co. Ltd.****Concessionnaire de la licence : Cerenis Therapeutics Holding SA**

Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
brevet européen		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	310033	Délivré
Nouvelle Zélande	572268	Délivré
Fédération de Russie	2435764	Délivré
Afrique du Sud	2008/09148	Délivré
Etats-Unis	8,404,726	Délivré
Norvège	341476	Délivré

FAMILLE 8d**Titre : Activator for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta****Demande prioritaire : JP2008-105899****Demande PCT No. : PCT/JP2009/57946****Date de dépôt PCT : 15 avril 2009****Date d'expiration prévue du brevet : 15 avril 2029****Propriétaire : Nippon Chemiphar Co. Ltd.****Concessionnaire de la licence : Cerenis Therapeutics Holding SA**

Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Australie	2009236877	Délivré
Brésil	PI 0911197-2	Déposé
Canada	2,721,339	Autorisé
Convention sur le brevet européen	09731677.2	Déposé
Israël	208754	Délivré
Mexique	309281	Délivré
Nouvelle Zélande	588612	Délivré
Fédération de Russie	2501794	Délivré
Afrique du Sud	2010/07392	Délivré
Etats-Unis	8,648,208	Délivré

FAMILLE 8e Titre : PPAR Delta Activators Demande prioritaire : JP2000-243596 Demande PCT No. : PCT/JP01/6836 Date de dépôt PCT : 9 août 2001 Date d'expiration prévue du brevet : 9 août 2021 Propriétaire : Nippon Chemiphar Co. Ltd. Concessionnaire de la licence : Cerenis Therapeutics Holding SA		
Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Etats-Unis	6,787,552	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/N° de brevet	Etat
Etats-Unis	7,078,422	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.

FAMILLE 9 Titre : Particules porteuses pour la délivrance de 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/N° de brevet	Etat
Etats-Unis	6,514,523	Délivré

Famille 10 : Nouveau protocole de traitement de l'Hypoalphalipoprotéinémie Familiale Primaire

FAMILLE 10 Titre : Nouveau protocole de traitement de l'Hypoalphalipoprotéinémie Familiale Primaire Demande prioritaire : 62/373,508 Demande de PCT No : PCT/FR2016/01348 Date de dépôt PCT : 11 août 2016 Date d'expiration prévue du brevet : 11 août 2036 (en considérant que la demande PCT est déposée le 11 août 2016) Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA Concessionnaire de la licence : Non applicable		
Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Etats-Unis	62/373,508	En cours d'examen

Famille 11 : Cargomer®

Cette famille de brevets concerne les Cargomer® qui sont des transporteurs, complexes composés d'une apolipoprotéine sous forme monomère ou multimère et d'un ou plusieurs principes actifs, afin d'assurer la délivrance de ces derniers.

Ces Cargomer® peuvent transporter des molécules biologiquement actives ou utiles au diagnostic. Ces Cargomer® offrent plusieurs avantages en termes de capacité, de sécurité et de ciblage par rapport à d'autres vecteurs tels que liposomes, particules HDL discoïdales ou sphériques et l'albumine.

L'utilisation de CER-001 marqué pour l'imagerie et le traitement de tumeurs est couverte par la Famille 13.

FAMILLE 11 Titre : Cargomers Demande prioritaire : N/A Demande de PCT No : Date de dépôt PCT : Date d'expiration prévue du brevet : Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA Concessionnaire de la licence : Non applicable		
Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Etats-Unis	62/543,470	Déposé

Famille 12 : Apomer®

Cette famille de brevets concerne des Apomer®, qui sont des complexes pauvres en lipides comprenant une apolipoprotéine sous forme monomère ou multimère complexée avec des molécules amphiphiles tels que des phospholipides. Les Apomer® offrent plusieurs avantages par rapport aux lipoprotéines discoïdales mimétiques de HDL. L'administration d'un Apomer™ pourrait être un moyen plus efficace de favoriser l'efflux cellulaire du cholestérol par rapport aux mimétiques de HDL car les Apomer® sont par construction pauvres en lipides et donc capables de mieux interagir avec l'ABCA1, le transporteur responsable de l'efflux cellulaire de cholestérol.

FAMILLE 12 Titre : Apomers Demande prioritaire : N/A Demande de PCT No : Date de dépôt PCT : Date d'expiration prévue du brevet : Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA Concessionnaire de la licence : Non applicable		
Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Etats-Unis	62/543,466	Déposé

Famille 13 : Complexes de lipoprotéines marqués pour imagerie et traitement des tumeurs

FAMILLE 13 Titre : Complexes de lipoprotéines marqués pour imagerie et traitement des tumeurs Demande prioritaire : N/A Demande de PCT No : Date de dépôt PCT : Date d'expiration prévue du brevet : Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA Concessionnaire de la licence : Non applicable		
Pays	N° de la demande/N° de brevet	Etat
Etats-Unis	62/588,826	Déposé

Famille 14 : Vecteur lipophile de délivrance de médicament, procédés et utilisation

La Famille 14 concerne des particules de délivrance de médicaments hydrophobes et autres agents actifs.

Cette famille comprend des revendications sur les particules de délivrance de médicaments, des procédés pour leur formulation, des compositions pharmaceutiques contenant les particules de délivrance de médicaments et l'utilisation des particules de délivrance de médicaments et compositions pharmaceutiques dans un large éventail d'applications, y compris le traitement du cancer, infections bactériennes et infections fongiques.

La Famille 14 est licenciée à Cerenis par le Children's Hospital & Research Center d'Oakland. Cerenis a obtenu cette licence via l'acquisition des actifs de Lypro Biosciences, Inc. Cet accord est décrit à la section 22.11 du présent document.

Famille 14 Titre : Vecteur lipophile de délivrance de médicament, procédés et utilisation Demande prioritaire : 60/447,508 et 60/508,035 Demande PCT No. : PCT/US2004/004295 Date de dépôt PCT : 13 février 2004 Date d'expiration du brevet : 13 février 2024 Propriétaire : Children's Hospital & Research Center at Oakland Concessionnaire de la licence : Cerenis Therapeutics Holding SA		
Pays	Demande No./Brevet No.	Statut
Australie	2004212944	Délivré
Canada	2515892	Délivré
Convention	1596828	Délivré

Famille 14		
Titre : Vecteur lipophile de délivrance de médicament, procédés et utilisation		
Demande prioritaire : 60/447,508 et 60/508,035		
Demande PCT No. : PCT/US2004/004295		
Date de dépôt PCT : 13 février 2004		
Date d'expiration du brevet : 13 février 2024		
Propriétaire : Children's Hospital & Research Center at Oakland		
Concessionnaire de la licence : Cerenis Therapeutics Holding SA		
Pays	Demande No./Brevet No.	Statut
européenne sur les brevets		Validé en France, Allemagne, Irlande, Italie, Pays-Bas, Espagne, Suisse et Royaume Uni
Convention européenne sur les brevets	2314285	Délivré Validé en France, Allemagne, Royaume Uni et Suisse
Inde	241162	Délivré
Japon	4777873	Délivré
Japon	4786538	Délivré
Taiwan	369997	Délivré
Etats-Unis	7,824,709	Délivré
Etats-Unis	8,821,939	Délivré
Etats-Unis	9,107,826	Délivré
Etats-Unis	8,268,357	Délivré

Famille 15 : Vecteur de délivrance d'acide nucléique lipophile, procédés et utilisation de celui-ci.

La Famille 15 concerne des particules de délivrance de médicament pour la délivrance d'acides nucléiques, y compris un ARN interférent court, un ARN court à structure en épingle à cheveux, un micro ARN, un ARN antisens et un ADN antisens. Cette famille comprend des revendications relatives aux particules d'administration de médicament, des compositions pharmaceutiques contenant les particules d'administration de médicament et des procédés de fabrication et d'utilisation des particules d'administration de médicament.

La Famille 15 est licenciée à Cerenis par le Children's Hospital & Research Centre d'Oakland. Cerenis a obtenu cette licence via l'acquisition des actifs de Lypro Biosciences, Inc. Cet accord est décrit à la section 22.11 du présent document.

FAMILLE 15		
Titre : Vecteur de délivrance d'acide nucléique lipophile, procédés et utilisation de celui-ci		
Demande prioritaire : 61/076,521		
Demande PCT No. : PCT/US2009/048958		
Date dépôt PCT : 26 juin 2009		
Date d'expiration du brevet : 26 juin 2029		
Propriétaire : Children's Hospital & Research Center at Oakland		
Concessionnaire de la licence : Cerenis Therapeutics Holding SA		
Country	Application No./Patent No.	Status :
United States	8,268,796	Délivré

Famille 16 : Complexes pour la délivrance de dinucléotides cycliques

La famille 16 concerne des complexes pour la délivrance de dinucléotides cycliques (CDN), des molécules qui agissent comme des messagers importants afin d'induire une réponse immunitaires contre les cellules tumorales mais qui sont susceptibles à la dégradation quand elles ne sont pas protégées.

FAMILLE 16 Titre : Complexes pour la délivrance de dinucléotides cycliques Demande prioritaire : 62/630,217 Demande PCT No. : Date dépôt PCT : Date d'expiration du brevet : Propriétaire : Cerenis Therapeutics Holding SA Concessionnaire de la licence : Non applicable		
Country	Application No./Patent No.	Status:
United States	62/630,217	Déposé

11.2.3. Contrats de collaboration, de recherche, de prestations de services et de licences accordés par la Société ou concédés à cette dernière

Se reporter au chapitre 22 du présent document de référence.

11.2.4. Nature et portée des brevets

L'ensemble des brevets et des demandes de brevet présentés ci-dessus, qu'ils fassent l'objet d'une licence exclusive ou qu'ils soient détenus en pleine propriété par la Société, soit au total 16 familles de brevets dont 91 demandes de brevet sont en cours d'examen et 368 brevets délivrés.

Cet ensemble de droits se compose de familles de brevets dont les durées varient de 2020 (pour la Famille 9) à 2039 si les brevets sont délivrés sur la Famille 16, 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 :

- CERENIS : marque n° 3435966 enregistrée aux États-Unis ;
- CERENIS : marque européenne n° 4596805 ;
- VASCLARIN : marque n° 4296399 enregistrée en France ;
- VASCLARITY : marque n° 4296403 enregistrée en France ;
- CARGOMER : demande de marque n° 87564075 déposée aux États-Unis ;

- APOMER : demande de marque n° 87564061 déposée aux Etats-Unis ;
- Cerenis possède l'URL de son site internet : www.cerenis.com

11.4. Litiges en matière de propriété intellectuelle

Néant.

12. INFORMATION SUR LES TENDANCES

12.1. Principales tendances depuis la fin du dernier exercice

La Société poursuit son programme de développement clinique dont les données les plus récentes sont détaillées au chapitre 6 du présent document.

Deux programmes distincts sont en cours :

(a) : CER-001, un mimétique de HDL. Une étude de Phase III (TANGO) pour l'indication de maladie orpheline FHPA destinée à évaluer l'effet de six mois de traitement chronique par CER-001 chez 30 patients atteints de déficience en HDL. Le recrutement actif des patients dans l'étude de phase III TANGO a été finalisé au mois d'octobre 2017. Les résultats sont attendus au cours du quatrième trimestre 2018.

(b) : CER-209, un agoniste innovant et sélectif du récepteur P2Y13. La société va initier prochainement la dose multiple de la phase I commencé au cours de l'exercice 2017. Les résultats de cette étude sont attendus sur le second semestre 2018.

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

Néant.

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

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

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

14.1. Informations générales relatives aux fondateurs, dirigeants et administrateurs

Jusqu'au 12 juillet 2005, la Société était constituée sous forme de société par actions simplifiée.

L'assemblée générale du 12 juillet 2005 a décidé la transformation de la Société en société anonyme à conseil d'administration et a adopté de nouvelles règles de gouvernance.

Un descriptif résumé des principales stipulations des statuts de la Société et du règlement intérieur relatif au conseil d'administration et aux Comités spécialisés figure respectivement aux paragraphes 21.2 « Acte constitutif et statuts » et 16.3 « Comités spécialisés » du présent document.

14.1.1. Composition du conseil d'administration

A la date du présent document, le Conseil d'administration de la Société est composé de huit membres. Un censeur (ne prenant pas part aux votes) a également été désigné.

Nom	Fonctions dans la Société	Indépendant	Age	Sexe	Nationalité	Nombre d'actions de la Société détenues	AG de 1 ^{ère} Nomination AG de renouvellement	Année de fin de mandat *
Richard Pasternak	Président du Conseil C. des Rém. (Pdt) C. d'Audit C. de la Recherche	Non	69	H	Américaine	1 617	Président : CA du 28/05/2014 CA du 26/10/2011 AG du 09/05/2012 AG du 06/02/2015	2018
Jean-Louis Dasseux	Directeur Général Administrateur	Non	60	H	Française	1 230 602	Directeur Général : CA du 12/07/2005 AG du 12/07/2005 AG du 29/05/2008 AG du 09/05/2012 AG du 06/02/2015	2018
Michael Davidson	Administrateur C. de la Recherche (Pdt)	Oui	61	H	Américaine	1 102	CA du 16/01/2015 AG du 06/02/2015	2018
Marc Rivière	Administrateur C. des Rémunérations	Non	59	H	Française	0	CA du 16/01/2015 AG du 06/02/2015	2018
Christian Chavy	Administrateur C. d'Audit (Pdt)	Oui	68	H	Française	2 756	AG du 06/02/2015	2018
Catherine Moukheibir	Administrateur C. d'Audit	Oui	58	F	Britannique	0	CA du 27/05/2015 AG du 29/09/2015	2018
Laura A. Coruzzi	Administrateur C. des Rémunérations C. de la Recherche	Oui	65	F	Américaine	0	CA du 27/05/2015 AG du 29/09/2015	2018
Karen Noël	Administrateur	Non	45	F	Française	0	AG du 09/06/2017	2020
Total	8	4		3 F 4 H		1 236 077		

Bpifrance Participations représentée par Olivier Martinez	Censeur	Non	47	H	Française	0	AG du 20/07/2010 AG du 06/02/2015 Changement de Représentant permanent : CA du 27/05/2015	2018
--	---------	-----	----	---	-----------	---	---	------

Changements intervenus dans la composition du Conseil au cours de l'exercice 2017 :

Administrateur concerné	Nature du changement	Date	Effet en termes de diversité
Karen Noël	Nomination	AG 09/06/2017	Féminisation

Il est précisé que l'ensemble des mandats des administrateurs, à l'exception de Madame Karen Noël, arrive à échéance à l'issue de la prochaine Assemblée générale.

Les administrateurs sont nommés pour une durée de 3 années, renouvelable. Le Président est nommé pour la durée de son mandat d'Administrateur.

Indépendance des membres du Conseil

Parmi les membres du conseil, quatre d'entre eux sont considérés comme indépendants conformément aux critères édictés par le Code Middlenext dans sa troisième recommandation (repris à l'article 3 du règlement intérieur du conseil), à savoir : Madame Laura A. Coruzzi, Madame Catherine Moukheibir, Monsieur Michael Davidson et Monsieur Christian Chavy.

Le tableau ci-après présente une synthèse de la situation des administrateurs indépendants au regard des critères d'indépendance retenus :

Critère d'indépendance	Laura A. Coruzzi	Catherine Moukheibir	Michael Davidson	Christian Chavy
Ne pas avoir été, au cours des 5 dernières années; et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la société ou d'une société de son groupe	X	X	X	X
Ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significatives avec la société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc...)	X	X	X	X
Ne pas être actionnaire de référence de la société ou de détenir un pourcentage de droit de vote significatif	X	X	X	X
Ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence	X	X	X	X
Ne pas avoir été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de l'entreprise	X	X	X	X
Conclusion sur l'indépendance	Indépendant	Indépendant	Indépendant	Indépendant

Les autres administrateurs ne répondent pas aux critères d'indépendance édictés par le Code Middlenext.

Il est précisé qu'aucun administrateur indépendant n'entretient de relation d'affaires avec la Société et son groupe.

Représentation des femmes et des hommes au sein du Conseil

A titre préalable, il est rappelé que le Conseil comporte parmi ses membres trois femmes et cinq hommes, soit un écart de deux entre les membres de chaque sexe, conformément aux règles légales en matière de parité.

Les objectifs de la Société en matière de diversification de la composition du conseil sont les suivants : dans le cadre des candidatures aux fonctions d'administrateurs soumises par le conseil à l'Assemblée Générale tenue en 2018 à l'effet de statuer sur les comptes de l'exercice écoulé, il sera tenu compte des règles légales de parité afin de maintenir un écart entre le nombre de membres de chaque sexe de 2 maximum.

Adresses professionnelles des administrateurs et du censeur

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 et du censeur sont les suivantes :

Marc Rivière : 2 Place Alexis Nihon, Suite 902, 3500 Blvd De Maisonneuve West, Westmount, Quebec H3Z 3C1, Canada

Michael Davidson : University of Chicago, Pritzker School of Medicine, 924 East 57th Street #104, Chicago, IL 60637, Etats-Unis

Christian Chavy : Ixaltis, Immeuble Alliance – bâtiment A, 178 rue des Frères Lumières – 74160 Archamps Technopole

Catherine Moukheibir : Immeuble la Perle Bleue, rue Furn El Hayek Achrafieh – Beyrouth, Liban

Laura A. Coruzzi : ReGenXBIO Inc, 400 Madison Ave, Suite 8F – New York, NY 10017, Etats-Unis

Karen Noël : Partech Partners : 18, Avenue de Messine, 75008 Paris

Bpifrance Participations : 27/31, avenue du général Leclerc, 94710 Maisons Alfort Cedex

Expertise et expérience

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles exercent et qu'elles ont précédemment exercées (se référer au paragraphe 14.1.5 du présent document).

Liens familiaux

Il n'existe entre les mandataires sociaux listés ci-dessus aucun lien familial.

Autres déclarations

A la connaissance de la Société et au jour de l'établissement du présent document, aucun des membres du conseil d'administration et de la Direction Générale, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associé à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur ;
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris par des organismes professionnels désignés).

14.1.2. Autres mandats sociaux en cours

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

Nom	Société	Nature du mandat ou des fonctions	Forme juridique et nationalité
Richard Pasternak	Magenta Medical Ltd	Administrateur	Société de droit israélien
Jean-Louis Dasseux	Cerenis Therapeutics Inc	CEO	Société de droit américain
Christian Chavy	<i>A titre personnel</i> Ixaltis	Président du Conseil	Société par actions simplifiée
Michael Davidson	<i>A titre personnel</i> Corvidia Therapeutics	CEO	Société de droit américain
Marc Rivière	<i>A titre personnel</i> GLWL Inc	Administrateur	Société de droit canadien
	Esperas Inc	Administrateur	Société de droit canadien
	Aurka Inc	Censeur	Société de droit canadien
	AL-S Pharma AG	Administrateur	Société de droit suisse
	Optina Diagnostics	Administrateur	Société de droit canadien
	MRCL Inc	Fondateur et Président	Société de droit canadien
	Mediti Inc	Administrateur	Société de droit canadien
	Panther Dental Inc	Censeur	Société de droit canadien
Modulate Inc	Censeur	Société de droit canadien	
Catherine Moukheibir	<i>A titre personnel</i> Ablynx nv	Administrateur	Société de droit belge cotée
	MedDay Pharmaceuticals	Président du Conseil	Société de droit français
	Zealand Pharma	Administrateur	Société de droit danois
	GenKyoTex	Administrateur	Société de droit suisse
	Orphazyme	Administrateur	Société de droit danois cotée
Laura A. Coruzzi	<i>A titre personnel</i> Taaneh	Administrateur	Société de droit américain
Karen Noël	<i>A titre personnel</i> Partech Partners	General partner Legal and Operations	Société de droit français

Tous les mandats sont exercés en dehors du groupe à l'exception du mandat de Chief Executive Officer de Cerenis Therapeutics Inc. exercé par Jean-Louis Dasseux.

14.1.3. Administrateurs dont le mandat a pris fin en 2017

Néant.

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

A la date du présent document, les autres mandats sociaux exercés hors groupe 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	Association of Black Cardiologists Fondateur de l'"American Heart Association" Essentialis Therapeutics Bridge Medecines	Administrateur Directeur Administrateur Conseil scientifique
Jean-Louis Dasseux	-	
Christian Chavy	<i>A titre personnel</i> Gedeon Richter Preglem Greer Laboratoires Inc Stallergenes	Administrateur Administrateur Administrateur et Directeur Général
Michael Davidson	-	-
Marc Rivière	Aptalis (anciennement Axcan) Canada Colucid Festival Classica OBNL	Administrateur Censeur Administrateur
Catherine Moukheibir	<i>A titre personnel</i> OctoPlus,NL (société ayant fait l'objet d'une cession) Creabilis (société ayant fait l'objet d'une cession) Innate Pharma	Administrateur Président du conseil Membre du directoire
Laura A. Coruzzi	-	
Karen Noël	<i>A titre personnel</i> Gide Loyrette Nouel Morgan Lewis & Bockius LLP	Associée Associée

14.1.5. Biographies des Administrateurs



Richard PASTERNAK

Président du Conseil d'administration et Administrateur

Richard C. Pasternak a occupé au cours des 35 dernières années le poste de clinicien-chercheur académique et biopharmaceutique. Il est actuellement Professeur Clinique au sein du département de médecine et de pharmacologie du Weill Cornell Medical College, New-York. Le Dr Pasternak s'intéresse depuis longtemps aux troubles lipidiques et à l'athérosclérose, ainsi qu'aux modèles de pratique et de gestion des maladies, à l'épidémiologie et à la prévention. Il a été vice-président, responsable de la recherche clinique cardiovasculaire et responsable des affaires scientifiques et du leadership scientifique de Merck & Co de 2004 à 2010. Au sein de Merck, il a occupé des fonctions de cadre supérieur pour les questions scientifiques mondiales et a travaillé sur les questions stratégiques de développement des affaires, les affaires réglementaires et les affaires médicales. Auparavant, il a été directeur de la cardiologie préventive et de la réadaptation cardiaque au Massachusetts General Hospital de 1992 à 2004, et professeur associé de médecine à la Harvard Medical School.

Le Dr Pasternak est l'auteur de plus de 100 publications et a beaucoup parlé sur le développement de médicaments pour le traitement et la prévention des maladies cardiovasculaires, et de la façon dont les universités et l'industrie peuvent mieux collaborer dans la recherche biomédicale.

Il est actuellement membre du conseil d'administration de Magenta Medical Ltd.



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 85 brevets liés aux HDL, à la voie RLT, au traitement des maladies cardiovasculaires et sur la délivrance ciblée de principes actifs particulièrement en oncologie. Il est l'inventeur d'un mimétique d'HDL peptidique de grande capacité pour le transport inverse des lipides (l'ETC-642) et d'une série de petites molécules qui augmentent les HDL dans le sang (ETC-1001 et ETC-1002). Il a occupé des postes de direction chez Esperion Therapeutics (Sr Vice President of Business Development & Technologies, et Vice President of Chemistry & Technologies), société qui a développé la première génération de mimétiques d'HDL (pro-apoA-I, apoA-I Milano, peptide apoA-I) jusqu'à son acquisition par Pfizer pour 1,3 milliard de dollars. Avant de rejoindre Esperion, il était directeur de la recherche pour le groupe pharmaceutique français Fournier, pour lequel il a établi et dirigé le centre de recherche d'Heidelberg, en Allemagne. Jean-Louis Dasseux est titulaire d'un MBA de la Ross School of Business de l'Université du Michigan, aux États-Unis. Il a obtenu sa maîtrise en biochimie à l'Université de Bordeaux II et son doctorat en chimie physique à l'Université de Bordeaux I. Il a occupé des postes de chercheur postdoctoral au Département de chimie de l'Université de Laval au Québec, dans le Département de physique de l'Université du Tennessee à Knoxville, États-Unis, et au sein le Laboratoire européen de biologie moléculaire à Heidelberg en Allemagne.



Marc RIVIERE

Administrateur

Marc Rivière rejoint l'équipe de TVM Life Science basée à Montréal en 2013, après vingt ans de développement international de médicaments, précédés d'une expérience de dix ans de pratique médicale et de santé publique en Europe et au Moyen-Orient. Son expertise s'étend sur les aspects du développement de médicaments dans différentes indications cliniques, du préclinique à la surveillance post commercialisation. Il est Associé Général et Directeur Médical de TVM Life Science. Avant de rejoindre TVM, Marc était Vice-président, Axcan Pharma Inc., en charge du développement clinique, des affaires médicales et de pharmacovigilance. Il a également occupé le poste de Vice-président senior, développement clinique, Caprion Pharmaceuticals, Directeur Médical, Bioniche Life Sciences Inc., Directeur général, Xenon Genetics Inc., Vice-président des affaires cliniques, Aeterna Labs et Vice-président exécutif et Directeur régional, Quintiles Inc. Marc a obtenu son diplôme spécialisé en maladies tropicales à l'Université de

Bordeaux II, France, et son doctorat de médecine à l'Université Paul Sabatier, Toulouse, France. Il est administrateur de GLWL Inc., Esperas Inc., Mediti Inc., AL-S Pharma AG, Optina Diagnostics Inc., observateur de Panthera Dental Inc., Modulate Inc. et Aurka Inc.



Christian CHAVY

Administrateur

Christian Chavy apporte à l'entreprise sa profonde expérience du management des sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques.

Christian Chavy a exercé les fonctions de Directeur Général du groupe Stallergenes de mars 2014 à mars 2016. Auparavant, il a occupé dès 2010 des fonctions stratégiques au sein du fonds d'investissement ARES Life Science, dédié à la Santé. Il a également occupé la fonction de Président des Opérations Mondiales pour Actelion Pharmaceuticals (États-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 de l'Institut de Contrôle de Gestion de Paris (ICG).



Michael DAVIDSON

Administrateur

Le Dr Davidson est professeur de médecine et directeur de la cardiologie préventive à l'Université de Chicago. Il a obtenu son diplôme de médecine du Collège de médecine de l'Ohio State University à Columbus et a ensuite complété sa résidence et sa bourse de cardiologie au Rush University Medical Center de Chicago. Chercheur actif, les antécédents de recherche clinique du Dr Davidson englobent des essais cliniques pharmaceutiques et nutritionnels. Ses recherches approfondies sur les statines, les nouveaux médicaments hypolipémiants et la réduction des facteurs de risque non pharmacologiques ont fait de lui un leader d'opinion clé dans ce domaine. Auteur prolifique et conférencier sur les troubles lipidiques, la nutrition et l'athérosclérose, le professeur Davidson a coordonné plus de 1 000 essais cliniques dans des domaines de cardiologie préventive, a publié plus de 250 articles pour des revues médicales de premier plan et a écrit 3 livres sur la lipidologie. Certifié en médecine interne, en cardiologie et en lipidologie clinique, le Dr Davidson est membre de l'American College of Cardiology et de l'American College of Chest Physicians.



Catherine MOKHEIBIR

Administratrice

Catherine Moukheibir a 23 ans d'expérience en finance dont 18 dans l'industrie des biotechnologies, ayant occupé de nombreux postes de direction et d'administratrice. Elle est présidente du conseil d'administration de MedDay Pharmaceuticals (société privée, France), présidente des comités d'audit et administratrice indépendante de Zealand et de Genkyotex (respectivement sociétés danoise et française, cotées), membre des comités d'audit et administratrice indépendante d'Ablynx et Cerenis Therapeutics (respectivement sociétés belge et française, cotées). Entre mars 2011 et décembre 2016, elle était membre du Comité Exécutif d'Innate Pharma (cotée, France), en charge d'une restructuration financière majeure



Laura A. CORUZZI

Administratrice

Laura A. Coruzzi est première vice-présidente de la Propriété Intellectuelle chez REGENXBIO. Avant de rejoindre REGENXBIO, Dr Coruzzi était membre du Cabinet de Droit de la Propriété Intellectuelle chez Jones Day, un cabinet d'avocats international. Auparavant, elle a exercé chez Pennie & Edmonds LLP où elle a été l'un des premiers membres du département Sociétés de biotechnologie du groupe, fondé par S. Leslie Misrock, appelé « le père du droit des brevets des biotechnologies ». Laura Coruzzi a représenté des clients du secteur des biotechnologies et de la pharmacie pendant près de 30 ans, se concentrant sur la planification stratégique et le management de portefeuilles de brevets conçus pour protéger les nouvelles technologies émergentes, ainsi que les produits thérapeutiques et les diagnostics biologiques et pharmaceutiques matures. Elle conseille ses clients quant à l'évaluation de leurs portefeuilles, les enquêtes de due diligence, les demandes et interférences de brevets, les procédures d'opposition en Europe et l'octroi des licences dans une multitude de disciplines, dont l'ingénierie génétique, la virologie, les produits thérapeutiques biologiques à base de petites molécules. Sa pratique comprend également la demande de brevets, les contentieux et les recours devant la Chambre des recours de l'USPTO, le Circuit Fédéral et la Cour Suprême des Etats-Unis, où elle a obtenu en 2000, avec son équipe, suite au verdict du jury, un reversement de 18 millions de dollars pour Cadus Pharmaceutical Corporation au titre d'une affaire concernant des analyses en milieu cellulaire pour le dépistage de drogues. Plus récemment, elle était membre de l'équipe représentant Myriad dans l'Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics (Cour suprême américaine 2013).

Laura Coruzzi a obtenu un Doctorat en biologie à l'Université de Fordham, New-York, et a suivi un programme de recherche post-doctorale à la Mount Sinai School of Medicine, New-York, avant de se lancer dans le droit.



Karen NOEL

Administratrice

Karen Noël, Avocate est General Partner chez Partech Ventures depuis janvier 2017, le fonds d'investissement spécialiste du numérique et des nouvelles technologies, répartis sur trois bureaux à savoir de San Francisco, Paris et Berlin. Auparavant chez Gide, Karen Noël, spécialiste de M&A, levées de fonds et d'introductions en Bourse, intègre le fonds Partech Ventures. Karen Noël intervient en matière de levées de fonds et d'IPO dans le secteur du numérique, des nouvelles technologies et des biotechnologies. Elle dispose d'une expérience particulière auprès des fonds d'amorçage et de venture dans le cadre de leurs investissements dans des start-up, opérations qu'elle a menées un grand nombre de fois et notamment pour DBV, ManoMano, Teads ou Sigfox. Elle est intervenue dans les levées de financement de DBV et de MedDay Pharmaceuticals. Diplômée de l'Essec et de l'université Paris II Panthéon-Assas, Karen Noël débute chez De Pardieu Brocas Maffei puis rejoint Morgan Lewis où elle exerce pendant près de dix ans en qualité d'associée avant d'intégrer Gide en novembre 2013.



Olivier MARTINEZ

Représentant de Bpifrance Participations, Censeur

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

Olivier Martinez a commencé sa carrière au sein du cabinet de conseil Capgemini Consulting où il a participé à des projets de transformation dans les secteurs pharmaceutiques et santé. En 2000, il rejoint Bioam, une société de gestion investissant en amorçage dans le domaine des sciences de la vie, comme Chargé d'affaires puis Directeur d'investissement et membre du directoire. En 2010, Bioam a été repris par Bpifrance Investissement (anciennement CDC Entreprises). Au sein de Bpifrance, Olivier Martinez est responsable d'investissements dans des sociétés du secteur des sciences de la vie (amorçage, capital-risque, sociétés cotées).

Olivier est ancien élève de l'École Normale Supérieure (Ulm), il détient un Doctorat de Biologie cellulaire de l'Université Paris XI, ainsi qu'un MBA du Collège des Ingénieurs.

14.1.6. Opérations sur titres des dirigeants

Aucune opération sur titre n'a été déclarée par les dirigeants en 2017.

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

A la connaissance de la Société et au jour de l'établissement du présent document, aucun conflit d'intérêts n'est identifié entre les devoirs de chacun des membres du conseil d'administration et de la direction générale à l'égard de la Société en leur qualité de mandataire social et leurs intérêts privés ou autres devoirs.

A la connaissance de la Société et au jour de l'établissement du présent document, il n'existe pas d'arrangement ou d'accord conclu avec les principaux actionnaires, des clients ou des fournisseurs aux termes desquels l'un des membres du conseil d'administration et de la direction générale a été sélectionné en cette qualité.

A la connaissance de la Société et au jour de l'établissement du présent document, il n'existe aucune restriction acceptée par les membres du conseil d'administration et de la direction générale concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société. Les engagements de lock-up post IPO au 31 décembre 2015, pour les investisseurs, ont été levés à l'issue du communiqué de presse annonçant les résultats négatifs de CARAT.

Les dispositions du Règlement intérieur du Conseil d'administration concernant la gestion des conflits d'intérêts figurent en son article 2.5 et sont les suivantes :

« Chaque administrateur a le devoir et l'obligation de faire part spontanément au Conseil d'administration de toute situation de conflit d'intérêts, même potentielle ou à venir avec la Société, ou une de ses filiales, dans laquelle il se trouve ou est susceptible de se trouver. Il doit s'abstenir de participer aux débats ainsi qu'au vote de la ou des délibérations correspondantes, voire démissionner.

Le Président du Conseil d'administration ou la moitié des administrateurs présents peut également décider que l'administrateur devra s'abstenir des débats et du vote de la ou des délibérations correspondantes. L'administrateur s'engage, par ailleurs, dans cette hypothèse, à quitter la séance du Conseil d'administration le temps des débats et du vote de la ou des délibérations concernées.

A défaut de respecter ces règles d'abstention, voire de retrait, la responsabilité de l'administrateur pourrait être engagée.

En outre, le Président du conseil d'administration ne sera pas tenu de transmettre au (x) administrateur(s) dont il a des motifs sérieux de penser qu'ils sont en situation de conflit d'intérêts des informations ou documents afférents au sujet conflictuel, et informera le conseil d'administration de cette absence de transmission.

Toute convention dont la conclusion est projetée intervenant entre un administrateur et la Société, directement ou indirectement ou par personne interposée, ou entre la Société et une société ou une entreprise où il est propriétaire, associé indéfiniment responsable, Gérant, administrateur, membre du Conseil de surveillance ou de façon générale dirigeant, sauf celles portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales au sens de l'article L. 225-39 du Code de commerce, doit être communiquée par l'administrateur intéressé au Président du Conseil d'administration. Lors de la délibération du Conseil d'administration ayant pour effet d'autoriser la conclusion de ladite convention, l'administrateur s'abstiendra de prendre part au vote. »

15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1. Rémunérations des administrateurs et dirigeants

Le conseil arrête la politique de rémunération des mandataires sociaux et les rémunérations de chacun d'eux sur proposition du comité des rémunérations.

Cette politique porte de façon exhaustive sur les rémunérations fixes, variables et exceptionnelles auxquelles s'ajoutent les avantages de toute nature consentis par la Société (retraites, indemnités de départ...).

Elle est déterminée non seulement en fonction du travail effectué, des résultats obtenus, de la responsabilité assumée mais encore au regard des pratiques observées dans les entreprises comparables et des rémunérations des autres dirigeants de l'entreprise.

Les tableaux présentés ci-dessous, sont conformes à la recommandation AMF n° 2014-14.

Tableau n° 1 : tableaux de synthèse des rémunérations, des stock-options (SO) et actions gratuites (AGA) attribués à chaque dirigeant mandataire social

Tableau de synthèse des rémunérations, des stock-options (SO) et actions gratuites (AGA) attribués à chaque dirigeant mandataire social			
	Exercice 2015	Exercice 2016	Exercice 2017
Monsieur Richard Pasternak, Président du Conseil d'administration			
Rémunérations dues au titre de l'exercice	80 000 €	43 000 €	43 000 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice			
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)		150 547 €	
Valorisation des actions attribuées gratuitement (détaillées au tableau 4)			
Total	80 000 €	193 547 €	43 000 €
Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général			
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	618 070 €	462 376 €	464 155 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice			
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)			
Valorisation des actions attribuées gratuitement (détaillées au tableau 6)	185 137 €	2 651 873 €	
Total	803 207 €	3 114 249 €	464 155 €

Tableau n° 2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Le tableau suivant présente les rémunérations brutes dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2015, 2016 et 2017 et les rémunérations brutes versées au profit de ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	Exercice 2015		Exercice 2016		Exercice 2017	
	montants dus ⁽¹⁾	montants versés ⁽²⁾	montants dus ⁽¹⁾	montants versés ⁽²⁾	montants dus ⁽¹⁾	montants versés ⁽²⁾
Monsieur Richard Pasternak, Président du Conseil d'administration						
Rémunération fixe ⁽³⁾	40 000 €	40 000 €	40 000 €	40 000 €	40 000 €	⁽¹¹⁾ 40 000 €
Rémunération variable annuelle						
Rémunération variable pluriannuelle						
Rémunération exceptionnelle	40 000 €	⁽⁶⁾ 30 000 €	0	⁽⁹⁾ 10 000 €	0	0
Jetons de présence			3 000 €	⁽¹⁰⁾ 3 000 €	⁽¹⁰⁾ 3 000 €	0
Avantages en nature						
TOTAL	80 000 €	70 000 €	43 000 €	53 000 €	43 000 €	40 000 €
Monsieur Jean-Louis Dasseux						
Rémunération fixe ⁽⁴⁾	361 446 €	361 446 €	365 600 €	365 600 €	379 310 €	⁽¹¹⁾ 379 310 €
Rémunération variable annuelle ⁽⁵⁾	166 262 €	66 412 €	58 496 €	166 262 €	75 862 €	58 496 €
Rémunération variable pluriannuelle						
Rémunération exceptionnelle	⁽⁷⁾ 52 082 €	⁽⁷⁾ 52 082 €				
Jetons de présence						
Avantages en nature	⁽⁷⁾⁽⁸⁾ 38 280 €	⁽⁷⁾⁽⁸⁾ 11 697 €	⁽⁷⁾⁽⁸⁾ 38 280 €	⁽⁷⁾⁽⁸⁾ 25 520 €	⁽⁷⁾⁽⁸⁾ 8 983 €	⁽⁷⁾⁽⁸⁾ 8 983 €
TOTAL	618 070 €	483 900 €	462 376 €	557 382 €	464 155 €	446 789 €

(1) au titre de l'exercice.

(2) au cours de l'exercice.

(3) Depuis l'exercice 2015, le président perçoit une rémunération fixe de 40 000 euros au titre de ses fonctions de président du conseil

(4) 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 €.

Pour l'exercice 2016, le conseil d'administration, réuni le 21 janvier 2016, a fixé la rémunération brute annuelle de Monsieur Dasseux à 365 600 €.

Pour l'exercice 2017, le conseil d'administration, réuni le 17 janvier 2017, a fixé la rémunération brute annuelle de Monsieur Dasseux à 379 310 €.

(5) Le conseil d'administration réuni le 16 janvier 2015 a fixé l'objectif de bonus 2015 de Monsieur Dasseux à 40 % de sa rémunération fixe annuelle brute pour 2015 et fixé les critères suivants : (i) réussite de l'introduction en bourse (40 %), (ii) production des lots cliniques de CER-001 (20 %), (iii) inclusion du premier patient dans l'étude de phase II CARAT-HDL (20 %) et (iv) inclusion du premier patient dans l'étude de phase II/III TANGO (20 %). Cette partie lui a été versée en janvier 2016. L'appréciation de l'atteinte des critères a été faite par le conseil d'administration sur recommandation du comité des rémunérations.

Le conseil d'administration réuni le 21 janvier 2016 a fixé l'objectif de bonus 2016 de Monsieur Dasseux à 40 % de sa rémunération fixe annuelle brute pour 2016 et fixé les critères suivants : (i) Avancée et résultats de l'étude clinique CARAT (40 %), (ii) Avancée et recrutement des patients de l'étude clinique TANGO (20 %), (iii) Production des lots cliniques de CER-001 (20 %), (iv) Obtention de l'autorisation de la FDA (IND, Investigational New Drug application) pour le CER-209 (10 %), (v) Réussite d'un financement complémentaire à la suite de l'obtention de l'IND pour le CER-209 (10 %).

Le conseil d'administration réuni le 17 janvier 2017 a fixé l'objectif de bonus 2017 de Monsieur Dasseux à 40 % de sa rémunération fixe annuelle brute pour 2017. Le Conseil d'administration du 27 avril 2017 a fixé les critères suivants : (i) Avancée et résultats de l'étude clinique CARAT (20 % + 20 % en cas de surperformance), (ii) Avancée et recrutement des patients de l'étude clinique TANGO (15 % + 10 % en cas de surperformance), (iii) Phase 1 de CER-209 (10 % + 10 % en cas de surperformance), (iv) Finalisation de l'analyse intérimaire de TANGO (25 % + 20 % en cas de surperformance), (v) Financement (20 % + 10 % en cas de surperformance), (vi) création de nouvelles opportunités (10 % + 5 % en cas de surperformance), (vii) octroi de licence pour CER-002 (10 %).

(6) Le Conseil d'administration du 27 mai 2015 a décidé d'octroyer à M. Richard Pasternak, en sa qualité de Président du Conseil d'administration, un bonus de 10 000 euros bruts pour son accompagnement passé et un bonus de 20 000 euros bruts pour les travaux accomplis pendant l'introduction en bourse.

(7) Le Conseil d'administration du 27 mai 2015 a décidé d'octroyer 90 362 euros bruts à M. Jean-Louis Dasseux, en qualité de Directeur général, qui prendra la forme de la prise en charge par la Société d'une voiture de fonction (calcul des coûts sur 18 mois pour un total de 38 280 € constitué de l'avantage en nature et l'amortissement du véhicule acquis par la Société) et d'un versement en numéraire pour le solde (52 082€).

Cette rémunération exceptionnelle a été versée suite au succès de l'introduction en Bourse.

(8) Le montant indiqué au titre de l'avantage en nature correspond au montant total pris en charge par la Société concernant la mise à disposition d'une voiture de fonction pendant 18 mois (38 280 €), coût appliqué pendant 5.5 mois en 2015, 12 mois en 2016 et 0.5 mois en 2017.

(9) Le conseil d'administration du 21 janvier 2016 a décidé d'octroyer à M. Richard Pasternak, en sa qualité de Président du Conseil d'administration, un bonus exceptionnel de 10 000 euros brut pour ses activités dans le cadre de l'étude TANGO initiée en 2015.

(10) Au titre de sa présidence du comité des rémunérations.

(11) Les éléments de rémunération versés au Président du conseil et au Directeur général au titre de 2017 est soumis à l'approbation des actionnaires dans le cadre du « say on pay ex post »

Tableau n° 3 : Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non-dirigeants

Mandataires sociaux non dirigeants	Rémunérations	Montants nets versés au cours de l'exercice 2015	Montants nets versés au cours de l'exercice 2016	Montants nets versés au cours de l'exercice 2017
Marc Rivière ⁽¹⁾	Jetons de présence	0 €	0 €	0 €
	Autres rémunérations	0 €	0 €	0 €
Michael Davidson ⁽¹⁾	Jetons de présence	17 378 €	16 100 €	3 550 € ⁽⁶⁾
	Autres rémunérations	0 €	0 €	0 €
Christian Chavy ⁽²⁾	Jetons de présence	15 875 €	14 605 €	3 175 € ⁽⁶⁾
	Autres rémunérations	0 €	0 €	0 €
Catherine Moukheibir ⁽³⁾	Jetons de présence	15 000 €	20 000 €	3 750 € ⁽⁶⁾
	Autres rémunérations	0 €	0 €	0 €
Laura A. Coruzzi ⁽³⁾	Jetons de présence	0 €	26 600 € ⁽⁴⁾	2 662 € ⁽⁶⁾
	Autres rémunérations	0 €	0 €	0 €
Karen Noël ⁽⁵⁾	Jetons de présence	0 €	0 €	0 €
	Autres rémunérations	0 €	0 €	0 €
TOTAL		48 253 €	77 305 €	13 137 €

(1) Administrateur depuis le 16 janvier 2015 (cooptation par le Conseil du 16 janvier 2015, ratifiée par l'Assemblée du 6 février 2015).

(2) Administrateur depuis le 6 février 2015 (nomination par l'Assemblée du 6 février 2015).

(3) Administrateur depuis le 27 mai 2015 (cooptation par le Conseil du 27 mai 2015, ratifiée par l'Assemblée du 29 septembre 2015).

(4) Le montant versé en 2016, inclut le montant des jetons de présence du au titre de 2015 et 2016.

(5) Administrateur depuis le 9 juin 2017 (nomination par l'Assemblée du 9 juin 2017).

(6) Reliquat jetons de présence 2016, versé sur 2017.

L'Assemblée générale du 9 juin 2017 a porté le montant global de l'enveloppe des jetons de présence de 115 000 à 150 000 euros, applicable à l'exercice antérieur et maintenu jusqu'à décision contraire.

Lors de sa réunion du 1^{er} février 2018, le conseil, sur recommandation du comité des rémunérations a fixé de nouvelles règles de répartition des jetons de présence applicables dès l'exercice 2017, comme suit :

- fixer le montant des jetons de présence à 5 000 euros par réunion en personne, sur une base de quatre réunions physiques par an ;
- pour les « Board call » octroyer un montant additionnel de 5 000 euros en cas de participation à la majorité des réunions par voie téléphonique ;
- plafonner le montant annuel à 25 000 euros par administrateur ;

- pour ceux des membres qui président un des comités du Conseil, un montant additionnel de 3 000 euros sera octroyé.

Il est précisé que seul peuvent prétendre au versement des jetons de présence les administrateurs à l'exclusion du Directeur Général et des administrateurs représentants des fonds d'investissement.

Concernant le Président du Conseil d'Administration, ce dernier ne perçoit des jetons de présence qu'au titre de la présidence du comité des rémunérations.

Tableau n° 4 : Bons de souscription d'actions (BSA) et/ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) et/ou stock-options (SO) attribués à chaque dirigeant mandataire social par la Société ou toute société de son Groupe durant l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Le Président du conseil devra conserver, au nominatif 10 % des actions issues de l'exercice des options jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Il n'a pas été attribué de BSA, de BSPCE ni de stock option aux dirigeants mandataires en 2017.

Tableau n° 5 : Bons de souscription d'actions (BSA) et/ou bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) et/ou stock-options (SO) exercés par chaque dirigeant mandataire social durant l'exercice clos le 31 décembre 2017

Néant.

Tableau n° 6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2015, 2016 et 2017

Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social						
Actions de performance attribuées par l'assemblée générale des actionnaires durant l'exercice à chaque mandataire social par l'émetteur et par toute société du groupe	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général	Plan du 3 décembre 2015	200 000	2 420 000	3 décembre 2016	3 décembre 2017	L'attribution définitive n'est soumise à aucune condition de performance, cette attribution étant faite sans conditions autres que de présence
Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général	Plan du 21 janvier 2016	18 683	173 237	21 janvier 2017	21 janvier 2018	L'attribution définitive n'est soumise à aucune condition de performance, cette attribution étant faite sans conditions autres que de présence
Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général	Plan du 21 janvier 2016	52 580	243 773	La plus lointaine des deux dates : - 21 janvier 2017 - constat de la condition de performance	21 janvier 2018	Le conseil du 13 mars 2017, a constaté le non respect de la condition de performance de cette attribution d'actions gratuites.
TOTAL pour M. Jean Louis Dasseux		271 263	2 837 010			

Le Directeur Général devra conserver, au nominatif, 10 % des actions ainsi attribuées jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Tableau n° 7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social durant l'exercice clos le 31 décembre 2017

Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles durant l'exercice	Conditions d'acquisition
Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général	Plan du 3 décembre 2015	200 000	L'attribution n'est soumise à aucune condition de performance. Elle n'est soumise qu'à une condition de présence

Tableau n° 8 : Historique des attributions de bons de souscription d'actions (BSA) ou de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) et stock-options (SO) attribués aux mandataires sociaux

Se reporter aux tableaux figurant aux paragraphes 21.1.4.1 « Plan de bons de souscription d'actions » et 21.1.4.2 « Plan de BSPCE » et 21.1.4.3 « Plan d'options » du présent document.

Il est précisé que le Conseil du 25 août 2015 a décidé le principe d'une attribution de BSA à hauteur de 33 250 BSA à l'arrivée d'un administrateur indépendant et de 10 000 BSA chaque année, l'exercice desdits BSA devant être soumis aux mêmes critères de performance que ceux qui seront fixés pour les octrois faits au bénéfice des dirigeants et salariés de la Société.

Dans ce cadre, le Directeur Général, sur subdélégation du Conseil d'administration en date du 22 janvier 2016, a décidé d'octroyer, au profit des membres indépendants du Conseil, à savoir Madame Laura Coruzzi, Madame Catherine Moukheibir, Monsieur Christian Chavy et Monsieur Michael Davidson, un nombre total de 133 000 BSA, à hauteur de 33 250 chacun.

Madame Moukheibir n'a pas souscrit ses BSA ; ces derniers sont en conséquence caducs.

Leur prix d'émission sera égal à 9,36 euros. Ils seront exerçables à raison d'1/24^e à l'issue de chaque mois calendaire écoulé à compter du 3 décembre 2015.

Par ailleurs, concernant la politique d'attribution des BSA aux administrateurs indépendants, le Conseil du 25 avril 2016 a décidé de :

- réduire le nombre de BSA attribués à la nomination ;
- limiter les octrois à des circonstances exceptionnelles ;
- conserver les mêmes méthodes de fixation du prix que celles en vigueur.

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

	2015			2016			2017		
	BSPCE	BSA	Options	BSPCE	BSA	Options	BSPCE	BSA	Options
Prix moyen pondéré	-	-	-	5,45 €		4,22 €			
Nombre de droits consentis au cours de l'exercice aux dix salariés du Groupe attributaires du plus grand nombre de droits ainsi consentis à la date du Document	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre de droits exercés au cours de l'exercice par les dix salariés du Groupe attributaires du plus grand nombre de droits ainsi exercés à la Date du Document	0	0	0	43 250	0	10 000	0	0	0

Tableau n° 10 : Historique des attributions d'actions gratuites

Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social						
Actions de performance attribuées par l'assemblée générale des actionnaires durant l'exercice à chaque mandataire social par l'émetteur et par toute société du groupe	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général	Plan du 3 décembre 2015	200 000	2 420 000	3 décembre 2016	3 décembre 2017	L'attribution définitive n'est soumise à aucune condition de performance, cette attribution étant faite sans conditions autres que de présence
Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général	Plan du 21 janvier 2016	18 683	173 237	21 janvier 2017	21 janvier 2018	L'attribution définitive n'est soumise à aucune condition de performance, cette attribution étant faite sans conditions autres que de présence
Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général	Plan du 21 janvier 2016	52 580	243 773	La plus lointaine des deux dates : - 21 janvier 2017 - constat de la condition de performance	21 janvier 2018	Le conseil du 13 mars 2017, a constaté le non respect de la condition de performance de cette attribution d'actions gratuites.
TOTAL pour M. Jean Louis Dasseux		271 263	2 837 010			

- (1) *L'attribution définitive n'est soumise à aucune condition de performance, cette attribution étant faite au résultat du succès de l'introduction en Bourse. Elle est en revanche subordonnée au respect d'une condition de présence.*
- (2) *L'attribution définitive n'est soumise à aucune condition de performance. Elle est en revanche subordonnée au respect d'une condition de présence.*
- (3) *L'attribution définitive interviendra à la plus lointaine des deux dates suivantes : (i) un an à compter de la date d'attribution (soit le 21 janvier 2017) ou (ii) au moment de la constatation de l'atteinte du critère principal de l'étude CARAT, sous réserve du respect d'une condition de présence.*
- (4) *Le Directeur général devra conserver, au nominatif, 10 % des actions ainsi attribuées et ce, jusqu'à cessation de ses fonctions.*
- (5) *Les actions devront être conservées pendant une période minimale d'un an à compter de leur attribution définitive.*
- (6) *Le conseil du 13 mars 2017 a constaté la non atteinte de l'objectif de performance de cette attribution d'actions gratuites.*

Politique de conservation des stock-options et actions gratuites

En matière de stock-options, le conseil a décidé de fixer à 10 % la quantité d'actions issues de levées d'options devant être conservées par le Président du Conseil au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

En matière d'attribution d'actions gratuites, le conseil dans ses réunions du 3 décembre 2015 et du 21 janvier 2016 a décidé de fixer à 10 % la quantité d'actions attribuées gratuitement devant être conservées au nominatif par le Directeur Général jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Tableau n°11

Le tableau suivant apporte des précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants :

Tableau fixant les conditions de rémunération et autres avantages consentis aux dirigeants mandataires sociaux								
	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptible d'être dus en raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités dues au titre d'une clause de non concurrence	
	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non
Richard Pasternak Président du Conseil et Administrateur		x		x		x		x
Date de début de mandat : Cooptation au CA du 26 octobre 2011, ratifié par l'AG du 9 mai 2012 Date de fin de mandat : AG appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017								
Jean-Louis Dasseux Directeur Général et Administrateur		x	x		x			x
Date de début de mandat : AG du 12 juillet 2005 Date de fin de mandat : AG appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017								

Note : cf. paragraphe 15.3 ci-dessous pour le détail de l'indemnité de cessation de fonctions.

La société a souscrit, avec effet rétroactif au 1^{er} janvier 2016, un régime de retraite supplémentaire à cotisation définie - Art.83.

Les caractéristiques principales de ce contrat dont bénéficie Monsieur Dasseux, à l'instar de l'ensemble des salariés de la société sont les suivantes :

- contrat collectif d'assurances sur la vie à adhésion obligatoire et à cotisations définies (disposition de l'article 83 du code général des impôts, des branches 20 et 22 de l'article R321-1 du code des assurances et de l'article 242.1 du code de sécurité sociale) ;
- contrat proposé à l'ensemble du personnel conformément à l'article L. 242-1 du code de la sécurité sociale et à ses décrets d'application ;
- contrat proposé à l'ensemble du personnel sans conditions d'ancienneté, les mandataires sociaux (assimilés salariés) doivent bénéficier d'une autorisation de l'organe compétent pour en bénéficier ;
- la rémunération de référence est le salaire brut versé aux bénéficiaires du régime ;
- les droits sont acquis après chaque versement sous forme d'épargne financière à transformer en rente lors du départ en retraite ;
- les droits sont financés par une contribution patronale de 1,20 % des salaires, le cas échéant, les salariés peuvent effectuer des versements individuels ;
- un estimé des rentes est communiqué sur les relevés de situation annuelle individuels transmis au mois d'avril ; les sommes dépendent des supports choisis, de l'âge de départ à la retraite et des versements facultatifs individuels ;
- pas de charges fiscales, les cotisations versées sont exonérées socialement dans la limite de 5 % des salaires limitées à 5 plafonds annuels de sécurité sociale seul un forfait social de 20 % du montant des cotisations pris en charge par CERENIS est dû à l'URSSAF.

La charge comptabilisée par Cerenis au cours de l'exercice 2017 pour Monsieur Dasseux s'établit à 5 356 euros, à laquelle il convient d'ajouter le forfait social de 20 %.

Compte tenu des versements réalisés sur des fonds d'épargne au titre des exercices 2016 et 2017, l'estimation au 31 décembre 2017 de la rente annuelle dont bénéficiera Monsieur Dasseux à son départ à la retraite ressort à 582 €. Cette estimation est réalisée sur la base d'une revalorisation annuelle des fonds de 2.5%.

15.2. Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages au profit des administrateurs et dirigeants

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux.

La Société n'a pas versé de primes d'arrivée ou de départ aux mandataires sociaux.

15.3. Eléments de rémunérations et avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison ou postérieurement à la cessation des fonctions de dirigeants de la Société

Le Conseil du 27 février 2015 a modifié les conditions de versement de l'indemnité de rupture à Monsieur Dasseux, après recommandations du Comité des Rémunérations, au regard du caractère essentiel de la présence de du Directeur général à la poursuite des études cliniques de la Société et au bon développement de ses activités.

Les nouvelles conditions d'indemnité de rupture sont les suivantes :

En cas de (i) révocation du mandat de Directeur Général de Monsieur Dasseux non consécutif à une violation de la loi ou des statuts de la Société ou à une faute grave ou lourde ou (ii) non renouvellement auquel n'aurait pas consenti Monsieur Dasseux et non consécutif à une violation de la loi ou des statuts de la Société ou à une faute grave ou lourde, le Conseil d'administration pourra lui verser une indemnité dont le montant brut sera égal à la somme des rémunérations brutes annuelles, hors variables, qu'il aura perçues de la Société, à quelque titre que ce soit, au cours des vingt-quatre (24) mois précédant le départ si les deux critères suivants sont remplis à la date du départ :

- une structure de management permettant la conduite d'au moins l'une des deux études cliniques TANGO ou CARAT, étant précisé que ce critère sera considéré comme rempli si, à la date de départ, un directeur médical en charge des deux études a été recruté, la Société dispose du financement nécessaire à l'une des deux études au moins et le premier patient d'une des deux études au moins a été recruté ; et
- une capitalisation boursière moyenne au moins égale à 80 millions d'euros pendant trois mois à compter de l'introduction en bourse de la Société.

Les deux conditions fixées lors du Conseil du 27 février 2015 ont été remplies :

- la première condition puisque la société a conduit l'étude clinique CARAT dont les résultats négatifs ont été annoncés en mars 2017 ;
- la seconde condition également car la capitalisation boursière de l'entreprise, valorisée à plus de 226 millions d'euros le jour de son introduction en bourse n'est pas descendue en dessous de 80 millions dans les trois mois suivants l'introduction.

En simulant au 31 décembre 2017, le montant de l'indemnité de rupture à verser à Monsieur Dasseux et correspondant à la rémunération brute, hors variables, qu'il a perçu au cours des 24 derniers mois se serait établi à 744 910 euros.

15.4. Prêts et garanties accordés aux dirigeants

Néant.

15.5. Rapport sur la politique de rémunération

Le rapport Say On Pay ex-ante approuvé par le conseil d'administration du 1^{er} février 2018 est présenté ci-dessous :

Approbation des principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au Président du conseil d'administration et au Directeur Général

Cette partie constitue le rapport établi en application des articles L. 225-37-2 et R.225-29-1 du Code de commerce.

Dans le cadre de la détermination de la rémunération globale des dirigeants mandataires sociaux, le conseil d'administration sur proposition du comité des rémunérations a pris en compte les principes suivants, conformément aux recommandations de la R13 du Code Middenext de gouvernement d'entreprise de septembre 2016 :

- **Exhaustivité** : la détermination des rémunérations des mandataires dirigeants doit être exhaustive : partie fixe, partie variable (bonus), stock-options, actions gratuites, jetons de présence, conditions de retraite et avantages particuliers doivent être retenus dans l'appréciation globale de la rémunération.
- **Équilibre** entre les éléments de la rémunération : chaque élément de la rémunération doit être motivé et correspondre à l'intérêt général de l'entreprise.
- **Benchmark** : cette rémunération doit être appréciée, dans la mesure du possible, dans le contexte d'un métier et du marché de référence et proportionnée à la situation de la société, tout en prêtant attention à son effet inflationniste.
- **Cohérence** : la rémunération du dirigeant mandataire social doit être déterminée en cohérence avec celle des autres dirigeants et des salariés de l'entreprise.
- **Lisibilité des règles** : les règles doivent être simples et transparentes ; les critères de performance utilisés pour établir la partie variable de la rémunération ou, le cas échéant, pour l'attribution d'options ou d'actions gratuites doivent être en lien avec la performance de l'entreprise, correspondre à ses objectifs, être exigeants, explicables et, autant que possible, pérennes. Ils doivent être détaillés sans toutefois remettre en cause la confidentialité qui peut être justifiée pour certains éléments.
- **Mesure** : la détermination de la rémunération et des attributions d'options ou d'actions gratuites doit réaliser un juste équilibre et tenir compte à la fois de l'intérêt général de l'entreprise, des pratiques du marché et des performances des dirigeants.
- **Transparence** : l'information annuelle des « actionnaires » sur l'intégralité des rémunérations et des avantages perçus par les dirigeants est effectuée conformément à la réglementation applicable.

Pour fixer la politique de rémunération, le Conseil a revu dans l'ensemble les projets en cours et les perspectives d'avenir. Le Conseil a également examiné les événements récents ayant affecté l'entreprise et notamment les résultats de CARAT qui ont fait l'objet d'une publication le 1^{er} mars 2017, l'étude TANGO qui se poursuit ainsi que l'entrée en développement clinique du CER-209.

1/ Principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au Président du conseil d'administration

Ces principes et critères fixés par le Conseil, sur recommandations du comité des rémunérations sont les suivants :

- Rémunération fixe

La rémunération fixe du Président du conseil d'administration est déterminée en prenant en compte le niveau et la difficulté des responsabilités, l'expérience dans la fonction, l'ancienneté dans l'entreprise, et les pratiques relevées dans des sociétés comparables.

- Attribution de stock-options et de bons de souscription d'actions

Le Président du conseil peut se voir attribuer des options de souscription d'actions.

Le Président du conseil doit conserver au nominatif 10 % des actions issues de l'exercice des options jusqu'à la cessation de ses fonctions

Il peut également se voir attribuer des bons de souscription d'actions afin de l'intéresser à l'évolution du cours de Bourse en garantissant un investissement financier personnel dans le cadre de la souscription du bon.

- Rémunérations exceptionnelles

Le Conseil d'administration peut décider sur proposition du comité des rémunérations d'octroyer une rémunération exceptionnelle au Président du conseil d'administration au regard de circonstances très particulières. Le versement de ce type de rémunération doit pouvoir être justifié par un événement tel que la réalisation d'une opération majeure pour la société, etc.

La rémunération exceptionnelle est plafonnée à un maximum de 40 % de la rémunération fixe annuelle.

Jetons de présence

Le Président du conseil perçoit un montant fixe de jetons de présence au titre de ses fonctions de Président du comité des rémunérations.

Le cas échéant, le versement des éléments de rémunération exceptionnelle attribués au titre du mandat pour l'exercice 2018 est conditionné à l'approbation par l'Assemblée générale ordinaire des éléments de rémunération du Président du conseil d'administration versés ou attribués au titre dudit exercice. (vote ex post).

2/ Principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au Directeur Général

Ces principes et critères fixés par le Conseil, sur recommandations du comité des rémunérations sont les suivants :

- Rémunération fixe :

La rémunération fixe du Directeur Général est déterminée en prenant en compte le niveau et la difficulté des responsabilités, l'expérience dans la fonction, l'ancienneté dans l'entreprise, et les pratiques relevées dans des sociétés comparables.

Son montant est réexaminé chaque année par le conseil d'administration après avoir pris connaissance des travaux du comité des rémunérations.

- Rémunération variable annuelle

La rémunération variable annuelle cible correspond à 40 % de la rémunération fixe annuelle étant précisé, qu'en toutes hypothèses, la rémunération variable annuelle est plafonnée à un maximum de 50 % de la rémunération fixe annuelle notamment en cas de surperformance.

Le Directeur Général bénéficie d'une rémunération variable annuelle pour laquelle, le Conseil d'Administration, sur recommandation du Comité des rémunérations, définit chaque année des critères de performance diversifiés et exigeants, précis et préétablis, permettant une analyse complète de la performance, alignée avec la stratégie à moyen terme de l'entreprise et les intérêts des actionnaires (principalement liés à l'état d'avancement des programmes de R&D mais également à la recherche de financement, à la mise en place de partenariat et à la mise en œuvre de mesures de restructurations).

Les critères de performance retenus pour l'exercice 2018 sont les suivants :

- résultats de l'étude clinique TANGO ;
- Avancée et recrutement des patients de l'étude de phase I multiple doses CER-209 ;
- étude de concept pour le développement de la plateforme HDL ;
- activité de partenariat et financement.

Le niveau d'atteinte des conditions de performance fait l'objet, chaque année, d'une analyse détaillée du conseil d'administration sur la base des travaux du comité des rémunérations.

A cette occasion, le conseil fixe chaque année de nouvelles conditions de performance pertinentes au regard de l'avancement des différents programmes de R&D et des étapes clés de développement et de financement de la Société.

- Attribution gratuite d'actions

Le Directeur Général peut bénéficier d'attributions gratuites d'actions, soumises en intégralité au respect d'une condition de présence et en tout ou partie à l'atteinte de condition(s) de performance.

Le Directeur général est tenu de conserver au nominatif au moins 10 % des actions qui lui ont été attribuées gratuitement jusqu'à la fin de ses fonctions.

Dans le cadre des attributions au Directeur Général, il est prévu un mécanisme d'association des salariés conformément aux dispositions de l'article L. 225-197-6 du Code de commerce, tel que notamment une attribution gratuite d'actions à l'ensemble du personnel de la Société.

- Rémunérations exceptionnelles

Le Conseil d'administration peut décider, sur proposition du comité des rémunérations, d'octroyer une rémunération exceptionnelle au Directeur Général au regard de circonstances très particulières. Le versement de ce type de rémunération doit pouvoir être justifié par un événement tel que la réalisation d'une opération majeure pour la société, etc.

La rémunération exceptionnelle est plafonnée à un maximum de 40 % de la rémunération fixe annuelle.

- Jetons de présence

Le Directeur Général ne perçoit pas de jetons de présence au titre de ses fonctions d'administrateurs.

- Avantages de toute nature

Le Directeur Général bénéficie de la mise à disposition d'un véhicule de fonction.

Le versement des éléments de rémunération variable et, le cas échéant, exceptionnelle attribués au titre du mandat pour l'exercice 2018 est conditionné à l'approbation par l'Assemblée générale ordinaire des éléments de rémunération du Directeur Général versés ou attribués au titre dudit exercice (vote ex post).

3/ Engagements à l'égard du Directeur Général sur le fondement des alinéas 1 et 6 l'article L. 225-42-1 du Code de commerce.

- Indemnités de départ

En cas de (i) révocation du mandat de Directeur Général 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 de la rémunération fixe, hors part variable, qu'il aura perçues de la Société au cours des vingt-quatre (24) mois précédant le départ si les deux critères suivants sont remplis à la date du départ :

- une structure de management permettant la conduite d'au moins l'une des deux études cliniques TANGO ou CARAT, étant précisé que ce critère sera considéré comme rempli si, à la date de départ, un directeur médical en charge des deux études a été recruté, la Société dispose du financement nécessaire à l'une des deux études au moins et le premier patient d'une des deux études au moins a été recruté ; et
- une capitalisation boursière moyenne au moins égale à 80 millions d'euros pendant trois mois à compter de l'introduction en bourse de la Société.

- Retraite

Le Directeur Général bénéficie d'un régime de retraite supplémentaire à cotisations définies.

Dans l'hypothèse où le Conseil d'administration déciderait un cumul des fonctions de Président et de Directeur Général, les principes et critères de rémunération applicable au Directeur Général seraient applicables au Président Directeur Général, le cas échéant avec les adaptations nécessaires (ce dernier pourrait notamment percevoir des jetons de présence au titre de ses fonctions d'administrateur et de son appartenance éventuelle à des comités.

Par ailleurs, dans l'hypothèse où le Conseil d'administration déciderait la nomination d'un ou plusieurs Directeurs Généraux Délégués, les principes et critères de rémunération applicable au Directeur Général seraient applicables aux Directeurs Généraux Délégués, le cas échéant, avec les adaptations nécessaires

Nous vous invitons à approuver par votre vote les principes et critères présentés ci-dessus.

Le conseil d'administration

15.6. Eléments de rémunération versés ou attribués aux Président du conseil et Directeur générale au titre de l'exercice antérieur soumis au vote des actionnaires (say on pay ex post)

15.6.1. Eléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice 2017 à Monsieur Richard Pasternak, Président du conseil

Nous vous demandons de bien vouloir statuer sur les éléments fixes, variables ou exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice antérieur à Monsieur Richard Pasternak, en raison de son mandat de Président du Conseil d'administration.

Ces éléments seront soumis à l'approbation des actionnaires lors de l'Assemblée Générale qui se tiendra en 2018.

Éléments de rémunération versés ou attribués au titre de l'exercice antérieur	Montant ou valorisation comptable soumis au vote		Présentation
	Versé	A verser	
Rémunération fixe	40 000 €	0 €	
Rémunération exceptionnelle	0 €	0 €	
Attribution de Stock-options et de BSA	0 €	0 €	
Jetons de présence	0 €	3 000 €	En sa qualité de Président du Comité des rémunérations

15.6.2. Éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice 2017 à Monsieur Jean-Louis Dasseux, Directeur Général

Nous vous demandons de bien vouloir statuer sur les éléments fixes, variables ou exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice antérieur à Monsieur Jean-Louis Dasseux, en raison de son mandat de Directeur Général.

Ces éléments seront soumis à l'approbation des actionnaires lors l'Assemblée Générale qui se tiendra en 2018.

Éléments de rémunération versés ou attribués au titre de l'exercice antérieur	Montant ou valorisation comptable soumis au vote		Présentation
	Versé	A verser	
Rémunération fixe	379 310 €	0 €	La rémunération fixe a progressé de 3,75% par rapport à l'exercice précédent
Rémunération variable annuelle	0 €	75 862 € (Montant à verser après l'approbation de l'AG appelée à statuer sur les comptes 2017)	<p>Le conseil d'administration réuni le 17 janvier 2017 a fixé l'objectif de bonus 2017 de Monsieur Dasseux à 40% de sa rémunération fixe annuelle brute pour 2017.</p> <p>Le Conseil d'administration du 27 avril 2017 a fixé les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) Avancée et résultats de l'étude clinique CARAT (20 % + 20 % en cas de superperformance), (ii) Avancée et recrutement des patients de l'étude clinique TANGO (15 % + 10 % en cas de superperformance), (iii) Phase 1 de CER 001 (10 % + 10 % en cas de superperformance), (iv) Finalisation de l'analyse intérimaire de TANGO (25 % + 20 % en cas de superperformance), (v) Financement (20 % + 10 % en cas de superperformance), (vi) création de nouvelles opportunités (10 % + 5 % en cas de superperformance), (vii) octroi de licence pour CER-002 (10 %). <p>Le conseil d'administration a considéré que les critères, établis pour 2017, avaient été atteints à hauteur de 50%</p>
Rémunération exceptionnelle	0 €	0 €	
Avantage de toute nature	7 920 € (Valorisation comptable)	0 €	Véhicule de fonction
Indemnité de départ	Aucun montant n'est soumis au vote		Les modalités et conditions de l'engagement pris par la société au titre de la cessation des fonctions du Directeur Général sont indiquées au paragraphe 15.3 du présent document.
Régime de retraite supplémentaire	Aucun montant n'est soumis au vote		Description du régime de retraite à cotisations définies sous le tableau n°11 du présent document.

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1. Direction générale

16.1.1. 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.

16.1.2. Direction Générale et Présidence du Conseil

Modalités d'exercice de la Direction Générale

Les fonctions de Directeur Général et de Président du conseil sont dissociées depuis le 12 juillet 2005.

Le conseil lors de sa réunion du 6 février 2015 a confirmé la dissociation des fonctions et renouvelé les Président et Directeur Général dans leur fonction.

Monsieur Richard Pasternak assure la Présidence du conseil et Monsieur Jean-Louis Dasseux, la Direction Générale de la Société.

Limitation des pouvoirs du Directeur Général

Conformément à l'article 1 du règlement intérieur, le Conseil d'administration, approuve, préalablement à leur mise en œuvre par la Direction Générale des opérations significatives de la Société :

- toute décision de procéder à un transfert de tout actif substantiel ou de toute propriété intellectuelle/industrielle substantielle appartenant à la Société ;
- toute décision de procéder à une acquisition d'actifs stratégiques notamment un élément de propriété industrielle au profit de la Société ;
- toute décision de procéder à la création d'une filiale ou la réalisation de toute opération sur les titres de toute filiale de la Société ;
- toute décision significative d'implantation à l'étranger.

En outre, le Directeur Général devra soumettre à l'approbation du Conseil d'administration le budget annuel de la Société ainsi que toute révision de ce dernier et devra agir dans les limites fixées par le budget approuvé par le Conseil d'administration.

Missions particulières confiées au Président du conseil

En 2015, le Président a eu une mission spécifique dans le cadre de l'accompagnement de la société dans le cadre de l'introduction en bourse pour laquelle il a été rémunéré pour un montant de 20 000 €. Aucune mission spécifique ne lui a été confiée en 2017.

Durée des mandats

Le Président est nommé pour la durée de son mandat d'Administrateur. 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.

16.2. Fonctionnement du Conseil d'administration

16.2.1. Durée des mandats

Les administrateurs sont nommés pour une durée de 3 années, renouvelable.

16.2.2. Les conditions de préparation des travaux du conseil

Pour permettre aux membres du conseil de préparer utilement les réunions, le Président s'efforce de leur communiquer toutes informations ou documents nécessaires préalablement.

C'est ainsi que le projet des comptes annuels a été transmis aux administrateurs 15 jours avant la réunion du conseil appelée à les arrêter.

16.2.3. La tenue des réunions du conseil

Les convocations ont été faites par écrit 5 jours au moins à l'avance, conformément aux dispositions de l'article 16 des statuts.

Le conseil s'est réuni neuf fois au cours de l'exercice 2017.

Sur l'exercice 2017, le taux de présence moyen des administrateurs aux réunions du conseil s'élève à 92 %.

Le détail de la participation des administrateurs à chaque réunion est présenté dans le tableau ci-dessous pour les réunions du conseil tenues en 2017 :

Nom / Date	17 janvier 2017	17 février 2017	14 mars 2017	27 avril 2017	8 juin 2017	11 septembre 2017	3 octobre 2017	7 novembre 2017	1er décembre 2017	Total
Richard Pasternak	X	X	X	X	X	X	X	X	X	100%
Jean-Louis Dasseux	X	X	X	X	X	X	X	X	X	100%
Michael Davidson	X	Abs	X	X	X	X	X	X	X	89%
Marc Rivière	X	X	X	X	Abs	X	X	X	X	89%
Christian Chavy	X	X	X	X	X	X	X	Abs	X	89%
Catherine Moukeibir	X	X	X	X	X	X	X	Abs	X	89%
Laura A. Coruzzi	X	Abs	X	X	X	X	X	X	X	89%
Karen Noël	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	X	X	X	X	100%
TOTAL	100%	71%	100%	100%	86%	100%	100%	75%	100%	

Les commissaires aux comptes ont été régulièrement convoqués à la réunion du conseil d'administration qui arrête les comptes annuels et les comptes semestriels.

Par ailleurs, une session du Conseil d'administration hors la présence de Monsieur Dasseux, dite exécutive, s'est tenue le 17 janvier 2017, le 14 mars 2017, le 3 octobre 2017, et le 1^{er} décembre 2017.

16.2.4. Le règlement intérieur du conseil

Le conseil d'administration du 16 janvier 2015 a adopté un règlement intérieur, applicable depuis l'introduction en Bourse. Il a été modifié par le Conseil d'administration en 2018, afin de tenir compte des nouvelles dispositions applicables et notamment

- de la mise à jour du Code Middlenext en septembre 2016,
- de la réforme « abus de marché » résultant notamment du règlement 596/2014 du 16 avril 2014 concernant notamment les règles de prévention des opérations d'initiés et de déclaration des opérations sur titres des dirigeants
- des modifications concernant le comité d'audit consécutives notamment au règlement européen n° 537/2014 du 16 avril 2014 et à l'ordonnance 2016-315 du 17 mars 2016 transposant les dispositions de la directive 2014/56/UE du 16 avril 2014

A cette occasion, des précisions ont été apportées dans le règlement intérieur concernant les règles de prévention et de gestion des conflits d'intérêts ainsi que le comité de la recherche.

Le règlement intérieur du conseil est disponible sur le site Internet de la Société : <http://www.cerenis.com/fr/a-propos-de-cerenis/conseil-d-administration>

16.2.5. La gestion des conflits d'intérêts au sein du Conseil

Concernant la prévention et la gestion des conflits d'intérêts, l'article 2.5 du règlement intérieur du conseil prévoit que :

« Chaque administrateur a le devoir et l'obligation de faire part spontanément au Conseil d'administration de toute situation de conflit d'intérêts, même potentielle ou à venir avec la Société, ou une de ses filiales, dans laquelle il se trouve ou est susceptible de se trouver. Il doit s'abstenir de participer aux débats ainsi qu'au vote de la ou des délibérations correspondantes, voire démissionner.

Le Président du Conseil d'administration ou la moitié des administrateurs présents peut également décider que l'administrateur devra s'abstenir des débats et du vote de la ou des délibérations correspondantes. L'administrateur s'engage, par ailleurs, dans cette hypothèse, à quitter la séance du Conseil d'administration le temps des débats et du vote de la ou des délibérations concernées.

A défaut de respecter ces règles d'abstention, voire de retrait, la responsabilité de l'administrateur pourrait être engagée.

En outre, le Président du conseil d'administration ne sera pas tenu de transmettre au (x) administrateur(s) dont il a des motifs sérieux de penser qu'ils sont en situation de conflit d'intérêts des informations ou documents afférents au sujet conflictuel, et informera le conseil d'administration de cette absence de transmission. [...]

Un administrateur ou le représentant permanent si l'administrateur est une personne morale, ne peut s'engager à titre personnel, dans des entreprises ou des affaires concurrentes à la Société, sans en informer préalablement le Conseil d'administration et avoir recueilli son autorisation.

Un administrateur qui ne s'estimerait plus en mesure de remplir sa fonction au sein du Conseil ou des Comités dont il est membres, doit démissionner. »

Une fois par an le Conseil fait la revue des conflits d'intérêts connus.

16.2.6. Thèmes débattus lors des réunions du conseil et bilan d'activité

Les thèmes effectivement débattus lors des réunions du conseil ont été les suivants :

- points sur les programmes ;

- points sur les rémunérations ;
- compte-rendu des travaux du comité d'audit ;
- arrêté des comptes sociaux et consolidés de l'exercice 2016 – Proposition d'affectation du résultat - Arrêté des termes du rapport de gestion - Approbation du rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne ;
- jetons de présence ;
- point sur les études en cours - Opérations stratégiques ;
- executive sessions ;
- mandats de commissaires aux comptes – Compte-rendu du comité d'audit et proposition du conseil d'administration ;
- point sur la composition du conseil – Présentation d'une nouvelle candidate ;
- examen de l'indépendance des membres du conseil ainsi que de la candidate ;
- compte-rendu des travaux du comité des rémunérations - Fixation du solde des critères de la rémunération variable du Directeur Général (et du personnel) ;
- adoption du rapport sur le say on pay ;
- préparation et convocation de l'Assemblée Générale Mixte des actionnaires – Fixation de son ordre du jour – Adoption des rapports à l'Assemblée ;
- mise à jour du Code de déontologie ;
- mise en œuvre du programme de rachat d'actions ;
- examen et arrêté des comptes consolidés semestriels et du rapport semestriel d'activité
- point sur les questions opérationnelles.

L'intégralité des administrateurs, à l'exception de l'un d'entre eux, ainsi que le mandat du Président du Conseil d'administration et du Directeur Général, arrivant à échéance à l'issue de la prochaine Assemblée Générale, le Conseil d'administration statuera sur la gouvernance de la société dans le cadre notamment de ses propositions faites à l'Assemblée Générale concernant les candidatures aux postes d'administrateurs, au cours du premier semestre 2018. Le Conseil d'administration intégrera dans le cadre de ses réflexions en la matière la question de la direction de la société, sur laquelle il statuera à l'issue de l'Assemblée générale 2018.

16.2.7. Évaluation des travaux du conseil

Lors de sa réunion du 17 février 2017, le conseil a procédé à une évaluation de son fonctionnement en vue d'en améliorer les conditions.

Cette évaluation a été faite de manière interne au moyen de questionnaires d'auto évaluation adressés aux administrateurs portant sur les sujets suivants et suivis d'entretiens individuels entre le Président du conseil et chacun de ses membres : les principaux défis auxquels la Société est confrontée, les opportunités à évaluer, les questions non ou insuffisamment débattues lors des réunions du conseil, la performance du management, la revue du code de déontologie et l'amélioration des travaux du conseil.

Au regard des résultats de cette évaluation, le fonctionnement du conseil a été jugé : très satisfaisant.

La présentation des résultats d'évaluation a fait l'objet d'un débat au conseil.

A cette occasion, le conseil a envisagé les pistes d'amélioration suivantes : une plus grande préparation des réunions par les membres du conseil et la mise en place - la veille de chaque réunion du conseil - d'une réunion du comité de la recherche ouverte à tous les membres du conseil.

Une nouvelle évaluation des travaux conseil sera faite en 2018, à l'issue du renouvellement des mandats.

16.2.8. Conventions conclues entre un mandataire social ou un actionnaire détenant plus de 10 % des droits de vote et une filiale

Néant.

16.3. Contrats de service entre les mandataires sociaux et la Société ou l'une de ses filiales

A la connaissance de la Société et au jour de l'établissement du présent document, il n'existe aucun contrat de prestation de services liant les administrateurs et le Directeur Général à la Société, ni à l'une de ses filiales.

16.4. Comités spécialisés

Lors de sa réunion en date du 9 mars 2007, le Conseil d'administration a décidé d'instaurer deux Comités spécialisés en vue d'assister le Conseil d'administration dans ses travaux. Le rôle et les modalités de fonctionnement du Comité d'Audit et du Comité des Rémunérations sont précisés dans le règlement intérieur du conseil selon les termes rappelés ci-après.

16.4.1. Comité d'audit

16.4.1.1. 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 et, le cas échéant, formule des recommandations pour en garantir l'intégrité ;
- assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, sans qu'il soit porté atteinte à son indépendance ;
- assurer le suivi de la réalisation par le Commissaire aux Comptes de sa mission, en prenant compte des constatations et conclusions du Haut conseil du commissariat au comptes consécutives aux contrôles réalisés en application des articles L. 821-9 et suivants du Code de commerce ;
- émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale. Cette recommandation adressée au Conseil d'administration est élaborée conformément aux dispositions de l'article 16 du règlement (UE) n° 537/2014 précité ; il émet également une recommandation au Conseil lorsque le renouvellement du mandat du ou des commissaires aux comptes est envisagé dans les conditions définies à l'article L. 823-3-1 du Code de commerce ;
- s'assurer du respect par le Commissaire aux Comptes de ses conditions d'indépendance ; le cas échéant, il prend les mesures nécessaires à l'application du paragraphe 3 de l'article 4 du règlement (UE) n° 537/2014 et s'assure du respect des conditions mentionnées à l'article 6 du même règlement ;
- prendre connaissance périodiquement des contentieux importants ; et

- approuver la fourniture des services autres que la certification des comptes mentionnés à l'article L. 822-11-2 du Code de commerce.

Il rend compte régulièrement au Conseil d'administration de l'exercice de ses missions. Il rend également compte des résultats de la mission de certification des comptes, de la manière dont cette mission a contribué à l'intégrité de l'information financière et du rôle qu'il a joué dans ce processus. Il l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

Le Conseil d'administration ou le Président du Conseil d'administration pourront également décider de lui soumettre pour avis toute autre question. De même, le Comité d'audit pourra se saisir de toute question et formuler tous avis.

Dans ce cadre, les membres du Comité d'audit peuvent convier tout invité, sous réserve de s'assurer du respect de la confidentialité des débats par ce dernier.

Le Comité d'audit peut décider d'entendre le Directeur Général de la Société et procéder à tout audit interne ou externe sur tout sujet qu'il estime relever de sa mission, sous réserve d'en informer préalablement le Conseil d'administration. Il a également la faculté de procéder à l'audition des personnes qui participent à l'élaboration des comptes ou à leur contrôle (directeur administratif et financier et principaux responsables de la direction financière).

Le Comité d'audit peut procéder également à l'audition des commissaires aux comptes qu'il peut entendre en dehors de la présence de tout représentant de la Société.

En tout état de cause, le Comité d'audit n'a qu'un pouvoir consultatif.

16.4.1.2. Composition – Statut - Rémunération

Règles relatives à la composition du Comité d'audit

Concernant le comité d'audit, la Société se réfère au rapport du groupe de travail de l'AMF présidé par M. Poupart Lafarge sur le comité d'audit du 22 juillet 2010.

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, comptable ou de contrôle légal des comptes 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, comptable ou de contrôle légal des comptes.

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, à l'exception des jetons de présence. 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.

Composition actuelle du Comité d'audit

Ce comité est composé de trois membres : Monsieur Chavy, administrateur indépendant, Monsieur Pasternak, Président du conseil, et Madame Moukheibir, administratrice indépendante.

Les critères retenus pour qualifier l'indépendance des membres des comités, et notamment du comité d'audit, sont les mêmes que ceux retenus pour apprécier l'indépendance des membres du conseil précités.

Monsieur Chavy et Madame Moukheibir sont considérés comme indépendants et compétents en matière financière et comptable.

Leur compétence en la matière a été retenue par le conseil compte tenu de leurs fonctions actuelles et passées décrites au chapitre 14.1.4. du présent document.

Par ailleurs, le troisième membre du comité justifie également de compétences minimales en matière financière ou comptable.

La présidence du comité est confiée à : Monsieur Chavy.

Activités réalisées durant l'exercice

Au cours de l'exercice 2017, le comité s'est réuni quatre fois et a réalisé les travaux suivants : revue du processus de clôture des comptes 2016, Etat financiers et calendrier financiers 2017, analyse et revue de la comparaison entre le budget et les chiffres réels, revue des frais de déplacements. Préparation de l'Assemblée générale, discussion et recommandation au conseil pour le renouvellement d'un des Commissaires aux comptes, revue détaillée de la restructuration suite aux résultats de CARAT et mise à jour du budget pour 2017, revue en fin d'exercice 2017 de la comparaison entre le budget 2017 et les résultats réels, revue des États financiers 2017, rapport des commissaires aux comptes au comité d'audit, revue détaillée du Budget pour 2018 et Scenarii pour 2018.

Le taux de participation à ce comité s'élève à : 100 %

Les membres du comité ont disposé de délais suffisants pour examiner les documents financiers et comptables, ont eu la possibilité d'entendre les commissaires aux comptes, le directeur financier, le responsable de la comptabilité et de la trésorerie.

Le comité a rendu compte de ses travaux au conseil qui en a pris acte et a suivi l'ensemble de ses recommandations.

Lors de son évaluation annuelle en février 2017, le conseil a évalué les travaux du comité d'audit au regard des objectifs qui lui avaient été fixés. Le conseil a considéré très satisfaisants les travaux du comité et a formulé les pistes d'amélioration suivantes : travailler à une anticipation des différents scenarii de succès ou d'échec des études cliniques en cours.

16.4.1.3. Modalités de fonctionnement

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.

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.

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.

16.4.2. Comité des rémunérations

16.4.2.1. 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.

16.4.2.2. Composition – Rémunération

Règles relatives à la composition du Comité des rémunérations

Le Comité des rémunérations est composé de trois (3) membres au minimum désignés par le Conseil d'administration de la Société. L'ensemble des membres du Comité des rémunérations doivent être choisis parmi les membres du Conseil d'administration de la Société à l'exclusion de ceux exerçant des fonctions de direction, dont un membre au moins doit être indépendant au sens qui est donné à ce terme conformément aux dispositions du Code de gouvernement d'entreprise Middlenext.

Le Président du Comité des Rémunérations est désigné par les membres du Comité des Rémunérations pour la durée de son mandat de membre du Comité.

La durée des mandats des membres du Comité des rémunérations coïncide avec celle du mandat de membre du Conseil d'administration et prend fin lors de la première réunion du Conseil d'administration se tenant après l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle appelée à statuer sur les comptes au cours de laquelle le mandat d'administrateur est arrivé à expiration.

Le mandat des membres du Comité des rémunérations est renouvelable.

En outre, le Conseil d'administration pourra mettre fin à tout moment aux fonctions d'un membre du Comité, sans préavis et sans avoir à justifier sa décision, le membre ne pouvant prétendre à aucune indemnité. De même, tout membre pourra à tout moment renoncer à ses fonctions, sans avoir à motiver sa décision.

Les membres du Comité des rémunérations ne seront pas rémunérés pour l'exercice de leur mission, à l'exception des jetons de présence. 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.

Composition actuelle du Comité des rémunérations

Le comité des rémunérations, est composé de trois membres : Monsieur Pasternak, Président du conseil, Monsieur Rivière, administrateur, et Madame Coruzzi, administrateur indépendant.

La présidence du comité est confiée à : Monsieur Pasternak.

Activités réalisées durant l'exercice

Au cours de l'exercice 2017, le comité s'est réuni trois fois.

Il a notamment réalisé les travaux suivants : Présentation des objectifs, Revue et évaluation des performances individuelles et discussions en matière d'augmentation de salaires, des bonus individuels, Proposition des objectifs 2017 pour déterminer la rémunération variable, Répartition des jetons de présence, objectifs 2017 suivant l'approche en deux étapes convenue (objectifs intermédiaires déjà approuvés et objectifs post-CARAT), Revue des rémunérations à allouer aux membres du SAB.

Le taux de participation à ce comité s'élève à : 100 %

Le comité a rendu compte de ses travaux au conseil qui en a pris acte et a suivi l'ensemble de ses recommandations.

16.4.2.3. Modalités de fonctionnement

Convocation – Réunions

Le Comité des rémunérations se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire et au moins deux (2) fois par an, sur convocation de son Président.

Les convocations sont adressées par tous moyens écrits (notamment par e-mail) avec un délai de prévenance de cinq (5) jours sauf urgence par le Président du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations peut être également convoqué verbalement. Si tous les membres du Comité des rémunérations sont présents ou représentés, les réunions peuvent se tenir sans préavis.

Le Comité des rémunérations peut se réunir également à la demande de deux de ses membres ou du Président du Conseil d'administration de la Société.

Les réunions du Comité des rémunérations auront lieu au siège social ou dans tout autre lieu indiqué dans la convocation. Elles peuvent également se tenir par visioconférence ou par tous moyens de télécommunications tels que précisés dans le Règlement Intérieur du Conseil d'administration.

Le Président du Conseil d'administration de la Société pourra être convié à chaque réunion du Comité des rémunérations s'il n'est pas membre, mais sans voix délibérative. Il n'assiste pas aux délibérations relatives à sa propre situation.

Les administrateurs non dirigeants, qui ne sont pas membres du Comité des rémunérations, peuvent participer librement à ses réunions.

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.

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.

16.5. Censeurs

La Société est dotée d'un censeur, Bpifrance Participations (anciennement Fonds Stratégique d'Investissement), représenté par Olivier Martinez, nommé le 20 juillet 2010 pour une durée de trois années, renouvelé lors de l'assemblée générale en date du 6 février 2015.

Aux termes de l'article 20 des statuts de la Société, l'Assemblée Générale peut nommer jusqu'à deux censeurs, âgé(s) de 79 ans au plus au jour de sa (leur) nomination, 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.

16.6. Conformité aux règles du gouvernement d'entreprise

En matière de Code de gouvernement d'entreprise, notre Société se réfère au Code Middlenext de gouvernement d'entreprise de septembre 2016, disponible sur le site de Middlenext (www.middlenext.com), ci-après le Code de référence.

Le conseil déclare avoir pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « points de vigilance » de ce Code et les revoir régulièrement.

Toutefois, les dispositions suivantes de ce Code ont été écartées :

- le Directeur Général, agissant sur délégation du conseil, a décidé le 22 janvier 2016 d'attribuer des options de souscription d'action au profit du Président du Conseil d'administration. Par ailleurs, des actions gratuites ont été attribuées au Directeur Général le 3 décembre 2015. L'exercice desdites options et l'attribution définitives desdites actions gratuites n'est pas subordonné à la réalisation de conditions de performance.

Ainsi, la Société n'a pas respecté stricto sensu, la recommandation R.18 du Code Middlenext selon laquelle l'exercice de tout ou partie des stock-options et l'attribution définitive de tout ou partie des actions gratuites doit être soumis au respect de conditions de performance.

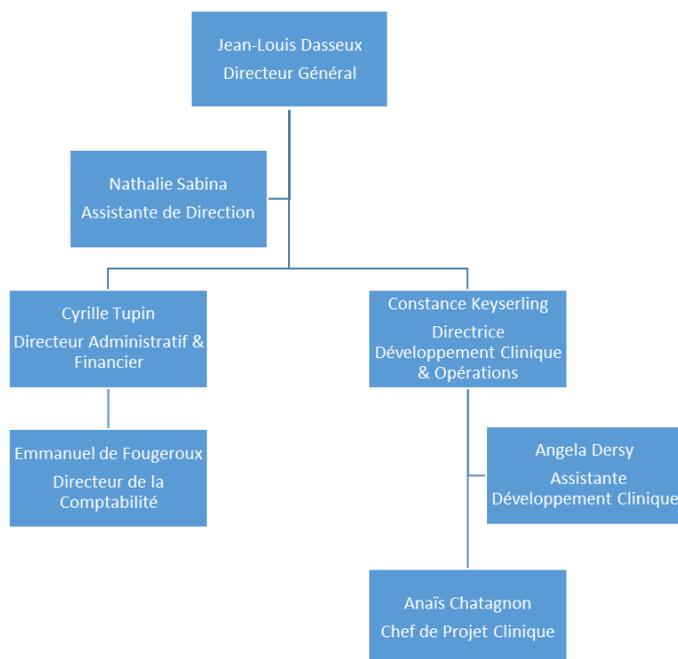
Néanmoins, au cas particulier, ces attributions ont été décidées suite à la réalisation d'une condition de performance préalable tenant au succès de l'introduction en Bourse ;

- en outre, la durée des mandats de membres du Conseil est fixée à 3 ans. Il n'est pas prévu de mettre en place un échelonnement des mandats (Recommandation R9 du Code Middlenext). En effet compte tenu de la courte durée des mandats (3 ans), il est en pratique difficile de mettre en place un échelonnement, sauf à réduire pour cela la durée des mandats de certains

administrateurs à 2 ans ou 1 an, ce qui affecterait la stabilité du conseil et ne semble donc pas opportun.

17. SALARIES

17.1. Nombre de salariés et répartition par fonction



Les principaux managers de la Société bénéficient d'une grande expérience dans leurs domaines respectifs. Ces expériences sont résumées au paragraphe 6.10 du présent document.

L'effectif moyen, pour la Société et sa filiale, s'élève à 7 salariés en 2017, contre 14 salariés en 2016.

17.2. Participations et stocks options détenus par les mandataires sociaux

Le nombre d'actions de la Société détenu par les mandataires sociaux figure au paragraphe 14.1.1. du présent document.

Par ailleurs, les BSA, Stock Option, BSCPE détenus par les mandataires sociaux figurent au chapitre 21.1.4.

Enfin les actions gratuites détenues par les mandataires sociaux figurent au chapitre 15.1 du présent document.

17.3. Accord de participation collectif des salariés

La Société n'a mis en place aucun accord de participation collective des salariés dans le capital.

17.4. Contrats d'intéressement et de participation

Néant.

17.5. Responsabilité sociale de l'entreprise

Ce rapport a pour objet de décrire l'engagement et les projets de CERENIS dans les domaines de sa responsabilité sociale, environnementale et sociétale. Ce rapport a été établi dans le cadre des exigences de l'article 225-102-1 alinéa 5 du Code de commerce. Il a été audité par un organisme tiers indépendant dont le rapport figure en annexe de ce document.

Le périmètre social correspond à la société Cerenis Therapeutics Holding SA basée en France ainsi que Cerenis Therapeutics Inc., sa filiale à 100% basée aux Etats Unis, ci-après dénommées ensemble « le Groupe ».

Pour les indicateurs environnementaux, le périmètre correspond uniquement à la société Cerenis Therapeutics Holding SA. L'autre entité Cerenis Therapeutics Inc. est donc exclue ; nous considérons que son impact environnemental n'est pas significatif pour le Groupe.

Responsabilité sociale

Emploi

Cerenis Therapeutics est une société biopharmaceutique internationale dédiée à la découverte et au développement de nouvelles thérapies HDL dans les domaines cardiovasculaires, de l'immunoncologie et de la délivrance de médicaments. Cerenis développe des mimétiques des HDL et des molécules élevant la concentration des HDL pour induire la régression rapide de la plaque d'athérome chez les patients à risque et les patients déficients en HDL.

La société a annoncé en mars les résultats négatifs de l'étude de Phase II CARAT. Cet échec a eu pour conséquence la restructuration de la société : réduction des effectifs, réduction des activités de la filiale aux Etats-Unis et diminution des frais généraux.

Depuis cet événement, la société poursuit son étude clinique de Phase III Tango, a initiée une étude clinique de Phase I avec CER_209.

En acquérant les actifs de la société Lypro Biosciences, Cerenis élargit sa stratégie HDL à l'immunoncologie et à la chimiothérapie. La Société franchit ainsi une étape significative vers l'objectif stratégique de développement de multiples thérapies de nouvelle génération, combinant les nanotechnologies pour l'administration de médicaments avec la thérapie HDL.

La société considère que son personnel est sa principale ressource pour atteindre ses objectifs. Ainsi elle a défini comme primordiale sa capacité à attirer, retenir et motiver ses collaborateurs.

Les contrats de travail conclus entre la société et le personnel prévoient des engagements de fidélité et loyauté, d'exclusivité de service, de secret professionnel et de confidentialité ; les contrats comprennent également une clause de non sollicitation.

- Effectif

Au 31 décembre 2017, la Société compte 7 salariés (à plein temps) contre 14 au 31 décembre 2016.

Le lieu de travail pour les salariés en France se situe à Labège (31670).

Les effectifs se répartissent, par statut, par type de contrat, par département et par âge de la manière suivante :

	France	USA	2017	France	USA	2016
Effectif total au 31/12	7	0	7	12	2	14
dont Cadre	6	0	6	11	2	13
dont Non Cadre	1	0	1	1	0	1
dont CDI	7	0	7	10	2	12
dont Femmes	4	0	4	6	1	7
dont Hommes	3	0	3	4	1	5
dont CDD	0	0	0	2	0	2
dont Femmes	0	0	0	1	0	1
dont Hommes	0	0	0	1	0	1
dont Administratif	4	0	4	3	1	4
dont Business Development	0,5	0	0,5	0,5	0	0,5
dont R&D	2,5	0	2,5	8,5	1	9,5
dont Biologie	0	0	0	1	0	1
dont Production	0	0	0	0	1	1
dont Clinique	2,5	0	2,5	7,5	0	7,5
Age moyen	47,43	0	47,43	46,08	45	45,9
dont 30 à 39 ans	1	0	1	4	1	5
dont 40 à 49 ans	3	0	3	3	0	3
dont 50 à 59 ans	3	0	3	3	1	4
dont 60 ans et plus	0	0	0	2	0	2

Le personnel se caractérise par un haut niveau de qualification, les cadres représentent 86% de l'effectif. Celui-ci comprend 2 salariés titulaires d'un doctorat en sciences ou pharmacie, soit 40% du personnel total.

- **Embauches et licenciements**

Les mouvements sur l'exercice 2017 (embauches et départs) se décomposent de la manière suivante :

	France	USA	Total
Effectif total au 31/12/2016	12	2	14
Recrutement	0	0	0
Fin de contrat	2	0	2
Licenciement économique / Rupture conventionnelle	2	2	4
Démission	1	0	1
Effectif total au 31/12/2017	7	0	7

Pour assurer son développement, la société privilégie les emplois stables et durables.

Recrutement : le processus mise en place par la société repose :

- sur une large diffusion des offres en multipliant les canaux de diffusion ;
- sur un respect de l'égalité des chances et de la parité ;
- sur une analyse pertinente et rigoureuse des candidatures, afin de ne pas faire perdre de temps ni aux candidats, ni aux managers ;

- sur les compétences du candidat, mais aussi sur sa personnalité et son identité.

Les entretiens d'embauche sont menés de la façon suivante :

- entretien avec le responsable hiérarchique supérieur afin de détailler précisément les tâches et missions, en toute confidentialité ;
- rencontre avec l'équipe et différents personnels de l'entreprise afin que le candidat puisse se présenter et également apprécier l'environnement et la culture d'entreprise ; l'entreprise recrute un collaborateur mais le candidat adopte une entreprise en adhérant à son projet ;
- chaque candidat reçoit une réponse, même si elle est négative.

Evolution de l'effectif : la société s'inscrit dans une logique de gestion prévisionnelle des emplois et des compétences.

- en fonction des résultats obtenus ou attendus et au regard de ses orientations stratégiques, la société anticipe régulièrement ses besoins en compétence. Elle présente ses options lors des réunions de préparation des budgets ; ces informations sont régulièrement actualisées ;
- progression de carrière, la société ne comptant qu'un petit nombre de salariés, les rôles et les tâches de chacun sont actuellement bien définies et hiérarchisées. La société étudie actuellement la mise en place d'entretiens professionnels pour définir les évolutions des salariés et les moyens à mettre en œuvre pour y arriver (formations, changement de poste...).

- Rémunérations et évolution

La masse salariale constitue l'un des principaux postes de dépenses opérationnelles. Les charges de personnel de la société ont diminuées de 29,4 % sur l'exercice 2017. La conduite des opérations de recherche, et principalement le suivi des études cliniques, nécessite un capital humain important et qualifié.

L'évolution des charges de personnel se présente ainsi :

	2017	2016	Var.	%
Masse salariale (en K€)	2 131	3 016	-886	-29,4%

Le niveau de rémunération des salariés est uniquement défini sur la base de la fonction occupée et conforme aux salaires du marché.

La société a décidé de compléter la rémunération de ses salariés en contrat à durée indéterminée en fonction de l'atteinte d'objectifs individuels (50%) et en liaison avec la performance globale de l'entreprise (50%).

Le personnel de Direction bénéficie quant à lui, d'un bonus individuel intégralement basé sur la performance globale de l'entreprise.

Les bonus, validés par le comité des rémunérations, sur proposition du management, sont versés sur le 1^{er} trimestre de l'année suivante.

La société peut accorder également à l'ensemble du personnel en contrat à durée indéterminée, lors du recrutement, lors des évaluations annuelles ou à l'occasion d'atteinte d'objectifs importants, plusieurs mécanismes d'intéressement au capital (BSCPE, Stock-Options, BSA ou Actions Gratuites). L'ensemble de ces plans sont validés par le comité des rémunérations et approuvés par le Conseil d'Administration dans le cadre des délégations autorisées par l'Assemblée Générale.

A compter du 1^{er} janvier 2016, la société a mis en place pour l'ensemble de ses salariés un contrat de retraite complémentaire (Art.83) à cotisations définies.

Tous les éléments relatifs aux rémunérations sont présentés par le management au Comité des rémunérations qui valide les propositions globales et individuelles.

Par ailleurs, lors des entretiens individuels de fin d'année, les rémunérations des collaborateurs sont révisées en prenant en compte l'un ou l'autre des paramètres suivants :

- évolution de leurs compétences et des responsabilités qui leur sont confiées ;
- comparaison des rémunérations accordées sur le marché ;
- impact de l'inflation.

Organisation du travail

Les contrats de travail des salariés sont soumis à la Convention collective des industries pharmaceutiques (CCN 3104)

- **Temps de travail**

Plusieurs modes d'aménagement du temps de travail sont prévus pour les catégories suivantes :

- Salarié non cadre : le salarié se conformera à l'horaire de travail en vigueur au sein de l'entreprise, sa durée du travail est fixée à 35 heures hebdomadaires
- Salarié cadre autonome : au regard de l'autonomie dont dispose le cadre autonome dans l'exécution de ses missions et l'organisation de son travail, le salarié n'est pas soumis à l'horaire collectif en vigueur au sein de la société. Ainsi, le salarié est libre d'organiser son activité dans la limite de 169 heures de travail par mois. Cela le conduira à effectuer dix-sept heures trente-trois minutes (17,33) supplémentaires rémunérées au taux majoré applicable.
- Salarié cadre dirigeant : il n'est pas soumis aux dispositions légales et réglementaires relatives à la durée du travail, au travail de nuit, au repos quotidien et hebdomadaire et aux jours fériés. Il dispose donc d'une totale liberté et indépendance dans l'organisation et la gestion de son emploi du temps pour remplir les tâches et missions qui lui sont confiées.

- **Absentéisme**

Le taux d'absentéisme est insignifiant, il est exclusivement lié à des jours d'absence pour maladie, aucune absence n'est liée à un accident de travail ou à une maladie professionnelle.

Relations sociales

- **Dialogue social**

La société n'ayant pas dépassé les seuils obligatoires, aucun dispositif formel de discussion n'est en place actuellement.

La société estime avoir de bonnes relations avec son personnel. Les échanges directs entre Direction et salariés sont encouragés. La vie de l'entreprise repose sur une communication interne riche et un management participatif qui favorise la participation des salariés à la définition des objectifs et aux décisions concernant les projets et la vie de la collectivité.

L'effectif requis pour la mise en place des délégués du personnel n'ayant pas été atteint pendant 12 mois consécutifs ou non, au cours des 36 derniers mois, la société n'a pas procédé à l'organisation des élections du personnel. Elle se conformera à cette obligation dès que les critères seront remplis.

- **Bilan des accords collectifs**

Non applicable du fait de l'absence d'organe représentatif du personnel.

Santé et sécurité

- Condition de santé et de sécurité

Ses seuls locaux, situés à Labège, sont constitués de 700 m² de bureaux de plain-pied, accessible aux personnes à mobilité réduite, ceints d'un espace arboré. Le bâtiment comprend une vaste cuisine équipée permettant aux salariés de se restaurer sur place.

Un parking privé est disponible pour l'ensemble des salariés.

La société tient à jour l'entretien des extincteurs, de la signalétique d'évacuation en cas d'incendie et fait certifier tous les ans ses installations électriques.

- Bilan des accords signés

La société a effectué les déclarations obligatoires pour ses installations et dispose des agréments pour l'exercice de ses activités. Les contrôles et vérifications techniques des installations sont effectués selon la législation en vigueur.

- Accident de travail et maladie professionnelle

Au cours des exercices 2016 et 2017, la société n'a recensé aucun incident ayant donné lieu à une qualification en accident de travail ou accident de trajet.

Aucune maladie professionnelle ou à caractère professionnel n'a été déclarée en 2016 ni en 2017.

Aucune incapacité permanente n'a été notifiée à la société pour cet exercice et les exercices antérieurs.

Formation

- Politique mise en œuvre

Le niveau de formation du personnel est élevé et la société attache une importance particulière au haut niveau de compétence de chacun. Chaque année, les salariés sont invités à présenter leur demande de formation lors des entretiens individuels.

Les formations suivies s'inscrivent dans :

- formations théoriques et pratiques dans le cadre de l'acquisition ou du maintien de compétences
- communication écrite et orale en anglais ou en français pour les salariés étrangers.

Pour certains cadres supérieurs et notamment chercheurs, la société les fait participer aux principaux congrès et meetings de leur domaine de compétence. Par ailleurs, les cadres chercheurs sont encouragés à écrire et présenter des publications et des posters présentant leurs résultats lors de congrès scientifiques.

- Nombre d'heures de formation

Au cours des deux derniers exercices clos, le nombre total d'heures de formation dispensées a été le suivant :

	2017	2016
Nombre total d'heure de formation	28 h	49 h

En 2017, deux personnes ont bénéficié d'une formation, une seule en a bénéficié en 2016.

Les heures passées par les collaborateurs dans les principaux congrès professionnels (AHA, ACC, ESC...) ne sont pas quantifiées.

L'information et la marche à suivre concernant le Contrat Professionnel de Formation (CPF) a été diffusé à l'ensemble des salariés.

Egalité de traitement

- Egalité entre les Femmes et les Hommes

La société attache une attention particulière à la diversité de ses équipes ; le taux de féminisation se présente ainsi :

	France	USA	2017	France	USA	2016
Effectif total au 31/12	7	0	7	12	2	14
dont Femmes	4	0	4	7	1	8
dont Hommes	3	0	3	5	1	6
Taux de féminisation	57,1%	0,0%	57,1%	58,3%	50,0%	57,1%

Le taux de femme dans le management est identique entre 2016 et 2017, il est de 50%.

Le conseil d'administration comprend en son sein 3 femmes sur un total de 8 membres (soit près de 38%).

Lors de l'Assemblée Générale tenue en 2017, appelée à statuer sur les comptes clos au 31 décembre 2016, la société s'est mise en conformité avec la réglementation en matière de diversification de la composition du conseil puisque dorénavant le conseil comprend 8 administrateurs, l'écart entre le nombre de membres de chaque sexe ne pourra être supérieur à 2.

- Emploi et insertion des personnes handicapées

Bien que tous les recrutements soient ouverts au personnel handicapé, peu de candidatures sont présentées.

L'entreprise n'a pas d'obligation légale d'embauche du fait que son effectif soit inférieur à 20 ; elle ne verse pas de contribution financière à l'Agefiph.

- Politique de lutte contre les discriminations

Depuis sa création, la mixité, la diversité des origines professionnelles et culturelles, ainsi que le mélange des générations sont autant de facteurs clefs de réussite pour les projets de Cerenis.

Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'OIT

Actuellement, tous les salariés de l'entreprise sont basés en France ; avant la restructuration elle disposait de deux salariés aux Etats Unis. La société s'est toujours conformée aux réglementations en vigueur dans chaque pays.

Certaines des informations demandées, notamment sur le travail forcé et sur le travail des enfants, ne sont pas pertinentes au regard de la nature des activités et des pays dans lesquels la société sous traite les activités du Groupe.

Information environnementale

Du fait de son activité de recherche (recherche et développement de médicament), la société estime que son impact environnemental est faible. L'essentiel de ses activités de recherche a été réalisé dans ses laboratoires tandis que les activités de développement sont confiées à des prestataires.

A ce jour, ses activités ne comprennent ni production industrielle, ni distribution, ce qui signifie qu'il n'y a pas de consommation significative de matières premières en vue de productions destinées à être commercialisées, ni de rejets significatifs dans l'environnement ou d'émission de gaz à effet de serre. Les activités de la société ne nécessitent pas l'emploi de gaz de ville, ni de gaz

spéciaux. Elles ne génèrent aucune nuisance sonore particulière pour le personnel ou les personnes riveraines.

Par ailleurs, la société conduit ses activités de recherche dans un cadre réglementaire extrêmement contraignant, auquel elle se conforme.

La société dispose de tous les agréments nécessaires à la conduite de ses activités.

Politique générale en matière environnementale

- Organisation de la société pour prendre en compte les questions environnementales, et le cas échéant les démarches d'évaluation ou de certification en matière d'environnement

Afin de limiter ses déplacements et leur impact sur l'environnement, la société essaie de privilégier au maximum les vidéos et audio conférences.

La société a transféré tous ses serveurs dans un data center, qui a mis en place les mesures appropriées en matière environnementales. Cela permet à l'entreprise de réduire ses émissions de gaz à effet de serre par la réduction/suppression du besoin de climatisation dans les pièces où se trouvaient les serveurs. De plus, le système de « cloud » permet l'accès aux données par les salariés de quelque endroit où ils se trouvent. Ce qui permet de diminuer leur empreinte carbone en cas de travail à distance.

Lors de l'envoi de plis par courrier express, la société compense son empreinte carbone en acceptant une augmentation du prix de ses envois. Cette augmentation est utilisée par le prestataire pour financer des projets de développement durables qui vont de la destruction du méthane la conservation des forêts, en passant par les énergies alternatives. Ces projets réduisent non seulement l'impact des envois sur la planète, mais soutiennent également la recherche de nouvelles énergies propres.

La société utilise également les services dématérialisés pour l'envoi de ses lettres recommandées avec accusé de réception.

La société est locataire des locaux qu'elle occupe ; elle n'est pas responsable des installations mises en place qui pourraient avoir un impact négatif en matière d'environnement et de développement durable. La société dispose d'un matériel de régulation thermique conforme aux exigences environnementales actuelles.

- Les actions de formation et l'information des salariés en matière de protection de l'environnement

Aucune procédure spécifique n'a été mise en place, seule la volonté et le bon sens de chacun sont sollicités. Ces sujets sont régulièrement abordés et discutés lors des échanges informels dans les lieux de vie communs (machine à café et cuisine).

- Les moyens consacrés à la prévention des risques environnementaux et des pollutions

Aucune procédure spécifique n'a été mise en place, seule la volonté et le bon sens de chacun sont sollicités.

- Le montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement, sauf si cette information est de nature à causer un préjudice sérieux à la société dans un litige en cours

Aucune provision pour risques environnementaux n'est à déclarer.

Pollution et gestion des déchets

- Les mesures de prévention, de réduction ou de réparation des rejets dans l'air, l'eau et le sol affectant gravement l'environnement

La société ne réalisant que des activités de bureau, en tant que locataire, elle assume que le propriétaire a veillé à la conformité des locaux mis à sa disposition.

Son activité n'est pas de nature à générer des déchets rejetés dans l'air, l'eau ou le sol.

En ce qui concerne les rejets dans l'air, la société dispose d'un parc automobile et de nombreux déplacements (en avion et par train) sont effectués durant l'année. Une estimation des émissions de GES a été faite.

- Les mesures de prévention, de recyclage et d'élimination des déchets

- Gestion des moyens informatiques

La société a opté pour la virtualisation de ses serveurs ; cela a été confié à des sociétés de prestations informatiques locales.

La société a un parc informatique constitué exclusivement d'ordinateurs portables ; les machines ne sont renouvelées que lorsque les matériels sont devenus obsolètes. L'allongement de la durée d'utilisation des matériels informatique, sans succomber au dictat des données constructeurs, permet de limiter l'impact environnemental de la société, sans pour autant que nous soyons en mesure de le quantifier.

- Dématérialisation des données

La mise en place d'actions concrètes de dématérialisation des documents a de multiples impacts positifs sur l'environnement. Cela permet de diminuer l'usage du papier, de diminuer les consommations liées à l'impression (cartouche d'encre et énergie) mais également de diminuer le transport physique des documents et enfin de réduire les déchets à recycler. La société incite ses partenaires à n'imprimer que les pages sur lesquelles les signatures doivent être apposées, incite les fournisseurs à dématérialiser leurs factures.

La consommation de papier a diminué de plus d'un quart par rapport à 2016 (-26%) ; en relation avec l'évolution de l'effectif et l'activité de l'entreprise.

	2017	2016
Consommation de papier (en Kg)	220	296

- Optimisation des ressources

Fourniture d'écran LED

Recyclage des cartouches d'encre par le fournisseur

- Optimisation des déplacements

Diminution des déplacements aériens dès que possible, par le recours aux audio et visio-conférences. Optimisation des déplacements (réunions à des endroits faciles d'accès pour les participants par exemple). Prise de rendez-vous multiples afin de pouvoir les accumuler pendant un seul déplacement.

- Gestions des déchets

L'immeuble occupé par la société propose plusieurs bacs de récupération et de tri des déchets. L'entreprise ne génère que peu de déchets non recyclables ; les documents papier sont broyés pour des raisons de confidentialité.

Ces actions du quotidien n'ont pas fait l'objet d'une mesure précise des impacts.

- La prise en compte des nuisances sonores et le cas échéant de toute forme de pollution spécifique à une activité

Cet indicateur n'est pas pertinent pour la société, notamment parce que les activités de l'entreprise se situent dans un bâtiment situé dans un parc d'entreprise en zone d'activité péri-urbaine et à proximité immédiate d'une gare de péage autoroutier.

Economie circulaire

Prévention et gestion des déchets

- Les mesures de prévention, de recyclage, de réutilisation, d'autres formes de valorisation et d'élimination des déchets : au regard de l'activité exercée, cet indicateur n'est pas pertinent pour l'entreprise
- Les actions de lutte contre le gaspillage alimentaire : la société, du fait de son activité et ne proposant pas de restauration collective, elle n'est pas concernée par cet indicateur

Utilisation durable des ressources

- La consommation d'eau et l'approvisionnement en fonction des contraintes locales
L'utilisation de l'eau est majoritairement dédiée à des usages sanitaires ; la société est peu concernée par ces questions de consommation et d'approvisionnement au regard de ses activités non consommatrices.
Les bureaux étant loués, l'évaluation précise des consommations d'eau est une donnée difficilement accessible car dépendante des systèmes de gestion des charges communiqués par les bailleurs.
- La consommation de matières premières et les mesures prises pour améliorer l'efficacité de leur utilisation
L'entreprise n'utilisant pas de matière première dans son processus de recherche, elle n'est pas concernée par cet indicateur.
- La consommation d'énergie, les mesures prises pour améliorer l'efficacité énergétique et le recours aux énergies renouvelables
Les consommations énergétiques au titre du chauffage et de l'éclairage, sans la quote-part liée aux parties communes, sont présentées ci-après :

	2017	2016
Consommation d'électricité (en kWh)	79 718	69 214

La progression de la consommation est expliquée par l'augmentation de l'usage des chauffage/climatisation sur l'année 2017.

L'entreprise ne recourt, actuellement à aucune forme d'énergie renouvelable pour combler ses besoins énergétiques.

- L'utilisation des sols
L'activité de la société se déroule exclusivement dans un bâtiment situé à Labège, elle y loue une superficie de 700 m², inchangée depuis 2012.

Changement climatique

- Les postes significatifs d'émission de gaz à effet de serre (GES) générés du fait de l'activité de l'entreprise. A compter de 2017, nous avons retenu le barème des facteurs d'équivalence de l'ADEME pour le calcul des émissions de GES :
 - Consommation EDF : les consommations d'électricité ont généré des émissions de gaz à effet de serre dans les proportions suivantes :

	2017	2016
Consommation d'électricité (T. eq. CO2)	5,16	5,68

Le montant de CO₂ émis par la consommation d'électricité de l'entreprise diminue, malgré la progression des kWh, du fait de la diminution du facteur d'équivalence utilisé par l'ADEME.

- Parc automobile : la société a acquis trois véhicules de direction (le premier en 2011, les deux suivants en 2015) ayant des émissions de CO₂ de 149, 156 et 159 g/km, carburant diesel.

Par ailleurs, la société a ponctuellement recours à des véhicules de location.

Le calcul des émissions de CO₂ présenté ci-dessous provient des données constructeurs figurant sur les cartes grises des véhicules.

	2017	2016
Diesel pour véhicule (T. eq. CO ₂)	7,25	7,71

Le recours aux véhicules est relativement stable : diminution du nombre de kilomètres parcourus de près de 6%.

La société a calculé les quantités d'émission de CO₂ à partir des données de l'ADEME pour les véhicules dont la puissance administrative est supérieure à 11. En retenant un taux d'émission de CO₂ de 0.352 Kg/Km, le total des émissions de CO₂ pour les kilomètres parcourus en 2017 s'établit alors à 16,74 T. eq. CO₂.

- Déplacements en avion : l'introduction en bourse de la société avait induit de nombreux déplacements principalement en France et en Europe ; depuis cette date, l'équipe dirigeante continue à voyager afin de rencontrer principalement des investisseurs et des analystes financiers ; de nombreux déplacements sont également nécessaires pour suivre les études cliniques dans les différents pays (Australie, Etats-Unis, Canada, Israël, France, Belgique, Pays Bas, Italie et Hongrie).

Le calcul des émissions des GES pour l'année 2017 a été fourni par le Plateau Affaires de la compagnie Air France pour les vols opérés par les compagnies aériennes du groupe (Air France, KLM, Hop et Delta Airlines). Pour ses déplacements, la société essaye de privilégier cette compagnie et ses partenaires puisqu'elle bénéficie de tarifs privilégiés conférés par le contrat Transporteur signé avec Air France.

Il en ressort que les collaborateurs de Cerenis ont effectué, à fin décembre 2017, 215 vols sur les différentes compagnies aériennes du groupe Air France, représentant une émission de 56,31 tonnes de CO₂ contre respectivement 258 vols pour 51,55 tonnes de CO₂ en 2016.

	Nb vols	2017	Nb vols	2016
Voyages en avions (T. eq. CO ₂)	215	56,31	258	51,55

Par ailleurs, pour les destinations non desservies par les compagnies aériennes du groupe Air France, comme Adélaïde, en Australie, Cerenis a recours à une autre compagnie aérienne. Au cours de l'exercice 2017, il y a eu 6 voyages vers Adélaïde comme en 2016 ; nous ne sommes pas en mesure de chiffrer les émissions relatives à ces déplacements.

En 2017, la société n'a pas eu recours à d'autres compagnies aériennes européennes contrairement à 2016, où la société a réservé 8 vols sur Lufthansa, Brussels Airlines et British Airways.

- L'adaptation aux conséquences du changement climatique

La société n'anticipe pas d'impact significatif sur son organisation et ses activités lié au changement climatique.

Ainsi elle estime que les risques financiers liés aux effets du changement climatique et les mesures qu'elle serait amenée à prendre pour les réduire en mettant en œuvre une stratégie bas-carbone dans toutes les composantes de son activité ne sont pas évalués car estimés non significatifs au stade de développement de la société.

Protection de la biodiversité

- Les mesures prises pour préserver la biodiversité

Les activités de la société n'ont pas d'impact significatif sur la biodiversité et aucune mesure de protection spécifique n'a été prise.

Malgré un impact environnemental jugé faible, la société et son personnel sont impliqués dans le développement durable au quotidien : réduction de la consommation de papier, recyclage des consommables bureautiques, tri sélectif et réduction des déchets ménagers. Les salariés sont également prescripteurs en matière de changement des habitudes des partenaires en prônant la dématérialisation, le recours aux audio et visio-conférences et en limitant les déplacements et en optimisant la gestion des agendas.

Information sociétale

Impact territorial, économique et social de l'activité

En matière d'emploi et de développement régional

La société a été créée en 2005 et emploie actuellement 7 personnes localement.

La société accueille sans discrimination dans son effectif toutes personnes présentant les compétences nécessaires à son développement. Elle privilégie, tant que cela est possible, les réseaux locaux et a contribué à faire venir sur Toulouse des cadres de haut niveau.

Elle a toujours attribué sa cotisation Taxe Apprentissage à des écoles et établissements universitaires de Toulouse.

L'équipe dirigeante a toujours répondu présente aux sollicitations pour faire part de son expérience.

Elle est également membre de l'Association France Biotech.

- Sur les populations riveraines ou locales

La richesse du vivier d'entreprises compétentes dans le domaine des Sciences de la Vie permet à Cerenis de nouer des partenariats avec des entreprises locales et ainsi participer au développement de l'économie locale.

Relations entretenues avec les personnes ou les organisations intéressées par l'activité de la société, notamment les associations d'insertion, les établissements d'enseignement, les associations de défense de l'environnement, les associations de consommateurs et les populations riveraines

- Les conditions du dialogue avec ces personnes ou organisations.

La société répond à toutes les enquêtes sur le secteur des Biotechnologies.

- Les actions de partenariat ou de mécénat.

Elle étudie actuellement les actions qu'elle pourrait mener localement tant au niveau associatif qu'au niveau environnemental et préservation de la biodiversité ; ses salariés seront sollicités pour proposer leurs idées ou causes leur tenant à cœur.

Sous-traitance et fournisseurs

- La prise en compte dans la politique d'achat des enjeux sociaux et environnementaux.

La société est sensibilisée aux critères spécifiques « RSE » dans la sélection de ses fournisseurs. Leur sélection a toujours été basée sur l'analyse de leur capacité à satisfaire aux exigences de l'entreprise. La société a toujours cherché à travailler avec les entreprises les plus compétentes dans leur domaine, au niveau de leur capacité technologique, de leur expertise mais également sur la base de leur conformité aux Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Laboratoire et Bonnes Pratiques de Fabrication, telles que décrites dans les réglementations européenne et américaine. Enfin à compétence comparable, la société a toujours privilégié les entreprises locales ou nationales.

- L'importance de la sous-traitance et la prise en compte des relations avec les fournisseurs et les sous-traitants de leur responsabilité sociale et environnementale

Chaque activité de l'entreprise est en partie sous-traitée, il s'agit notamment de la fabrication de ses produits ainsi que les études précliniques et cliniques. Une partie administrative l'est également : le juridique, une partie des services financiers, la gestion de sa propriété intellectuelle.

La société a toujours considéré ses fournisseurs et professionnels de la santé comme des partenaires dans sa démarche d'entreprise responsable.

Cette philosophie, non contractualisée, s'applique à l'ensemble des fournisseurs :

- les CRO (Clinical Research Organization) qui réalisent les prestations d'études
- les CMO (Clinical Manufacturing Organization) qui fournissent les matières nécessaires à la conduite des études

Pour l'étude TANGO, la société a demandé à une société de conduire un programme d'audit.

Cette société dédiée au management de la qualité, des processus et des risques dans le domaine de la recherche clinique, de l'épidémiologie et de la pharmacovigilance.

Le programme d'audit qui concerne toutes les parties prenantes de l'essai clinique (promoteur, sites d'investigation, société de recherche sous contrat, prestataires ...) a pour objet de vérifier :

- la sécurité des patients et le respect de leurs droits,
- la conformité de l'essai à la réglementation et aux recommandations applicables,
- la qualité des données recueillies.

Ce programme d'audit se déroule actuellement conformément à sa planification et se terminera à l'issue des résultats définitifs de l'étude TANGO de Phase III en cours.

Un programme similaire avait été mis en place pour l'étude CARAT.

Loyauté des pratiques

- Les actions engagées pour prévenir la corruption

La société a mis en place des procédures de contrôle interne dans le cadre de la prévention de corruption éventuelle (stricte séparation des tâches).

Les contrats de travail prévoient des engagements de fidélité et loyauté, d'exclusivité de service, de secret professionnel et de confidentialité.

Pour le personnel ayant accès à des informations privilégiées pouvant avoir des répercussions sur le cours de l'action, les salariés doivent signer et respecter un code de déontologie ayant vocation à prévenir les délits et manquements d'initiés en vigueur au sein de la société. De plus, des listes d'initiés temporaires peuvent, si besoin, être mise en place.

- Les mesures prises en faveur de la santé, la sécurité des consommateurs

Aucun candidat médicament de la société n'a fait l'objet à ce jour d'une autorisation de mise sur le marché. Les plus avancés sont testés chez l'homme dans le cadre d'essais cliniques encadrés par une réglementation très stricte. Le respect de cette réglementation à toutes les

étapes du processus du développement des médicaments est garant de la protection de la santé et de la sécurité des consommateurs.

Autres actions engagées en faveur des droits de l'Homme

Compte tenu de sa taille, de la nature de son activité pharmaceutique – par définition très réglementée – et du périmètre géographique d'exercice de son activité, l'entreprise n'est pas confrontée à des problématiques de violation des droits de l'Homme.

17.6. Rapport de l'un des Commissaires aux Comptes, désigné organisme tiers indépendant, sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées figurant dans le rapport de gestion

Exercice clos le 31 décembre 2017

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING désigné organisme tiers indépendant, accrédité par le COFRAC sous le numéro 3-1272¹¹⁴, nous vous présentons notre rapport sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2017, présentées dans le rapport de gestion (ci-après les « Informations RSE »), en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce.

Responsabilité de la société

Il appartient au Conseil d'administration d'établir un rapport de gestion comprenant les Informations RSE prévues à l'article R. 225-105-1 du Code de Commerce, préparées conformément aux procédures utilisées par la société (ci-après le « Référentiel »), dont un résumé figure dans le rapport de gestion.

Indépendance et contrôle qualité

Notre indépendance est définie par les textes réglementaires, le code de déontologie de la profession ainsi que les dispositions prévues à l'article L. 822-11-2 du Code de Commerce. Par ailleurs, nous avons mis en place un système de contrôle qualité qui comprend des politiques et des procédures documentées visant à assurer le respect des règles déontologiques, des normes d'exercice professionnel et des textes légaux et réglementaires applicables.

Responsabilité du commissaire aux comptes

Il nous appartient, sur la base de nos travaux :

- d'attester que les Informations RSE requises sont présentes dans le rapport de gestion ou font l'objet, en cas d'omission, d'une explication en application du troisième alinéa de l'article R. 225-105 du Code de Commerce (Attestation de présence des Informations RSE) ;
- d'exprimer une conclusion d'assurance modérée sur le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, dans tous leurs aspects significatifs, de manière sincère conformément au Référentiel (Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE).

¹¹⁴ Dont la portée est disponible sur le site www.cofrac.fr

Nos travaux ont mobilisé les compétences de quatre personnes entre janvier et février 2018 sur une durée totale d'intervention d'environ une semaine.

Nous avons conduit les travaux décrits ci-après conformément à l'arrêté du 13 mai 2013 déterminant les modalités dans lesquelles l'organisme tiers indépendant conduit sa mission ainsi qu'à la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette intervention.

I – Attestation de présence des Informations RSE

Nature et étendue des travaux

Nous avons pris connaissance, sur la base d'entretiens avec les responsables des directions concernées, de l'exposé des orientations en matière de développement durable, en fonction des conséquences sociales et environnementales liées à l'activité de la société et de ses engagements sociétaux et, le cas échéant, des actions ou programmes qui en découlent.

Nous avons comparé les Informations RSE présentées dans le rapport de gestion avec la liste prévue par l'article R. 225-105-1 du Code de Commerce.

En cas d'absence de certaines informations consolidées, nous avons vérifié que des explications étaient fournies conformément aux dispositions de l'article R.225-105 alinéa 3 du Code de Commerce.

Nous avons vérifié que les Informations RSE couvraient le périmètre consolidé, à savoir la société ainsi que ses filiales au sens de l'article L. 233-1 et les sociétés qu'elle contrôle au sens de l'article L. 233-3 du Code de Commerce.

Conclusion

Sur la base de ces travaux, nous attestons de la présence dans le rapport de gestion des Informations RSE requises.

II – Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE

Nature et étendue des travaux

Nous avons mené plusieurs entretiens avec la personne responsable de la préparation des Informations RSE, des processus de collecte des informations et des procédures de contrôle interne et de gestion des risques, afin :

- d'apprécier le caractère approprié du Référentiel au regard de sa pertinence, son exhaustivité, sa fiabilité, sa neutralité, son caractère compréhensible, en prenant en considération, le cas échéant, les bonnes pratiques du secteur ;
- de vérifier la mise en place d'un processus de collecte, de compilation, de traitement et de contrôle visant à l'exhaustivité et à la cohérence des Informations RSE et prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration des Informations RSE.

Nous avons déterminé la nature et l'étendue de nos tests et contrôles en fonction de la nature et de l'importance des Informations RSE au regard des caractéristiques de la société, des enjeux sociaux et environnementaux de ses activités, de ses orientations en matière de développement durable et des bonnes pratiques sectorielles.

Pour les informations RSE que nous avons considérées les plus importantes à savoir l'effectif total, les embauches et licenciements, la formation, les rejets de gaz à effet de serre, le choix des sous-traitants et les mesures prises en faveur de la santé et la sécurité des patients :

- au niveau de l'entité consolidante, nous avons consulté les sources documentaires et mené des entretiens pour corroborer les informations qualitatives (organisation, politiques, actions), nous avons mis en œuvre des procédures analytiques sur les informations quantitatives et vérifié, sur la base

de sondages, les calculs ainsi que la consolidation des données et nous avons vérifié leur cohérence et leur concordance avec les autres informations figurant dans le rapport de gestion ;

- au niveau d'un échantillon représentatif d'entités (à savoir CERENIS THERAPEUTICS HOLDING) que nous avons sélectionnées en fonction de leur activité, de leur contribution aux indicateurs consolidés, de leur implantation et d'une analyse de risque, nous avons mené des entretiens pour vérifier la correcte application des procédures et mis en œuvre des tests de détail sur la base d'échantillonnages, consistant à vérifier les calculs effectués et à rapprocher les données des pièces justificatives. L'échantillon ainsi sélectionné représente 100% des effectifs considéré comme grandeur caractéristique du volet social et 100% des informations quantitatives environnementales comme grandeurs caractéristiques du volet environnemental.

Pour les autres informations RSE consolidées, nous avons apprécié leur cohérence par rapport à notre connaissance de la société.

Enfin, nous avons apprécié la pertinence des explications relatives, le cas échéant, à l'absence totale ou partielle de certaines informations.

Nous estimons que les méthodes d'échantillonnage et tailles d'échantillons que nous avons retenues en exerçant notre jugement professionnel nous permettent de formuler une conclusion d'assurance modérée ; une assurance de niveau supérieur aurait nécessité des travaux de vérification plus étendus. Du fait du recours à l'utilisation de techniques d'échantillonnages ainsi que des autres limites inhérentes au fonctionnement de tout système d'information et de contrôle interne, le risque de non-détection d'une anomalie significative dans les Informations RSE ne peut être totalement éliminé.

Conclusion

Sur la base de nos travaux, nous n'avons pas relevé d'anomalie significative de nature à remettre en cause le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, de manière sincère, conformément au Référentiel.

Fait à Nantes, le 2 février 2018

HLP AUDIT

Commissaire aux Comptes

Membre de la Compagnie Régionale de Rennes

Estelle LE BIHAN

Associée en charge de l'audit des informations RSE

Freddy GARCIN

Associé

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1. Répartition du capital et des droits de vote

Se référer au paragraphe 21.1.7 du présent document.

18.2. Droits de vote

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

18.3. Contrôle de la société

A la date du présent document, aucun actionnaire ne détient individuellement le contrôle de la Société, ni un pourcentage susceptible de faire présumer le contrôle de la Société au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

A la connaissance de la Société, il n'existe à ce jour aucun pacte d'actionnaires.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'action de concert entre actionnaires à la date du présent document, à l'exception des sous fonds d'HealthCap (se référer au 21.1.7.2 et 21.1.7.3).

18.4. Accords pouvant entraîner un changement de contrôle

Aucun élément particulier des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur ne pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

18.5. Etat des nantissements d'actions de la société

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun nantissement sur les titres de la Société.

19. OPERATIONS AVEC DES PARTIES LIEES

19.1. Operations intra-groupe

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

Se reporter au paragraphe 7.3 du présent document.

19.2. Conventions significatives conclues avec des parties liées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017

Se reporter au rapport spécial des Commissaires aux Comptes figurant ci-dessous.

19.3. Rapports spéciaux des Commissaires aux Comptes sur les conventions réglementées

CERENIS THERAPEUTICS HOLDING

Société anonyme

265, rue de la Découverte

31670 Labège

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le
31 décembre 2017

Aux actionnaires,

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

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

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

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

Conventions et engagements soumis à l'approbation de l'assemblée générale

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. 225-40 du Code de Commerce.

Conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale

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

Mise en place d'un nouveau régime de retraite supplémentaire à cotisations définies (« article 83 ») au profit de l'ensemble du personnel de la Société et notamment Monsieur Dasseux

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

Nature et objet : Le conseil du 10 juin 2016 a autorisé la mise en place d'un nouveau régime de retraite supplémentaire à cotisations définies (« article 83 ») au profit de l'ensemble du personnel de la Société et notamment Monsieur Dasseux.

Les caractéristiques principales de ce contrat dont bénéficie Monsieur Dasseux, à l'instar de l'ensemble des salariés de la société, sont les suivantes :

- contrat collectif d'assurances sur la vie à adhésion obligatoire et à cotisations définies (disposition de l'article 83 du code général des impôts, des branches 20 et 22 de l'article R321-1 du code des assurances et de l'article 242.1 du code de sécurité sociale),
- contrat proposé à l'ensemble du personnel conformément à l'article L.242-1 du code de la sécurité sociale et à des décrets d'application,
- contrat proposé à l'ensemble du personnel sans conditions d'ancienneté, les mandataires sociaux (assimilés salariés) doivent bénéficier d'une autorisation de l'organe compétent pour en bénéficier,
- la rémunération de référence est le salaire brut versé aux bénéficiaires du régime,
- les droits sont acquis après chaque versement sous forme d'épargne financière à transformer en rentes lors du départ à la retraite,

- les droits sont financés par une contribution patronale de 1,20 % des salaires, le cas échéant, les salariés peuvent effectuer des versements individuels,
- un estimé des rentes est transmis sur les relevés de situation annuelle individuels transmis au mois d'avril ; les sommes dépendent des supports choisis, de l'âge de départ à la retraite et des versements facultatifs individuels,
- les cotisations versées sont exonérées socialement dans la limite de 5 % des salaires limitées à 5 plafonds annuels de sécurité sociale. Seul un forfait social de 20 % du montant des cotisations pris en charges par la Société est dû à l'URSSAF.

Motifs : Le conseil d'administration a estimé qu'il était dans l'intérêt de la Société de consentir à son Directeur Général le même régime de retraite supplémentaire que celui octroyé à l'ensemble des membres du personnel de la Société afin de ne pas l'exclure du système collectif mis en place.

Modalités : La charge comptabilisée par la Société au cours de l'exercice 2017 pour Monsieur Dasseux s'établit à 5 356 €, à laquelle il convient d'ajouter le forfait social de 20 %.

Engagement relatif à l'indemnité de rupture de Monsieur Dasseux, Directeur Général

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

Nature et objet : Le conseil du 27 février 2015 a modifié les conditions de versement de l'indemnité de rupture à Monsieur Dasseux, conformément aux dispositions de l'article L.225-42-1 du Code de commerce :

En cas de (i) révocation du mandat de Directeur Général de Monsieur Dasseux non consécutif à une violation de la loi ou des statuts de la Société ou à une faute grave ou lourde ou (ii) non renouvellement auquel n'aurait pas consenti Monsieur Dasseux et non consécutif à une violation de la loi ou des statuts de la Société ou à une faute grave ou lourde, le Conseil d'administration pourra lui verser une indemnité dont le montant brut sera égal à la somme des rémunérations brutes qu'il aura perçues de la Société, à quelque titre que ce soit, au cours des vingt-quatre (24) mois précédant le départ si les deux critères suivants sont remplis à la date du départ :

- une structure de management permettant la conduite d'au moins l'une des deux études cliniques TANGO ou CARAT, étant précisé que ce critère sera considéré comme rempli si, à la date de départ, un directeur médical en charge des deux études a été recruté, la Société dispose du financement nécessaire à l'une des deux études au moins et le premier patient d'une des deux études au moins a été recruté ; et
- une capitalisation boursière moyenne au moins égale à 80 millions d'euros pendant trois mois à compter de l'introduction en bourse de la Société.

Motifs : Le Conseil a souhaité la conclusion de cette convention au regard du caractère essentiel de la présence du Directeur général à la poursuite des études cliniques de la Société et au bon développement de ses activités.

Modalités : Cette convention n'a produit aucun effet au titre de l'exercice 2017.

Nantes et Balma, le 20 février 2018

Les commissaires aux comptes

HLP Audit

Deloitte et Associés

Freddy GARCIN

Associé

Etienne ALIBERT

Associé

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

20.1. Procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Le dispositif de contrôle interne couvre le Groupe, constitué de la mère et sa filiale.

1. Définition et objectif du contrôle interne

Dans le cadre de son introduction sur le marché réglementé Euronext à Paris, le Groupe a mis en œuvre une politique de contrôle interne et un certain nombre de procédures.

Cerenis a rédigé le présent rapport conformément au cadre de référence de l'AMF, portant sur les dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne pour les valeurs moyennes et petites.

Cette démarche vise ainsi à fournir une assurance raisonnable sur l'atteinte des objectifs suivants :

- la conformité aux lois et règlements en vigueur ;
- la réalisation et le déploiement des instructions fixées par le conseil d'administration ;
- le bon fonctionnement des processus internes du Groupe, notamment ceux concourant à la sauvegarde des actifs et à la sécurité des personnes ;
- la fiabilité de l'information financière ;
- prévenir et maîtriser les risques inhérents aux activités du Groupe, qu'ils soient opérationnels, industriels ou financiers ;
- prévenir et maîtriser les risques d'erreur ou de fraude.

Le conseil d'administration a conçu et fait évoluer le dispositif de contrôle interne. Celui-ci fait l'objet d'une communication adéquate et régulière en vue de sa mise en œuvre par les managers et les collaborateurs de l'entreprise. Il est fondé sur des règles de conduite et d'intégrité portées par les organes de gouvernance et communiquées à tous. Il s'articule autour des principes suivants :

- une organisation comportant une définition claire des responsabilités, disposant des ressources et des compétences adéquates et s'appuyant sur des systèmes d'information et des procédures appropriés ;
- un dispositif de gestion des risques visant à recenser, analyser et traiter les principaux risques identifiés au regard des objectifs ;
- des activités de contrôle proportionnées aux enjeux propres à chaque processus et conçues pour réduire les risques susceptibles d'affecter la réalisation des objectifs du Groupe ;
- une surveillance permanente du dispositif de contrôle interne ainsi qu'un examen régulier de son fonctionnement.

Ce dispositif contribue à la maîtrise des activités, à l'efficacité des opérations et à l'utilisation efficiente des ressources sans toutefois fournir une garantie absolue que les objectifs du Groupe seront atteints.

2. Les composantes du contrôle interne

Le dispositif de contrôle interne repose aujourd'hui sur une dynamique forte d'autonomie et de collaboration au sein du Groupe, favorisant l'alignement des objectifs, des ressources et des moyens mis en œuvre.

Il s'articule autour de la définition claire et précise des objectifs et délégations, d'une politique des ressources humaines assurant de disposer du personnel et compétences adéquates, des systèmes d'information et d'outils adaptés.

2.1. Organisation du contrôle interne et modes opératoires

- Conseil d'Administration, Comité d'audit, Comité de la recherche et Comité des rémunérations

Le Conseil d'administration est chargé de définir, manager et surveiller le contrôle interne. Il est assisté des comités d'audit et des rémunérations, dont les attributions sont présentées ci-dessus.

Si nécessaire, le Conseil d'Administration et ses comités peuvent faire procéder aux contrôles et vérifications qu'ils jugent opportuns, d'entendre toute personne ou prendre les initiatives qu'ils jugeraient nécessaire en la matière.

Au cours de l'exercice 2017, l'audit « clinique » de l'étude CARAT qui avait été mis en place, au cours de l'exercice 2015, s'est achevé avec la fin de l'étude

La société a sollicité une société spécialisée pour conduire un programme d'audit similaire sur l'étude TANGO en 2016, cet audit s'est poursuivi en 2017.

Cette société est dédiée au management de la qualité, des processus et des risques dans le domaine de la recherche clinique, de l'épidémiologie et de la pharmacovigilance. Le programme d'audit qui concerne toutes les parties prenantes de l'essai clinique (promoteur, sites d'investigation, sociétés de recherche sous contrat, prestataires...) a pour objet de vérifier :

- la sécurité des patients et le respect de leurs droits ;
- la conformité de l'essai à la réglementation et aux recommandations applicables ;
- la qualité des données recueillies.

- Managers et collaborateurs

Les grandes orientations et les objectifs sont déterminés par le Conseil d'Administration pour être ensuite mis en œuvre et réalisés par les collaborateurs de l'entreprise.

Régulièrement des Team Meeting sont organisés afin de faire un point d'étape pour y échanger des difficultés, progrès, avancement des projets. Il en résulte des actions correctives.

L'effectif du Groupe étant restreint, la sensibilisation de chacun est rappelée au quotidien, le Groupe organise une à deux réunions par an afin de rappeler tous ces objectifs.

- Procédures

Malgré l'effectif restreint, le Groupe veille au respect du principe de la séparation des tâches.

Le Groupe a mis en place un ERP avec un système de séparation des tâches et un schéma d'approbation très stricts. Ces derniers sont intégrés au système ERP et tiennent compte de seuils de matérialité pour définir les différents niveaux d'approbation et d'autorisation.

L'organisation managériale, articulée autour de délégations de pouvoir internes et externes a été définie pour conduire les opérations du Groupe ; ainsi, l'ensemble des collaborateurs du Groupe est impliqué dans le dispositif du contrôle interne.

Les procédures mises en place par le Groupe dans le cadre de son contrôle interne sont revues et évaluées par les commissaires aux comptes. Les conclusions de ces travaux sont communiquées à la Direction financière et pour lui permettre d'apporter les actions correctives et d'améliorer le contrôle interne du Groupe.

La protection des informations sensibles est une préoccupation de l'ensemble des acteurs impliqué dans le Groupe (collaborateurs, cadres dirigeants,...). Lorsque le Groupe organise une réunion, il est généralement rappelé qu'il est essentiel que chacun ait conscience de l'aspect confidentiel des informations divulguées et de la nécessité d'une diffusion maîtrisée de cette information en interne comme en externe.

2.2. Diffusion des informations en interne

Les principaux cadres de l'entreprise sont présents depuis l'origine ; ils sont les principaux prescripteurs et garants de l'application des procédures.

Le Groupe s'appuie sur des procédures écrites, qui ont toutes été revues et remises aux salariés sur le 1^{er} semestre 2016 ; afin d'assurer un suivi, il leur a été demandé une confirmation de lecture.

L'ensemble de ces procédures est également disponible sur un espace partagé du réseau.

2.3. Le recensement et la gestion des risques

La cartographie des risques inhérents au Groupe est présentée au chapitre 4 du présent document. Ce chapitre détaille les facteurs de risques pouvant avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière et ses résultats.

Face à un certain nombre de ces risques, le Groupe adopte une politique de précaution en matière d'assurance et de couverture de risque ; elle considère qu'à ce jour la couverture d'assurance dont elle dispose est adaptée pour l'ensemble des opérations.

Les conclusions des travaux des commissaires aux comptes sur le contrôle interne permettent à la direction financière d'enrichir le dispositif d'identification des risques.

2.4. Les activités de contrôle

Afin d'atteindre ses objectifs, le Groupe a mis en place de nombreux dispositifs organisationnels et techniques, les principales mesures mises en œuvre sont décrites ci-après :

- Contrôles de pilotage :
 - la Société procède à une clôture mensuelle, avec un niveau de qualité proche d'une clôture semestrielle ou annuelle ;
 - la Société procède également à un contrôle budgétaire en rapprochant les situations mensuelles du budget validé par le Conseil d'Administration ;
 - la Société dispose enfin d'outils de suivi de trésorerie afin de gérer au mieux ses devises et d'optimiser les revenus liés à ses excédents de trésorerie.
- Reporting : la Société utilise ces éléments dans ses présentations aux différents comités :
 - suivi budgétaire, présentation des écarts et analyse ;
 - suivi des études cliniques et rapprochement avec les budgets.

- Sécurité informatique : le Groupe est propriétaire des serveurs de données, la gestion des mails est externalisée ; le Groupe a conclu un contrat d'infogérance avec une entreprise locale. Consciente des enjeux et des risques liés à la sécurité informatique, le Groupe a développé une solution de Cloud privé qui est opérationnelle depuis février 2016.
- Propriété intellectuelle : le Groupe a protégé l'ensemble de ses recherches par des brevets ; il s'appuie sur un réseau de cabinets d'avocats spécialisés en propriété intellectuelle et plus particulièrement spécialisés dans le domaine Pharmaceutique.
- Les principaux contrats engageant le Groupe sont revus par des avocats spécialisés en fonction de leur spécificité (droit des sociétés, fiscal, social).
- Communication aux investisseurs : le Groupe communique son calendrier financier, indiquant les dates de mise à disposition de son information financière et comptable y compris sur le site internet du Groupe en conformité avec la réglementation en vigueur.

2.5. Sécurité des personnes et des locaux :

L'accès aux locaux est sécurisé par digicodes, la surveillance est assurée les nuits et les week-ends par une société de télésurveillance qui envoie un agent de sécurité lors de la détection d'une intrusion.

Contrôle interne relatif à l'élaboration de l'information financière et comptable

Les processus comptables et financiers correspondent à l'ensemble des activités permettant de transformer les opérations économiques entreprises par le Groupe en informations comptables et financières. Ces procédures sont principalement mises en œuvre par le département comptable et financier.

La fonction comptable et financière est gérée en interne par deux personnes, dont le Directeur Financier, assisté par un cabinet d'expertise comptable indépendant à la fois pour la société mère située en France mais aussi pour la société fille basée aux USA (réglementation comptable, fiscale et sociale françaises).

L'établissement des bulletins de paye et des déclarations sociales et fiscales afférentes aux salaires est externalisé auprès du cabinet d'expertise comptable en France et d'une entreprise spécialisée aux Etats-Unis.

La clôture mensuelle, décrite ci-dessus, est produite, en fonction de sa criticité, dans un délai maximum de 15 jours.

2.5.1. Les processus de production et de consolidation des comptes

Dans le cadre de la production des comptes consolidés, le périmètre de contrôle interne et comptable est constitué au 31 décembre 2017 par :

- la société mère : Cerenis Therapeutics Holding SA, basée à Labège – France ;
- la société Cerenis Therapeutics Inc., basée à Lakeland – USA.

Les comptes sociaux et consolidés annuels sont commentés et accompagnés par un rapport financier annuel et les comptes semestriels par un rapport semestriel d'activité.

La production des comptes des deux entités composant le Groupe, dans le respect des normes applicables dans chaque pays, est assuré :

- Cerenis Therapeutics Holding SA : la gestion comptable quotidienne est assurée en interne, la réalisation de la paie et la revue fiscale est confiée à un expert-comptable ;
- Cerenis Therapeutics Inc. : la gestion quotidienne est également réalisée en interne, la revue des éléments fiscaux est assurée par un cabinet spécialisé.

Les comptes consolidés, établis en normes IFRS, sont produits en interne avec l'assistance d'un cabinet d'expertise comptable indépendant, différent de celui qui intervient sur les comptes sociaux français.

2.5.2. Organisation et sécurité des systèmes d'information

Le système d'information comptable est organisé à partir des outils suivants :

- un système ERP (Entreprise Resource Planning) SAP Business One ; progiciel intégré permettant une gestion structurée et interconnectée des différents processus comptables. Cet outil permet la gestion des commandes et achats avec l'existence de workflow permettant de sécuriser les processus et circuits d'informations, la gestion de la comptabilité et des finances ; tous les documents sont numérisés et liés aux différents éléments. L'utilisation de SAP B1 permet de répondre aux obligations de l'administration fiscale sur les contrôles informatisés des comptabilités (export du fichier des écritures comptables).

L'hébergement, la maintenance et les sauvegardes ont été externalisés, l'utilisation est possible via un lien privé en fibre optique pour les salariés sédentaires du siège et via un lien sécurisé (https ://) pour les nomades et les salariés de la filiale US ;

- logiciel de consolidation acquis dans sa version monoposte ; des sauvegardes des bases sont régulièrement effectuées et sauvegardées sur différents sites ;
- le Groupe ayant recours à des prestataires externes pour la réalisation de certaines tâches : paye, gestion des immobilisations et revue fiscale, il laisse au cabinet d'expertise comptable le soin de sauvegarder les données. Toutefois, le Groupe réclame tous les ans, à l'issue de la clôture des comptes une sauvegarde du dossier qui est stockée sur ses serveurs ;
- outils développés sur Excel.

Le Groupe a procédé à une refonte complète de ses systèmes informatiques avec la mise en service sur le 1^{er} semestre 2016 d'un Cloud privé. Cette nouvelle architecture renforcera la sécurisation des données et contribuera à l'amélioration des performances de l'entreprise.

2.5.3. Procédures de gestion de l'information financière externe

Les salariés ont tous été informés des risques encourus en matière de risque de diffusion d'informations privilégiées et de délits d'initiés ; ils ont tous reçu le code de déontologie mis en place au sein de la société. La société a inscrit l'intégralité de son personnel sur la liste des initiés permanents.

La société a externalisé le suivi des différents plans d'intéressement des salariés au capital auprès d'un établissement bancaire spécialisé. Les bénéficiaires de ces instruments doivent passer par leur interface privée pour réaliser toute opération d'achat/vente. La société a communiqué à son prestataire son calendrier financier et le tient informé de tout changement. Les périodes d'ouverture et de fermetures des fenêtres sont donc gérées par ce prestataire.

Par ailleurs, le Groupe a, conformément à la réglementation, mis en place, une liste de personnes dites « initiés permanents » qui est soumise tous les ans au conseil d'administration. La société ouvrira, dès qu'elle l'estime nécessaire une liste d'initiés temporaires.

Tous les communiqués financiers, cliniques ou stratégiques sont revus et validés par la Direction Générale et le conseil d'administration.

L'information financière est diffusée dans le strict respect des règles de fonctionnement des marchés et du principe d'égalité de traitement des actionnaires.

2.6. Perspectives

Le dispositif de contrôle interne ne peut fournir une garantie absolue que les objectifs du Groupe en la matière seront atteints. Il existe des limites inhérentes à tout système de contrôle interne relevant notamment des incertitudes du monde extérieur, de l'exercice de la faculté de jugement ou des perturbations pouvant survenir en raison d'une défaillance ou d'une simple erreur, la dérogation aux règles de contrôle par la direction et la collusion.

Cependant, en 2018, la Groupe va poursuivre sa démarche d'adaptation continue de ses procédures de contrôle interne et portera notamment ses efforts sur :

- la poursuite de la formalisation et leur application des procédures internes ;
- la poursuite de la sensibilisation des employés et du management à la revue systématique des risques et au développement des outils efficaces et adaptés aux besoins de l'entreprise et de son personnel.

20.2. Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2017

ETAT CONSOLIDE DE LA SITUATION FINANCIERE

ACTIF

<i>(en milliers d'euros)</i>	Note	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Immobilisations incorporelles	III.A	214	5
Immobilisations corporelles	III.B	82	122
Autres actifs non courants	III.C	133	216
Impôts différés actifs	III.U	0	0
Total Actifs non courants		429	343
Stocks et en cours	III.D	0	0
Créances clients	III.E	0	0
Autres actifs courants	III.F	1 596	4 047
Disponibilités et équivalents de trésorerie	III.G	16 272	24 675
Total Actifs Courants		17 868	28 722
TOTAL ACTIFS		18 297	29 065

PASSIF

<i>(en milliers d'euros)</i>	Note	31 décembre 2017	31 décembre 2016
Capital social	III.H	915	913
Primes liées au capital	III.H	166 751	166 753
Réserves et report à nouveau		(153 850)	(128 315)
Résultat de l'exercice		(4 978)	(24 871)
Réserves de conversion		51	130
Participations ne donnant pas le contrôle		0	0
Total Capitaux Propres		8 888	14 610
Dettes à long terme	III.M	5 823	6 755
Provisions non courantes	III.I	349	1 006
Impôts différés passifs	III.U	0	0
Autres passifs non courants		0	0
Total Passif non courants		6 172	7 761
Provisions courantes	III.I	0	0
Fournisseurs	III.J	2 522	5 415
Autres passifs courants	III.K	315	979
Dettes financières courantes	III.L	400	300
Total Passifs courants		3 237	6 694
TOTAL PASSIF		18 297	29 065

ETAT DU RESULTAT GLOBAL CONSOLIDE

<i>(en milliers d'euros)</i>	Note	31 Décembre 2017	31 Décembre 2016
Chiffre d'affaires	III.Q	0	0
Coût de production		0	0
Frais administratifs et commerciaux	III.R	(1 738)	(7 031)
Frais de recherche	III.S	(4 899)	(17 004)
Résultat Opérationnel		(6 637)	(24 035)
Produits financiers	III.T	2 466	1 399
Charges financières	III.T	(805)	(2 240)
Résultat Financier		1 661	(841)
Impôt sur les bénéfices	III.U	(2)	5
RESULTAT NET		(4 978)	(24 871)
Nombre moyen d'actions (non dilué)	III.V	18 253 720	17 907 860
Perte par action (€)	III.V	(0.27)	(1.39)
Nombre d'actions diluées	III.V	19 035 836	19 391 287

AUTRES ELEMENTS DU RESULTAT GLOBAL

<i>(en milliers d'euros)</i>	Note	31 Décembre 2017	31 Décembre 2016
Résultat net		(4 978)	(24 871)
<i>Eléments non recyclables en résultat</i>			
- Ecart actuariels sur les régimes à prestations définies	III.N	0	(9)
<i>Eléments recyclables en résultat</i>			
- Ecart de conversion		0	0
Résultat global		(4 978)	(24 880)

TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES

<i>(milliers d'euros)</i>	Nombre d'actions	Capital social	Primes liées au capital	Report à nouveau	Réserve conversion	Ecart actuariels	Autres Réserves	Total
Capitaux Propres 01/01/2016	17 794 878	890	166 032	(140 719)	110	(16)	6 902	33 198
Résultat de la période				(24 871)				(24 871)
Augmentation de capital	468 385	23	722					745
Paiements en actions							5 398	5 398
Réserves de conversion					20			20
Souscription des BSA				93				93
Ecart actuariel						(9)		(9)
Actions propres				35				35
Capitaux Propres 31/12/2016	18 263 263	913	166 754	(165 462)	130	(25)	12 300	14 610
Résultat de la période				(4 978)				(4 978)
Augmentation de capital	45 000	2	(2)					
Paiements en actions							(732)	(732)
Réserves de conversion					(79)			(79)
Souscription des BSA								
Ecart actuariel								
Actions propres				68				68
Capitaux Propres 31/12/2017	18 308 263	915	166 752	(170 372)	51	(25)	11 568	8 888

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDES

<i>(milliers d'euros)</i>	Note	31 Décembre 2017	31 Décembre 2016
Résultat Net consolidé de la période		(4 978)	(24 871)
Dotation Nette aux amortissements		43	53
Dotation Nette aux provisions	III.I	(949)	(5)
Païement en actions (IFRS 2)	III.P	(731)	5 398
Reprise au résultat de la subvention BPI	III.M	(148)	(296)
Variation de la juste valeur des avances BPI	III.M	(1 434)	1 257
Autres éléments sans incidence financière		0	0
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement net et charge d'impôt		(8 197)	(18 464)
Charge nette d'impôt	III.U	0	0
Charge nette d'intérêt sur emprunts		0	0
Flux de trésorerie avant variation du BFR		(8 197)	(18 464)
Variation du BFR	III.W	(895)	(733)
Impôts payés	III.U	0	0
Flux de Trésorerie lié à l'activité		(9 092)	(19 197)
Cession d'immobilisations corporelles		0	0
Cession d'immobilisations incorporelles		0	0
Acquisitions d'immobilisations Corporelles		0	(5)
Acquisition d'immobilisations Incorporelles		(213)	0
Flux de Trésorerie lié à l'investissement		(213)	(5)
Augmentation de capital	III.H	0	745
Souscription BSA		0	93
Encaissements de nouveaux emprunts		0	0
Rachat d'actions contrat de liquidité		152	87
Remboursement d'emprunts		0	0
Encaissements avances BPI		750	0
Remboursement avances BPI	III.L et M	0	0
Flux de Trésorerie lié aux opérations de financement		902	925
Variation de Trésorerie Nette		(8 403)	(18 277)
Effet de change		0	1
Trésorerie à l'ouverture	III.G	24 675	42 951
Trésorerie à la clôture	III.G	16 272	24 675

CERENIS THERAPEUTICS

NOTES RELATIVES AUX ETATS FINANCIERS CONSOLIDES

SOMMAIRE

I. PRESENTATION DU GROUPE	210
I.A. Presentation du groupe.....	210
I.B. FAITS MARQUANTS DE LA PERIODE	210
I.C. EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE	212
II. PRINCIPES COMPTABLES ET METHODES D’EVALUATION	212
II.A. PRINCIPES GENERAUX ET NORMES APPLICABLES	212
II.B. METHODES DE CONSOLIDATION.....	214
II.C. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES SIGNIFICATIFS	215
II.D. CONVERSION DES ETATS FINANCIERS DES FILIALES ETRANGERES	215
II.E. CONVERSION DES OPERATIONS LIBELLEES EN MONNAIE ETRANGERE	216
II.F. ECART D’ACQUISITION	216
II.G. FRAIS DE RECHERCHE ET DE DEVELOPPEMENT	216
II.H. AUTRES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES.....	217
II.I. IMMOBILISATIONS CORPORELLES.....	217
II.J. CONTRATS DE LOCATION FINANCEMENT ET DE LOCATION SIMPLE	218
II.K. DEPRECIATION DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES, INCORPORELLES ET DES ECARTS D’ACQUISITION.....	218
II.L. ACTIFS FINANCIERS.....	219
II.M. TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE	220
II.N. CAPITAL ET FRAIS D’AUGMENTATION DE CAPITAL	220
II.O. PASSIFS FINANCIERS	220
II.P. PROVISIONS	220
II.Q. SUBVENTIONS ET AIDES GOUVERNEMENTALES	221
II.R. DETTES FOURNISSEURS	221
II.S. AVANTAGES ACCORDES AUX SALARIES.....	222
II.T. PAIEMENT FONDE SUR DES ACTIONS.....	222
II.U. CHIFFRE D’AFFAIRES – RECONNAISSANCE DU REVENU	223
II.V. RESULTAT PAR ACTION.....	223
II.W. IMPOTS.....	224
II.X. TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE	224
II.Y. SEGMENTS OPERATIONNELS.....	224
II.Z. GESTION ET EVALUATION DES RISQUES FINANCIERS	224
III. NOTES DETAILLEES	226
III.A. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	226
III.B. IMMOBILISATIONS CORPORELLES.....	226
III.C. AUTRES ACTIFS NON COURANTS.....	227
III.D. STOCKS	227
III.E. CLIENTS ET CREANCES RATTACHEES	227
III.F. AUTRES ACTIFS COURANTS	228
III.G. TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE	228
III.H. CAPITAL.....	229
III.I. PROVISION.....	229
III.J. DETTES FOURNISSEURS	230
III.K. AUTRES PASSIFS COURANTS.....	230
III.L. DETTES FINANCIERES COURANTES.....	230

III.M. SUBVENTIONS ET FINANCEMENTS PUBLICS.....	231
III.N. AVANTAGES AU PERSONNEL.....	234
III.O. DETTES A LONG TERME	235
III.P. PAIEMENT EN ACTIONS	235
III.Q. CHIFFRE D’AFFAIRES	238
III.R. FRAIS ADMINISTRATIFS ET COMMERCIAUX.....	238
III.S. FRAIS DE RECHERCHE	239
III.T. CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS	239
III.U. IMPOTS SUR LES BENEFICES	239
III.V. RESULTAT PAR ACTION.....	240
III.W. TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE.....	241
IV. AUTRES NOTES.....	241
IV.A. INSTRUMENTS FINANCIERS.....	241
IV.B. PARTIES LIEES	242
IV.C. OBLIGATIONS CONTRACTUELLES ET AUTRES ENGAGEMENTS DONNES ET RECUS	242
IV.D. GESTION DES RISQUES	242
IV.E. EFFECTIFS ET REMUNERATION.....	242
IV.F. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES	243
IV.G. LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES.....	243
V. INFORMATIONS SECTORIELLES.....	244

I. PRESENTATION DU GROUPE

I.A. PRESENTATION DU GROUPE

Les présents états financiers annuels consolidés comprennent Cerenis Therapeutics 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 innovantes basées sur les HDL pour le traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques, ainsi que de nouveaux vecteurs HDL pour la délivrance ciblée de médicaments dans le domaine de l'oncologie.

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€.

En date du 30 mars 2015, le Groupe a réalisé son introduction en bourse sur le compartiment B du marché réglementé d'Euronext à Paris (« Euronext Paris »), en levant 53,4 M€ par voie d'augmentation de capital (émission de 4 207 316 actions).

Par ailleurs, un contrat de liquidité a été conclu et a été mis en œuvre dès l'ouverture des négociations le 30 mars 2015.

I.B. FAITS MARQUANTS DE LA PERIODE

Les principaux facteurs ayant eu une incidence sur la période du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2017 sont les suivants :

Etude clinique « CARAT »

Une étude clinique de phase II (CARAT) qui devait évaluer l'efficacité de CER-001 dans la régression de la plaque d'athérome chez les patients post Syndrome Coronarien Aigu (SCA), incluant 301 patients dans 4 pays : Australie, Hongrie, Pays-Bas et Etats-Unis.

Les résultats de l'étude n'ont pas montré de différence statistique entre CER-001 et le groupe placebo quant au principal paramètre clinique de l'étude qui est la variation du pourcentage de volume d'athérome (PAV) par rapport au placebo mesurée par échographie intravasculaire des coronaires (IVUS).

Néanmoins, l'étude de phase II « CARAT » a confirmé de nouveau le profil de sécurité de CER-001, bien que le critère principal, la régression des plaques d'athérome, n'ait pas été atteint chez les patients ayant subi un SCA.

Les impacts au niveau des comptes consolidés 31 décembre 2017 sont exposés dans les notes aux états financiers (section C) suivantes :

- Note III.M Subventions et financements publics
- Note III.P Paiement en actions
- Restructuration du Groupe (cf. ci-dessous).

Etude clinique « TANGO »

Une étude de phase III (TANGO) pour l'indication de maladie orpheline FHPA destinée à évaluer l'effet de six mois de traitement chronique par CER-001 chez 30 patients atteints de déficience en HDL est en cours.

Le recrutement des patients dans l'étude de phase III TANGO s'est finalisé au mois d'octobre 2017.

Les résultats devraient être disponibles sur le quatrième trimestre 2018.

La Société est engagée au travers de 18 sites dans le monde afin de favoriser la disponibilité des patients atteints d'HypoAlphalipoprotéïnémie Familiale Primaire (FPHA), une maladie rare mais importante sur le plan clinique en tant que pathologie orpheline.

Etude CER-209

L'objectif de l'étude de tolérance en doses uniques menée aux Etats-Unis était d'évaluer la sécurité, la tolérance ainsi que le profil pharmacocinétique de CER-209 lors de la prise par voie orale d'une dose unique.

Les résultats positifs de l'étude de tolérance après la prise de doses uniques permettent de procéder à la prochaine étape du développement clinique de CER-209, à savoir l'étude de sécurité et de tolérance après la prise de doses multiples. Cette dernière sera initiée sur le premier trimestre de 2018.

Dénouement de l'action intentée contre l'Institut de Cardiologie de Montréal (Canada) « ICM »

Cerenis avait intenté en juin 2014 une action en dommages-intérêts à l'encontre de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM), devant la Cour Supérieure du Québec, en réparation du préjudice subi suite aux 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 ».

Un accord est intervenu entre les parties. A ce titre, Cerenis a comptabilisé un produit de 2,2 M€ se décomposant de la manière suivante :

- Annulation de factures fournisseurs préalablement comptabilisées sur les exercices précédents pour un montant de 1,6 M€. Ces montants ont été comptabilisés en diminution des frais de recherche et développement au compte de résultat de la période.
- Une reprise de provisions pour charges d'un montant de 0,6 M€ correspondant aux frais de procédures non consommés.

Restructuration du Groupe

Cerenis a annoncé les résultats de l'étude phase II « CARAT » par communiqué de presse le 1^{er} mars 2017.

Un plan de restructuration a été mis en œuvre à la suite des résultats de « CARAT ». Ce plan s'est traduit par la suppression de 4 postes en France et de 2 postes dans la filiale américaine à laquelle s'ajoute une réduction des frais généraux.

CERENIS Therapeutics acquiert les actifs de LYPRO Biosciences, élargissant sa stratégie HDL à l'immuno-oncologie et à la chimiothérapie

La société a annoncé le 8 novembre 2017 l'acquisition des actifs de LYPRO Biosciences, un portefeuille propriétaire de nanotechnologies pour l'administration de médicaments. Cette opération positionne CERENIS à la pointe des secteurs de l'administration de médicaments en chimiothérapie et en immuno-oncologie. La Société franchit ainsi une étape significative vers l'objectif stratégique de développement de multiples thérapies de nouvelle génération, combinant les nanotechnologies pour l'administration de médicaments avec la thérapie HDL.

LYPRO a reçu un premier versement de 250 000 USD dans le cadre de la signature du contrat de rachat d'actif. La société LYPRO percevra des paiements liés aux étapes réglementaires pour un montant maximum de 1,5 millions USD ainsi que des redevances n'excédant pas un pourcentage de 0,5% du chiffre calculées sur les ventes annuelles des produits dès lors que les autorités auront accordés la première autorisation de mise sur le marché.

Inclusion des premiers patients dans l'étude TARGET, récemment initiée par Cerenis Therapeutics pour évaluer les nanoparticules HDL chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage

La société a annoncé le 22 novembre l'inclusion des premiers patients dans l'étude clinique TARGET initiée pour évaluer les nanoparticules HDL chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage.

TARGET est la première étude clinique évaluant le potentiel des HDL marquées dans la visualisation des tumeurs chez des patients atteints d'un cancer.

Cette étude supportera la possibilité de traiter les patients cancéreux au moyen de nanoparticules HDL utilisées en tant que plateforme de délivrance de médicaments ciblant spécifiquement les cellules tumorales.

I.C. EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Aucun événement significatif n'est intervenu postérieurement au 31 décembre 2017.

II. PRINCIPES COMPTABLES ET METHODES D'EVALUATION

II.A. PRINCIPES GENERAUX ET NORMES APPLICABLES

i. Principes Généraux

Les comptes consolidés IFRS de l'exercice clos au 31 décembre 2017 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 2 février 2018.

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 2017 et pour l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Les présents comptes consolidés ont été arrêtés par le Conseil d'Administration en application du principe de continuité d'exploitation.

L'activité du Groupe ne génère pas encore de revenus et le Groupe doit être en mesure de financer les travaux de recherche dans le cadre des études cliniques engagées au cours des 12 prochains mois.

Le management revoit régulièrement ses prévisions pluriannuelles de trésorerie afin de faire en sorte que la continuité d'exploitation soit assurée, au regard de ses différents actifs et passifs.

La trésorerie disponible au 31 décembre 2017 permet au Groupe de couvrir l'ensemble de ses décaissements prévisionnels dans les 12 prochains mois.

Sur la base de ces éléments, le Groupe a considéré qu'il n'existe pas d'incertitude significative liée à la continuité d'exploitation.

La situation déficitaire historique du Groupe s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche de plusieurs années.

ii. Conformité au référentiel IFRS

En accord avec le règlement N°1606/2002 sur les normes internationales, ces états financiers consolidés, au 31 décembre 2017, sont établis conformément aux normes internationales d'information financière (International Financial Reporting Standards-IFRS) telles qu'approuvées par l'Union Européenne au 31 décembre 2017.

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 2017

Les principes et méthodes comptables retenus pour l'établissement des comptes consolidés au 31 décembre 2017 sont identiques à ceux utilisés pour l'élaboration des comptes consolidés de l'exercice clos au 31 décembre 2016, à l'exception des amendements nouvellement applicables au 1^{er} janvier 2017 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 1^{er} janvier 2017

Les nouvelles normes, mises à jour de normes ou interprétations majeures dont l'application est obligatoire pour la première fois au cours de l'exercice comptable ouvert à compter du 1^{er} janvier 2017 sont les suivantes :

- Amendements à IAS 7 : « Informations liées aux activités de financement »
Ces amendements posent comme principe qu'une entité doit fournir des informations permettant aux utilisateurs des états financiers d'évaluer les modifications intervenues dans les passifs inclus dans ses activités de financement, que ces modifications proviennent ou non des flux de trésorerie.
- Amendements IAS 12 : Comptabilisation d'actifs d'impôt différé au titre de pertes latentes

Ces amendements ont pour but de clarifier les principes en matière de comptabilisation d'un actif d'impôt différé lié à la détention d'un instrument d'emprunt évalué à la juste valeur.

- Cycle d'amélioration 2014-2016 : Améliorations annuelles des normes IFRS publiées en 2016
Ces amendements, applicables aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2017 n'ont pas d'impact sur les comptes du Groupe.

v. Normes et interprétations applicables postérieurement au 31 décembre 2017

- IFRS 15 : « Produits des activités ordinaires tirés des contrats avec les clients » ;
- IFRS 9 : « Instruments financiers (classification et évaluation des actifs et passifs financiers ; comptabilité de couverture) » ;
- IFRS 16 : « Contrats de locations » ;
- IFRS 17 : « Contrats d'assurances » ;
- IFRIC 22 : « Transactions en monnaie étrangère et avances versées ou reçues non remboursables » ;
- IFRIC 23 : « Comptabilisation des positions fiscales incertaines » ;
- Amendements à IFRS 4 : « Interactions entre IFRS 4 et IFRS 9 » ;
- Amendements à IAS 40 : « Portant sur des clarifications sur les événements mettant en évidence un changement d'utilisation » ;
- Cycle d'amélioration 2014-2016 : Améliorations annuelles des normes IFRS publiées en 2016
- Amendements à IFRS 2 : « Classement et évaluation des transactions dont le paiement est fondé sur des actions ».

Le Groupe n'anticipe pas d'impact significatif de ces futures normes sur les états financiers.

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 (Notes III.I et 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).

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	31-12-2017	31-12-2016
Taux moyen	1,1293	1,1066
Taux de clôture	1,1993	1,0541

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 2017, 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 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 2017.

iii. Comptabilisation des frais de développement et des brevets acquis

Les frais de développement et les brevets acquis sont comptabilisés en immobilisations incorporelles dans la mesure où ils remplissent les critères de comptabilisation selon IAS 38 :

- Actif détenu par le Groupe ;
- Actif devant générer des revenus futurs ;
- Actif identifiable.

Cerenis peut avoir recours à des partenaires pour réaliser certaines phases de ses projets de développement. Les contrats relatifs à ces activités de recherche et développement peuvent être structurés de différentes manières. Dans la plupart des cas, ces contrats prévoient des paiements initiaux (« Upfront payment »), des règlements en fonction de réalisation de différentes étapes (« Milestone payment ») ou encore des commandes ponctuelles.

Dans le cadre de ses activités, Cerenis a conclu un accord de partenariat avec la société Novasep en 2010. A la signature de ce contrat, Cerenis a versé un montant de 2 000 K€ à Novasep, afin de financer la recherche d'un processus de production du CER-001 par Novasep. Si Cerenis décidait dans le futur de mettre fin à ce contrat, et de poursuivre la production du CER-001 avec un autre partenaire, le Groupe a l'option soit d'acheter le matériel nécessaire de purification soit de verser une indemnité de rupture de contrat.

De ce fait, la somme versée par Cerenis à la signature du contrat ne répond pas aux critères d'une immobilisation incorporelle. Elle a été comptabilisée en charges, au moment de son versement, en 2010.

II.H. AUTRES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les marques, logiciels et autres immobilisations incorporelles sont comptabilisés au coût d'acquisition initial diminué ultérieurement des amortissements pratiqués et des pertes de valeur.

Les immobilisations incorporelles sont amorties sur leur durée probable d'utilisation, sur un mode linéaire. Ces taux d'amortissements sont revus sur base régulière.

Cerenis a retenu le taux d'amortissement suivant :

Nature	Taux
Logiciels	3 ans

L'évolution de la norme IAS 38 « Immobilisations incorporelles » n'a pas d'impact sur les modalités d'amortissement appliquées.

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).

L'évolution de la norme IAS 16 « Immobilisations corporelles » n'a pas d'impact sur les modalités d'amortissement appliquées.

II.J. CONTRATS DE LOCATION FINANCEMENT ET DE LOCATION SIMPLE

i. Location financement

Au 31 décembre 2017, 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 2017, 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.

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.

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.

ii. 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

i. Avances remboursables

Le groupe bénéficie 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 recherche.

II.R. DETTES FOURNISSEURS

Les dettes fournisseurs et autres créditeurs 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 et des médailles du travail.

i. Régimes à cotisations définies

Les cotisations versées à un régime à cotisations définies sont comptabilisées en charges lorsque celles-ci sont encourues.

ii. Indemnités de départ en retraite

Les obligations du Groupe en matière de retraite consistent en des indemnités versées lors du départ du salarié.

Conformément à l'IAS 19, dans le cadre des régimes à prestations définies, les engagements de retraite sont calculés selon la méthode des unités de crédit projetées.

Les estimations des obligations du Groupe au titre des engagements du personnel des sociétés françaises sont calculées par un prestataire indépendant.

- La méthode prend en compte, sur la base d'hypothèses actuarielles :
- La probabilité de durée de service futur du salarié ;
- Le niveau de rémunération futur ;
- L'espérance de vie ;
- La rotation du personnel.

L'obligation calculée est actualisée (taux IBOXX Corporates AA) et comptabilisée sur la base des années de service des salariés, en tenant compte des charges sociales correspondantes.

Les écarts actuariels sont comptabilisés en autres éléments du résultat global.

Le coût des services courants (i.e. : de la période) est présenté en tant que charges de la période soit en « Frais administratifs et commerciaux » soit en « Frais de recherche » au regard de la fonction de chacun des salariés concernés.

iii. Médailles du travail

Le Groupe ne comptabilise pas d'engagement au titre des médailles du travail compte tenu de son montant non significatif.

II.T. PAIEMENT FONDE SUR DES ACTIONS

Certains salariés, membres du management, membres du Conseil d'administration et membres du Comité Scientifique du Groupe perçoivent une rémunération sous la forme de paiements fondés sur des actions selon 5 types de plans :

- BSPCE – Bons de Souscription de Parts de Créateurs d'Entreprises ;
- BSA – Bons de Souscriptions d'Actions ;
- Stock-Options ;
- Actions gratuites (AGA)

- Actions gratuites de performance.

AGA

Pour les AGA, conformément à l'application de la norme IFRS 2, la juste valeur retenue correspond au cours de bourse à la date d'attribution.

AGA de performance

Pour les AGA de Performance, l'application de la norme IFRS 2, conduit à constater une juste valeur correspondant au cours de bourse à la date d'attribution et à ajuster le nombre d'instruments de capitaux propres selon les conditions de performance.

BCE – Stocks options

La juste valeur des options octroyées est déterminée par application du modèle Black-Scholes-Merton de valorisation d'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.

BSA

Il s'agit en normes IFRS d'instruments de capitaux propres comptabilisés en capitaux propres à hauteur de la contrepartie reçue, ne donnant pas lieu à comptabilisation d'une charge.

La Note III.P détaille ces éléments.

II.U. CHIFFRE D'AFFAIRES – RECONNAISSANCE DU REVENU

Le chiffre d'affaires est comptabilisé dès qu'il remplit les conditions suivantes :

- Les principaux risques et avantages ont été transférés au client ;
- Le Groupe n'a plus le contrôle effectif des biens et services vendus ;
- La valeur des transactions peut être mesurée de manière fiable.

Cerenis est une société de biotechnologie en phase de recherche et de développement, en conséquence le Groupe ne réalise pas de chiffre d'affaires.

Compte tenu de cette situation, le Groupe n'a pas mené d'analyse de l'impact de l'application de la norme IFRS 15 « Produits des activités ordinaires tirés des contrats avec les clients ».

II.V. RESULTAT PAR ACTION

Le bénéfice/(perte) net par action se calcule suivant le nombre moyen pondéré d'actions en circulation durant la période.

Le bénéfice/(perte) net par action dilué se calcule suivant le nombre moyen pondéré d'actions en circulation, compte tenu de l'effet des titres potentiellement dilutifs telles que les droits de souscriptions et les dettes convertibles.

Ces titres sont traités comme dilutifs si et seulement si leur conversion en actions ordinaires est de nature à réduire le résultat net par action.

II.W. IMPOTS

La charge d'impôt comporte l'impôt courant et l'impôt différé.

L'impôt sur le résultat comprend la charge ou le produit d'impôt exigible et la charge ou le produit d'impôt différé.

Le Groupe comptabilise des impôts différés en cas :

- De différences temporaires entre les valeurs fiscales et comptables des actifs et passifs au bilan consolidé ;
- D'impacts sur le résultat des retraitements de consolidation.

Il n'est pas comptabilisé d'impôt différé actif relatif aux reports déficitaires des sociétés du Groupe dans la mesure où l'horizon de recouvrement raisonnable n'est pas établi.

Les impôts différés sont calculés selon la méthode du report variable, en appliquant le dernier taux d'impôt en vigueur pour chaque société et en fonction des années dont le Groupe s'attend à ce que les actifs et passifs se dénoueront.

Conformément à IAS 12, les actifs et passifs d'impôts différés ne donnent pas lieu à actualisation.

II.X. TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

Le tableau de flux de trésorerie est présenté en conformité avec la norme IAS 7.

Il reprend :

- les activités opérationnelles ;
- les activités d'investissement ;
- les activités de financement.

Les flux de trésorerie opérationnels sont calculés selon la méthode indirecte : les charges et les produits sans effet de trésorerie sont ajoutés ou retranchés du résultat net.

La trésorerie à l'ouverture et à la clôture comprennent les disponibilités, les équivalents de trésorerie et les concours bancaires courants.

II.Y. SEGMENTS OPERATIONNELS

L'application de la norme IFRS 8 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 peu significatifs. En effet le Groupe ne règle que quelques fournisseurs étrangers en devises (US Dollar, Dollar Canadien, Dollar Australien, Livre Britannique et Yen Japonais).

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.

iii. Risque de liquidité

Depuis sa création, le Groupe a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital successives, d'obtention d'aides publiques à l'innovation (Avances remboursables BPI) et de remboursement de créances de Crédit d'Impôt Recherche mais n'a jamais eu recours à des emprunts bancaires.

De ce fait, le Groupe n'est pas exposé à un risque de liquidité résultant de la mise en œuvre éventuelle de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

La société surveille son risque de pénurie de liquidités de manière régulière via un budget de trésorerie actualisé mensuellement.

Au 31 décembre 2017, la trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe s'élevaient à un montant de 16 272 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 :

	Autres actifs Incorporels	Logiciels	TOTAL
Montant NET au 01-01-16	0	8	8
Acquisitions	0	0	0
Cessions	0	0	0
Amortissements	0	(3)	(3)
Dépréciation	0	0	0
Effet de change	0	0	0
Montant NET au 31-12-16	0	5	5
Acquisitions	213	0	213
Cessions	0	0	0
Amortissements	0	4	4
Dépréciation	0	0	0
Effet de change	0	0	0
Montant NET au 31-12-17	213	1	214

Le Groupe a acquis en novembre 2017 les actifs de la société Lypro Biosciences dans le but d'élargir sa stratégie HDL à l'immuno-oncologie et à la chimiothérapie.

LYPRO a reçu un premier versement de 250 000 USD dans le cadre de la signature du contrat de rachat d'actif. La société LYPRO percevra des paiements liés aux étapes réglementaires pour un montant maximum de 1,5 millions USD ainsi que des redevances n'excédant pas un pourcentage de 0,5% du chiffre calculées sur les ventes annuelles des produits dès lors que les autorités auront accordés la première autorisation de mise sur le marché.

Le premier versement a donc été comptabilisé en immobilisation en cours. Les paiements relatifs aux milestones ultérieurs n'ont pas été comptabilisés compte tenu de l'impossibilité pour la société de définir à la date d'arrêté des comptes une probabilité d'occurrence des différents scénarios.

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 01-01-16	0	9	29	1	130	169
Acquisitions	0	0	2	0	3	5
Cessions	0	(3)	0	0	0	(3)
Amortissements	0	(1)	(14)	(1)	(33)	(49)
Dépréciation	0	0	0	0	0	0
Montant NET au 31-12-16	0	5	17	0	100	122
Acquisitions	0	0	0	0	0	0
Cessions	0	0	0	0	0	0
Amortissements	0	3	13	0	24	(40)
Dépréciation	0	0	0	0	0	0
Montant NET au 31-12-17	0	2	4	0	76	82

Au 31 décembre 2017, les immobilisations corporelles se composent essentiellement de matériels de transport, de matériels informatiques, d'agencements et de mobilier de bureau pour les locaux du siège social.

Le montant des dotations aux amortissements de l'exercice clos le 31 décembre 2017 est de 40 K€.

III.C. AUTRES ACTIFS NON COURANTS

	31-12-17	31-12-16
Dépôts	12	12
Contrat de Liquidité	121	204
TOTAL	133	216

Le poste "Autres actifs non courants" est composé des dépôts relatifs à la location des bureaux du site de Labège, ainsi que d'un contrat de liquidité.

Le Groupe poursuit son contrat de liquidité conclu après l'introduction en bourse. Le compte courant de ce contrat s'élève à 121 K€ au 31 décembre 2017. Les actions propres achetées dans le cadre de ce contrat sont au nombre de 67 029 et sont valorisées à 126 K€ au 31 décembre 2017.

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

	31-12-17	31-12-16
Créances fiscales	116	124
Créances sociales	0	0
Crédit impôt recherche	1 264	3 585
Charges constatées d'avances	138	280
Autres créances	78	58
TOTAL	1 596	4 047

31-12-2016	Echéance < 1 an	Echéance > 1 an
Créances fiscales	124	0
Créances sociales	0	0
Crédit impôt recherche	3 585	0
Charges constatées d'avances	280	0
Autres créances	58	0
TOTAL	4 047	0

31-12-2017	Echéance < 1 an	Echéance > 1 an
Créances fiscales	116	0
Créances sociales	0	0
Crédit impôt recherche	1 264	0
Charges constatées d'avances	138	0
Autres créances	78	0
TOTAL	1 596	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 crédit d'impôt recherche 2016 comptabilisé pour 3 585 K€ a été perçu par la société en mai 2017.

Le remboursement du crédit d'impôt recherche 2017 devrait intervenir au cours de l'exercice 2018.

Les créances fiscales sont relatives principalement à un crédit de TVA ainsi qu'au solde de TVA déductible.

Les charges constatées d'avances sont rattachées à des frais engagés pour les études cliniques (58 K€) et pour les frais administratifs et commerciaux (80 K€).

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).

	31-12-17	31-12-16
Trésorerie	5 714	5 959

Placements à court terme	10 558	18 716
TOTAL	16 272	24 675

Le montant de la trésorerie en US Dollar ressort à 1 560 K€ au 31 décembre 2017 à comparer à un montant de 2 496 K€ au 31 décembre 2016.

Le montant de la trésorerie en Dollar Australien ressort à 0 K€ au 31 décembre 2017 à comparer à un montant de 910 K€ au 31 décembre 2016.

III.H. CAPITAL

Le capital social a évolué de la manière suivante entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2017 :

Date	Nombre d'actions	Valeur nominale de l'action	Augmentation de capital en €	Prime d'émission en €	Nominal Cumulé	
					En €	Nombre d'actions
1 ^{er} janvier 2016	17 794 878	0,05	231 655	166 031 964	889 744	17 794 878
Exercice des BSPCE exercice 2016	103 385	0,05	5 169	739 500	894 913	17 898 263
Exercice des AGA exercice 2016	365 000	0,05	18 250	(18 250)	913 163	18 263 263
Clôture 31 décembre 2016	18 263 263	0,05	23 419	166 753 214	913 163	18 263 263
Exercice des AGA exercice 2017	45 000	0,05	2 250	(2 250)	915 413	18 308 263
Clôture 31 décembre 2017	18 308 263	0,05	2 250	166 750 964	915 413	18 308 263

Augmentations de capital de l'exercice 2017

- Exercice des AGA
- Exercice de 45 000 AGA.

Situation au 31 décembre 2017

Le capital est constitué de 18 308 263 actions ordinaires de 0.05 € de valeur nominale soit 915 K€.

III.I. PROVISION

Les provisions concernent :

	31-12-17	31-12-16
Engagements de retraite	95	120
Risques et litiges	254	886
TOTAL	349	1 006

Au 31 décembre 2017, le management de la société a procédé à une estimation des risques encourus. Cerenis a provisionné le risque correspondant à une action en justice.

La diminution des provisions est expliquée par les effets du dénouement de l'action introduite contre l'Institut de Cardiologie de Montréal (Canada) « ICM » (se référer à la Note I-B ci-dessus).

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

III.J. DETTES FOURNISSEURS

	31-12-17	31-12-16
Fournisseurs	2 522	5 415
TOTAL	2 522	5 415

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

	31-12-17	31-12-16
Dettes sociales	290	961
Dettes fiscales	25	18
Autres dettes	0	0
TOTAL	315	979

31-12-2016	Echéance < 1 an	Echéance > 1 an
Dettes sociales	961	0
Dettes fiscales	18	0
Autres dettes	0	0
TOTAL	979	0

31-12-2017	Echéance < 1 an	Echéance > 1 an
Dettes sociales	290	0
Dettes fiscales	25	0
Autres dettes	0	0
TOTAL	315	0

Les dettes sociales sont essentiellement composées de dettes vis-à-vis des salariés et de dettes vis-à-vis des organismes sociaux.

Les dettes fiscales sont composées des taxes assises sur les salaires.

III.L. DETTES FINANCIERES COURANTES

Les dettes financières courantes concernent les avances remboursables (se référer à la Note III.M).

K €	31-12-2017	31-12-2016
Avances remboursables	400	300
Autres dettes financières	0	0

TOTAL	400	300
--------------	------------	------------

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 €	31-12-2017	31-12-2016
CIR	1 264	3 585

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 2017 et au 31 décembre 2016 la situation est la suivante :

K€	31/12/2016	Résultat financier	Frais de recherche	Avance reçue	31/12/2017
Avance remboursable actualisée	(8 650)	1 601			(7 049)
Avance à recevoir	1 781				1 781
Avance BPI 2010	(6 869)	1 601			(5 268)
Avance remboursable actualisée	(983)	(167)			(1 150)
Produit constaté d'avance	(203)		148		(55)
Avance à recevoir	1 000			(750)	250
Avance BPI 2012	(186)	(167)	148	(750)	(955)
Total	(7 055)	1 434	148	(750)	(6 223)
<i>dont dettes financières à long terme</i>	<i>6 755</i>				<i>5 823</i>
<i>dont dettes courantes</i>	<i>300</i>				<i>400</i>

Le produit constaté d'avance d'un montant de 55 K€ correspond à la partie de la subvention, déterminée au sens de la norme IAS 20, qui n'a pas encore été imputée sur les frais de Recherche et de développement financés par cette avance.

Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017, une somme de 148 K€ a été imputée en diminution des frais de recherche (cf Note III.S) compte tenu de l'avancement de l'étude.

b) Situation au compte de résultat – Résultat financier

	Charges financières	Produits Financiers	Impact résultat financier
31/12/2017	(167)	1 601	1 434
31/12/2016	(1 257)	0	(1 257)

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 2017)

Taux d'intérêt 0%

Remboursement: De janvier 2020 à janvier 2027

En 2010, le Groupe a obtenu une avance remboursable d'un montant de 6 384 K€. Au 31 décembre 2017, 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 ;
- le développement (CER-001) d'un médicament visant à traiter des maladies rares.

La juste valeur de la dette BPI correspond à la valeur actuelle de l'avance minorée des montants restant à recevoir.

La juste valeur a été évaluée, au moment de la signature du contrat, sur la base d'un taux d'intérêt de 17%. Ce taux a été retenu compte tenu de la volatilité et des risques inhérents aux projets concernés par l'octroi de cette avance remboursable.

Lors de l'octroi la société a reconnu une subvention correspondant à la différence entre le montant de l'avance et la juste valeur de cette avance au moment de l'octroi pour matérialiser l'avantage consenti. Cette subvention est venue en déduction des frais de recherche pour un montant cumulé de 1 322 K€ sur les exercices 2010 et 2011.

Cette avance porte intérêt ainsi qu'une prime de remboursement en cas de succès du projet. Dans ce cas, Cerenis devra verser à BPI un montant maximum de 20 000 K€, intégrant le remboursement de l'avance, les intérêts ainsi que la prime de remboursement. Cette hypothèse a été retenue pour estimer la juste valeur de l'avance remboursable.

Les modalités de remboursement de cette avance remboursable interviennent à deux niveaux :

- Le remboursement de l'avance pour un montant total de 7 400 K€, sur 5 ans, à compter de l'exercice où la société aura réalisé des ventes de CER-001 cumulées supérieures à 20 000 K€, selon l'échéancier ci-dessus ;
- Le paiement d'une prime de remboursement pour un montant total de 12 600 K€, représentant 4% des ventes à compter de l'exercice où la société aura réalisé des ventes de CER-001 cumulées supérieures à 300 000 K€.

	Seuil de déclenchement	Montant	Total
Ventes relatives au CER-001	Ventes cumulées > 20 000 K€	Année 1 : 300 K€ Année 2 : 500 K€ Année 3 : 1 000 K€ Année 4 : 2 000 K€ Année 5 : 3 600 K€	Total : 7 400 K€
	Ventes cumulées > 300 000 K€	4% des ventes durant 4 ans	Montant plafonné : 12 600 K€

Cerenis avait initialement prévu une commercialisation à compter de l'exercice 2014.

Les résultats négatifs annoncés par communiqué de presse sur le 1^{er} trimestre 2017 de l'étude «CARAT» (Note I.B), ont conduit à l'arrêt du développement de CER-001 dans le traitement du syndrome coronarien aigu et à l'arrêt des discussions pour la mise en place d'un partenariat pour les développements futurs.

A l'inverse, l'étude de phase III pour le traitement des maladies orphelines « FPHA » continue et les résultats doivent être disponibles au quatrième trimestre de l'exercice 2018. Compte tenu des délais de demande d'approbation pour la mise sur le marché, la commercialisation de CER-001 pour les maladies orphelines ne pourra intervenir avant l'exercice 2020.

En conséquence, l'échéancier de remboursement a été mis à jour sur la base des dernières estimations du management et devrait démarrer à partir du 31 janvier 2020 avec un terme le 31 janvier 2027.

Le rééchelonnement des remboursements sur l'échéancier a généré la comptabilisation d'un produit financier net de 1 601 k€ (correspondant au montant du produit résultant de rééchelonnement de la dette diminué de la charge d'intérêt de l'exercice) dans les comptes consolidés au 31 décembre 2017.

Situation comptable

Au 31 décembre 2017, le montant de la dette ressort à 5 268 K€. Celle-ci a été comptabilisée en passif non courant pour sa totalité.

iv. Avance «BPI « 2012 » : OSEO Innovation

Montant 1 500 K€ (dont 1 250 K€ reçu au 31 décembre 2017)

Taux d'intérêt 0%

Remboursement: De mars 2018 à décembre 2020

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 2017, Cerenis a encaissé un montant de 1 250 K€ dont 750 K€ au cours de l'exercice. Le solde sera versé au moment de la notification de la finalisation du programme.

Cette avance devait initialement être remboursée entre juin 2014 et mars 2017 selon l'échéancier suivant :

Exercice clos le 31 décembre 2014 : 300 K€

Exercice clos le 31 décembre 2015 : 475 K€

Exercice clos le 31 décembre 2016 : 575 K€

Exercice clos le 31 décembre 2017 : 150 K€

En cas d'échec du projet, Cerenis devait rembourser un montant de 600 K€ selon l'échéancier suivant ;

Exercice clos le 31 décembre 2014 : 300 K€

Exercice clos le 31 décembre 2015 : 300 K€

Conformément à IAS 39 et à IAS 20, ces avances sans intérêt ont été comptabilisées à leur juste valeur.

La juste valeur a été évaluée, au moment de la signature du contrat, sur la base d'un taux d'intérêt de 17%. Ce taux a été retenu compte tenu de la volatilité et des risques inhérents aux projets concernés par l'octroi de cette avance remboursable.

L'échéancier de remboursement a été revu, au cours de l'année 2014 sur la base des estimations du management, afin de tenir compte de remboursements attendus à compter de l'année 2017

Suite à cette négociation, l'échéancier de remboursement de l'avance avait été revu et prolongé. Il s'établissait de la manière suivante :

Exercice clos le 31 décembre 2017 :	400 K€
Exercice clos le 31 décembre 2018 :	500 K€
Exercice clos le 31 décembre 2019 :	600 K€

L'échéancier de remboursement en cas d'échec du projet avait également été renégocié et s'établissait de la manière suivante :

Exercice clos le 31 décembre 2017 :	300 K€
Exercice clos le 31 décembre 2018 :	300 K€

Au 31 décembre 2016, suite à l'accord de rééchelonnement conclu avec BPI le 9 septembre 2016, l'échéancier de remboursement de l'avance BPI 2012 avait été revu afin de tenir compte d'un décalage de 1 an dans l'exécution du programme.

Situation comptable

Au 31 décembre 2017, le montant de la dette nette ressort à 955 K€. Celle-ci a été comptabilisée en passif non courant pour un montant de 555 K€ et en passif courant pour 400 K€.

Ce montant correspond à la somme qui devrait être remboursée par le groupe d'ici le 31 décembre 2018.

Le montant de la charge d'intérêt ressort à 167 K€ pour la période du 1^{er} janvier au 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	31-12-2017	31-12-2016
Taux actualisation	1,41%	1,31%
Table de mortalité	INSEE 2013	INSEE 2013
Age de départ en retraite	65 ans	65 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 2017 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 2017, un montant de 95 K€ a été provisionné. Cerenis a comptabilisé sur la période une reprise de provision de 25 K€ compte tenu de la réduction des effectifs consécutif à la restructuration engagée (se référer à la Note I-B ci-dessus).

Une dotation de provisions de 1 K€ a été constatée au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017. Cette faible dotation est la conséquence de la restructuration décrite en Note I-B. L'écart actuariel est non significatif au 31 décembre 2017.

Il n'y a pas eu d'indemnités de départ en retraite versée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

ii. Médailles du travail

Elles ne sont pas comptabilisées dans la mesure où l'engagement est non significatif au 31 décembre 2017.

III.O. DETTES A LONG TERME

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

K €	31-12-2017	31-12-2016
Avances remboursables	5 823	6 755
TOTAL	5 823	6 755

III.P. PAIEMENT EN ACTIONS

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

i. Principales caractéristiques des plans

a) BSA – BSPCE - Stock options

Les principales données relatives à ces plans sont les suivantes :

- Bénéficiaires : Salariés et Dirigeants sociaux de la société, membres du Conseil d'administration et membres du Comité scientifique ;
- Période d'exercice des bons : 10 ans maximum ;
- Le prix d'exercice est au moins égal à la juste valeur à la date d'octroi ;
- Le droit à l'exercice des bons s'acquiert de manière progressive, sur une période de 4 ans, avec un seuil d'acquisition d'un an.

b) Actions gratuites (AGA)

Bénéficiaires : Salariés et Dirigeants sociaux de la société ;

La période d'acquisition, période à l'issue de laquelle les actions seront définitivement attribuées à la condition expresse que le bénéficiaire soit encore salarié ou mandataire social à la date d'acquisition, est fixé à 1 an.

A compter de la date d'acquisition définitive la période de conservation à l'issue de laquelle les actions pourront être librement cédées est fixée à 1 an.

Les actions émises à l'issue de la période d'acquisition seront des actions ordinaires nouvelles à émettre par voie d'augmentation de capital par incorporation de réserves et porteront jouissance courante à compter de leur émission.

Le Directeur général devra conserver, au nominatif, 10% des actions ainsi attribuées et ce, jusqu'à cessation de ses fonctions.

Stock-options, BSPCE, BSA et Actions gratuites accordées sur les exercices 2016 et 2017

	Nombre d'options 31-12-2017	Cours moyen d'exercice 31-12-2017	Nombre d'options 31-12-2016	Cours moyen d'exercice 31-12-2016
Montant début de période	1 059 161	9,02	1 263 044	9,49
Options accordées	0	0,00	472 417	9,54
Options exercées	45 000	9,65	468 385	11,07
Options expirées	286 588	0,00	207 915	0
Montant fin de période	727 573	8,91	1 059 161	9,02

c) 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 pouvant être exercés	Prix d'exercice (€)
BCE	2006	76 500	33 250	43 250	0	5,45
Options	2006	222 500	142 412	80 088	0	4,22 / 7,32
BSA	2006	15 000	15 000	0	0	7,32
BCE	2007	64 376	64 376	0	0	7,32
Options	2007	250 626	250 626	0	0	7,32
BSA	2007	48 250	48 250	0	0	7,32
BCE	2008	236 475	214 650	0	21 825	7,69
Options	2008	68 950	62 300	0	6 650	7,69

Type de plan	Date d'octroi	Nombre d'instruments accordés	Nombre d'instruments annulés	Nombre d'instruments exercés	Nombre d'instruments pouvant être exercés	Prix d'exercice (€)
BSA	2008	10 000	10 000	0	0	7,69
BCE	2009	163 800	144 575	1 025	18 200	7,66
Options	2009	131 300	118 500	1 000	11 800	7,66
BSA	2009	10 000	10 000	0	0	7,66
Options	2010	85 500	74 000	0	11 500	7,77 / 8,74
BSA	2010	43 250	43 250	0	0	7,77 / 8,74
BCE	2010	83 000	41 800	0	41 200	7,77
BCE	2011	303 000	114 665	56 135	132 200	8,74 / 9,31
Options	2011	112 500	91 500	0	21 000	8,74 / 9,31
BSA	2011	0	0	0	0	8,74
BCE	2012	191 381	42 300	0	149 081	9,31
BSA	2012	77 667	44 417	0	33 250	9,31
Options	2012	41 100	41 100	0	0	9,31
BCE	2013	443 714	409 014	0	34 700	9,49
Options	2013	166 286	166 286	0	0	9,49
BSA	2013	74 000	62 000	0	12 000	9,49
AGA	2015	365 000	0	365 000	0	12,16
AGA	2016	200 000	160 000	40 000	0	11,70
AGA	2016	5 000	0	5 000	0	8,40
BSA	2016	133 000	33 250	0	99 750	9,36
Options	2016	134 417	0	0	134 417	9,36
TOTAL		3 756 592	2 437 521	591 498	727 573	

d) Situation au 31 décembre 2017

Options exercées

Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017, 45 000 AGA ont été exercées.

Options accordées

Aucune option n'a été accordée sur l'exercice.

Impact sur le compte de résultat

Au titre de l'exercice, le Groupe a comptabilisé le produit suivant :

	31-12-2017	31-12-2016
Païement en actions - Produit de la période	751	0
Païement en actions - Charge de la période	(20)	(5 398)

Ce produit s'explique par la reprise des AGA de performance. L'attribution définitive était soumise à une condition de performance, la constatation de l'atteinte du critère principal de l'étude CARAT. Cette condition de performance, qui ne constituait pas une condition de marché, était prise en considération en ajustant le nombre d'instruments de capitaux propres compris dans l'évaluation du montant de la transaction.

Au 31 décembre 2017, la condition de performance n'ayant pas été atteinte (se référer à la Note I-B ci-dessus), la charge de paiement en actions enregistrée sur l'exercice 2016 a été reprise en compte de résultat après l'annonce des résultats de l'étude CARAT.

III.Q. CHIFFRE D'AFFAIRES

Au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2016, 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	31-12-2017	31-12-2016
Salaires et charges sociales	1 099	1 474
Païement en actions	(384)	3 720
Frais de déplacements	340	319
Avocats	266	378
Consultants	234	246
Dotation aux Amortissements et Provision	(587)	(43)
Divers frais	770	937
TOTAL	1 738	7 031

L'évolution des paiements en actions est détaillée à la Note III-P ci-dessus. L'évolution des reprises de provisions est expliquée en Note III-I ci-dessus.

III.S. FRAIS DE RECHERCHE

Les frais de recherche se répartissent de la manière suivante :

Nature	31-12-2017	31-12-2016
Salaires et charges sociales	1 006	1 559
Paiement en actions	(348)	1 678
Coûts R&D (études)	4 227	16 405
Autres dépenses de R&D	1 426	1 243
Subvention BPI-OSEO	(148)	(296)
Crédit d'impôt recherche	(1 264)	(3 585)
TOTAL	4 899	17 004

L'évolution des paiements en actions est détaillée à la Note III-P ci-dessus.

La diminution des coûts de R&D est en partie expliquée par les effets du dénouement de l'action introduite contre l'Institut de Cardiologie de Montréal (Canada) « ICM » (se référer à la Note I-B ci-dessus).

III.T. CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS

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

Nature	31-12-2017	31-12-2016
<i>Produits financiers</i>		
Produits sur dépôts	336	442
Gain de change	165	845
Autres produits financiers	1 965	112
TOTAL	2 466	1 399
<i>Charges financières</i>		
Pertes de change	411	787
Charges financières BPI	167	1 257
Autres charges financières	227	196
TOTAL	805	2 240
RESULTAT FINANCIER	1 661	(841)

Les autres produits financiers d'un montant de 1 965 K€ au 31 décembre 2017, comprennent notamment l'impact du rééchelonnement de l'avance BPI 2010 pour 1 601 K€ (correspondant au montant du produit résultant de rééchelonnement de la dette diminué de la charge d'intérêt de l'exercice).

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 :

	31-12-2017	31-12-2016
--	------------	------------

Résultat net	(4 978)	(24 871)
Charge d'impôt	0	0
Résultat avant impôt	(4 978)	(24 871)
Taux d'impôt	34%	34%
Impôt théorique	(1 693)	(8 456)
Charge d'impôt	0	0
Taux d'impôt effectif	0%	0%

Les différences permanentes fiscales-comptables sont non significatives au 31 décembre 2016 et au 31 décembre 2017. Les déficits reportables qui ne sont pas activés sont présentés en Note III-U-iii.

ii. Impôt courant

La charge d'impôt est nulle au 31 décembre 2017.

iii. Impôt différé

	31-12-2017	31-12-2016
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 des bénéfices futurs.

Au 31 décembre 2017, il n'est pas possible de déterminer avec une assurance suffisante, la date à laquelle Cerenis réalisera des bénéfices. En conséquence, le Groupe n'a pas comptabilisé d'actif d'impôt différé au titre des déficits reportables et des différences temporaires.

Les déficits reportables sont détaillés ci-dessous :

Exercice	Déficit reportable (K€)
Avant 01-01-2014	124 745
2014	6 302
2015	17 232
2016	22 119
2017	9 147
TOTAL	179 546

Les déficits ainsi présentés sont reportables indéfiniment.

III.V. RESULTAT PAR ACTION

Le résultat par action s'obtient en divisant le résultat net de la période par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation durant la période.

Résultat par action	31-12-2017	31-12-2016
Résultat net	(4 978)	(24 871)
Nombre moyen d'actions	18 253 720	17 907 860
Résultat par action (en €)	(0,27)	(1,39)

Le résultat net étant une perte, les BSPCE, BSA, Actions gratuites et stock-options donnant droit au capital de façon différée sont considérés comme anti-dilutifs. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

III.W. TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

La variation du besoin en fond de roulement est la suivante :

	31-12-2017	31-12-2016
Variation des stocks	0	0
Variation des créances clients	0	0
Variation des actifs courants	2 762	(1 337)
Variation des passifs courants	(3 657)	604
TOTAL	(895)	(733)

La variation du BFR d'un montant de 895 K€ est impactée par les fluctuations suivantes :

Baisse des créances fiscales et sociales	8
Baisse de la créance de CIR	2 321
Baisse des charges constatées d'avances	142
Baisse du poste fournisseur	(2 904)
Baisse des autres dettes courantes	(462)
TOTAL	(895)

IV. AUTRES NOTES

IV.A. INSTRUMENTS FINANCIERS

Cerenis n'a recours à aucun instrument dérivé.

	Catégorie	31-12-2017 Valeur comptable	31-12-2017 Juste valeur	31-12-2016 Valeur comptable	31-12-2016 Juste valeur
Trésorerie et équivalent trésorerie	Actif financier à la juste valeur	16 272	16 272	24 675	24 675
Actifs non courants	Prêts et créances	12	12	12	12
Autres actifs courants	Prêts et créances	1 596	1 596	4 047	4 047
Dettes financières	Dettes financières évaluées au coût amorti*	6 223	7 543	7 055	7 254
Fournisseurs	Dettes financières évaluées au coût amorti	2 522	2 522	5 415	5 415
Autres dettes	Dettes financières évaluées au coût amorti	315	315	974	974

* Au 31/12/2017 la juste valeur des dettes financières (avances BPI) a été calculée en appliquant un taux d'actualisation de 14% à comparer au taux de 17% retenu pour le calcul de la valeur comptable.

IV.B. PARTIES LIEES

Le conseil d'administration a prévu une indemnité de rupture à verser au directeur général en cas de révocation ou de non renouvellement de son mandat non consécutif à une violation de la loi ou des statuts de la société ou à une faute grave.

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

	31-12-2017	31-12-2016
Salaires part fixe	617	721
Salaire part variable	78	222
Avantages en nature	13	13
Charges sociales	308	395
TOTAL	1 016	1 351

IV.C. OBLIGATIONS CONTRACTUELLES ET AUTRES ENGAGEMENTS DONNES ET RECUS

Engagements de location simple

	K€
Exercice clos le 31-12-2018	71
Exercice clos le 31-12-2019 et au-delà	0
TOTAL	71

La charge de location au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 ressort à 154 K€ (198 K€ au 31 décembre 2016).

ii Engagements reçus

Au 31 décembre 2017, 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

i Effectif

L'effectif du Groupe peut être détaillé de la manière suivante :

	31-12-2017	31-12-2016
Chimie - Biologie	0	1
Production	0	1
Clinique	2.5	7,5
Business Développement	0.5	0,5

Administratif	4	4
TOTAL	7	14

	31-12-2017	31-12-2016
France	7	12
USA	0	2
TOTAL	7	14

ii Rémunérations

	31-12-2017	31-12-2016
K€ Salaires et charges sociales	2 131	3 033
TOTAL	2 131	3 033

IV.F. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Les honoraires des commissaires aux comptes se répartissent de la manière suivante :

Nature et Structure	31-12-2017 Deloitte	31-12-2017 HLP	31-12-2017 %	31-12-2016 Deloitte	31-12-2016 HLP	31-12-2016 %
AUDIT						
Cerenis SA	47	31	100%	47	31	100%
Cerenis Inc.	0	0	0%	0	0	0%
Sous-total	47	31	100%	47	31	100%
AUTRES SERVICES						
Cerenis SA	12	12,5	100%	16,5	8	100%
Cerenis Inc.	0	0	0%	0	0	0%
Sous Total	0	0	100%	0	0	100%
TOTAL	59	43,5	100%	63,5	39	100%

IV.G. LISTE DES SOCIÉTÉS CONSOLIDÉES

La liste des sociétés consolidées est détaillée ci-dessous :

Société et forme juridique	Siège Social	Méthode de consolidation		% contrôle		% intérêt	
		2017	2016	2017	2016	2017	2016
Cerenis Therapeutics SA	265 rue de la Découverte Bâtiment A 31670 LABEGE France		Société Mère		Société Mère		Société Mère
Cerenis Therapeutics Inc.	PO Box 861, Lakeland – MI 48143 USA		Intégration globale		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€)	31-12-2017		31-12-2016	
	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	(6 636)	(1)	(24 061)	26
Résultat Financier	1 661	0	(841)	0
Impôts	0	(2)	0	5
Résultat Net	(4 975)	(3)	(24 902)	31
AUTRES INFORMATIONS				
Dépréciation et amortissement	(906)	0	52	1
Investissements	213	0	5	0
BILAN				
Actifs	17 691	606	28 367	698
Dettes	(9 395)	(14)	(14 434)	(21)
Capitaux Propres	(8 294)	(594)	(13 934)	(676)

CERENIS THERAPEUTICS HOLDING

Société anonyme
265, rue de la Découverte
31670 Labège

**Rapport des commissaires aux comptes
sur les comptes consolidés**

Exercice clos le 31 décembre 2017

A l'assemblée générale de la société Cerenis Therapeutics Holding,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos soins, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Cerenis Therapeutics Holding relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2017, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie "Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés" du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2016 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n°537/2014 ou par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

Continuité d'exploitation (note II.A.i de l'annexe)

Risque identifié	 Notre réponse
<p>Au 31 décembre 2017, la trésorerie disponible de la société est de 16 272 milliers d'euros. Cette trésorerie est essentiellement composée d'actifs liquides, disponibles, sans risque de perte en capital.</p> <p>La société réalise périodiquement des prévisions de trésorerie, prévisions revues et approuvées annuellement par le conseil d'administration. Les prévisions de trésorerie estiment notamment la date à laquelle la société ne serait plus en mesure d'honorer ses engagements financiers, en l'absence de nouvelles sources de financement.</p> <p>Nous avons considéré que la continuité d'exploitation est un point clé de l'audit en raison de la situation déficitaire historique de la société ainsi que de l'absence de perspective de revenus à court terme.</p>	<p>Nous avons apprécié la qualité du processus d'élaboration des documents prévisionnels de trésorerie et avons testé les contrôles mis en place relatifs à la construction de ces prévisions.</p> <p>Dans le cadre de l'audit des comptes consolidés, nos travaux ont également consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none">- faire un examen critique des prévisions de trésorerie à l' horizon 12 mois, préparées par la direction générale, et des hypothèses retenues pour leur élaboration ;- vérifier leur exactitude arithmétique ; ,- comparer les données réelles avec les projections initialement budgétées pour les exercices précédents ;- vérifier le caractère approprié de l'information relative à la continuité d'exploitation présentée dans l'annexe des comptes consolidés.

Écritures d'inventaire relatives aux frais de recherche et développement (notes II.G, III.F et III.S de l'annexe)

Risque identifié



Notre réponse

Dans le cadre du développement de ses principales études (fabrication des lots de tests de médicaments et conduite des études cliniques), la société engage des dépenses de recherche et de développement au travers de contrats de sous-traitance. Les critères d'activation n'étant pas réunis, les dépenses de recherche et développement encourues au cours de l'exercice 2017 ont été comptabilisées en charges.

Les factures de ces prestataires n'étant fréquemment pas reçues avant l'arrêté des comptes et le rythme des services rendus sur ces contrats n'étant pas identique aux échéanciers de facturation, la société doit comptabiliser les écritures d'inventaires (charges constatées d'avance, factures non parvenues) nécessaires afin de respecter le principe de séparation des exercices.

Nous avons considéré que la comptabilisation des écritures d'inventaire relatives aux dépenses de recherche et de développement engagées dans le cadre de ces contrats est un point clé de l'audit en raison de leur importance significative dans les comptes de la société et du niveau d'estimation significatif pour la détermination de ces écritures.

Les charges externes de recherche et développement s'élèvent sur l'exercice clos le 31 décembre 2017 à 4 899 milliers d'euros. Au 31 décembre 2017, les charges constatées d'avance et les factures non parvenues relatives à ces contrats s'élèvent respectivement à 58 milliers d'euros et 1 490 milliers d'euros

Dans le cadre de l'audit des comptes consolidés, nos travaux ont notamment consisté à :

- examiner et contrôler les procédures mises en œuvre par la société pour réaliser le suivi des dépenses engagées contrat par contrat,
- tester l'avancement des programmes de recherche par échantillonnage sur la base des données scientifiques externes,
- tester l'exactitude arithmétique des données chiffrées,
- vérifier le caractère approprié de l'information relative à la comptabilisation des écritures d'inventaire des dépenses de recherche et de développement présentée dans l'annexe des comptes consolidés.

Avances remboursables BPI (notes II.Q.i et III.M de l'annexe)

Risque identifié



Notre réponse

Dans le cadre du financement de ses activités de recherche et développement, la société s'est vu accorder au cours des exercices précédents des aides remboursables par BPI France.

Ces avances remboursables sont comptabilisées comme des dettes financières à la juste valeur puis au coût amorti conformément aux normes IAS 20 et IAS 39. L'évaluation de la dette est réalisée par la société sur la base de prévisions de remboursement dépendantes de l'activité et du taux d'actualisation de marché à la date d'obtention des aides remboursables. Tout écart entre le montant de la dette ainsi évaluée et le montant qui a été perçu est comptabilisé en subvention. Le montant ainsi que l'échéancier des remboursements de la dette varient en fonction des prévisions de l'activité, et toute variation de ce montant est comptabilisée en résultat financier.

Nous avons considéré que la comptabilisation des avances remboursables est un point clé de l'audit en raison de leur importance significative dans les comptes de la société et du niveau de jugement requis pour la détermination des différentes hypothèses dans le modèle de valorisation.

Le montant de ces avances remboursables inscrites en dettes financières s'élève à 6 223 milliers d'euros au 31 décembre 2017 dont 5 823 milliers d'euros présentés en dettes financières à long terme. L'impact net des variations de l'exercice est un produit financier de 1 434 milliers d'euros et un produit opérationnel (présenté en diminution des frais de recherche et développement) de 148 milliers d'euros.

Dans le cadre de l'audit des comptes consolidés, nos travaux ont notamment consisté à :

- examiner les contrats et les avenants relatifs à ces avances remboursables,
- tester l'exactitude arithmétique des données chiffrées résultant du calcul de la juste valeur
- tester les hypothèses retenues par la société en matière de prévisions de chiffre d'affaires, d'échéancier de remboursement et de taux d'actualisation qui sous-tendent les modalités de remboursement des avances.
- vérifier le caractère approprié de l'information relative aux avances remboursables présentée dans l'annexe des comptes consolidés.

Vérification des informations relatives au groupe données dans le rapport de gestion

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Cerenis Therapeutics Holding par votre assemblée générale du 28 juin 2011 pour le cabinet Deloitte et Associés et du 23 décembre 2014 pour le cabinet HLP Audit.

Au 31 décembre 2017, le cabinet Deloitte et Associés était dans la 7^{ème} année de sa mission sans interruption et le cabinet HLP Audit dans la 4^{ème} année. Les deux cabinets sont dans leur 3^{ème} année depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;
- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit, figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit. Ces points sont décrits dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Nantes et Balma, le 20 février 2018

Les commissaires aux comptes

HLP Audit

Deloitte & Associés

Freddy GARCIN
Associé

Etienne ALIBERT
Associé

20.4. Comptes annuels établis conformément aux principes comptables français relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2017

ACTIF		Exercice N 31/12/2017 12			Exercice n-1 31/12/2016 12	Ecart N / N-1	
		Brut	Amortissement et dépréciations (à déduire)	Net	Net	Euros	%
	Capital souscrit non appelé (I)						
A C T I F I M M O B I L I S E	Immobilisation incorporelles						
	Frais d'établissement						
	Frais de développement						
	Concessions, brevets et droits similaires	119 863	118 484	1 379	4 712	-3 333	-70,74%
	Fonds commercial (1)						
	Autres immobilisations incorporelles						
	Avances et acomptes	212 567		212 567		212 567	100%
	Immobilisation corporelles						
	Terrains						
	Constructions						
	Installations techniques, matériel et outillage						
	Autres immobilisations corporelles	922 005	840 319	81 687	122 146	-40 459	-33,12%
	Immobilisations en cours						
Avances et acomptes							
Immobilisation financières (2)							
Participations mises en équivalence							
Autres participations							
Créances rattachées à des participations							
Autres titres immobilisés							
Prêts							
Autres immobilisations financières	259 228		259 228	411 006	-151 779	-36,93%	
	TOTAL II	1 513 663	958 803	554 860	537 865	16 996	3,16%
A C T I F C I R C U L A N T	Stocks et en cours						
	Matières premières, approvisionnements	4 344	4 344				
	En-cours de production de biens						
	En-cours de production de services						
	Produits intermédiaires et finis						
	Marchandises						
	Avances et acomptes versés sur commandes				49	-49	-100,00%
	Créances						
	Clients et comptes rattachés						
	Autres créances	1 458 262		1 458 262	3 789 146	-2 330 884	-61,51%
Capital souscrit - appelé, non versé							
C o m p t e s	Valeurs mobilières de placement	10 558 398		10 558 398	18 716 105	-8 157 707	-43,59%
	Disponibilité	5 688 591		5 688 591	5 950 134	-261 544	-4,40%
	Charges constatées d'avance (3)	138 481		138 481	265 669	-127 188	-47,87%
	TOTAL III	17 848 076	4 344	17 843 732	28 721 104	-10 877 372	-37,87%
R é g u l e r	Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)						
	Primes de remboursement des obligations (V)				292 593	-292 593	-100,00%
	Ecart de conversion actif (VI)						
	TOTAL GENERAL (I+II+III+IV+V+VI)	19 361 739	963 147	18 398 593	29 551 562	-11 152 969	-37,74%

(1) Dont droit au bail

(2) Dont à moins d'un an 259 228

(3) Dont à plus d'un an

PASSIF		Exercice N 31/12/2017	Exercice n-1 31/12/2016	Ecart N / N-1	
				Euros	%
C A P I T A U X	Capital (Dont versé : 889 744)	915 413	913 163	2 250	0,25%
	Primes d'émission, de fusion, d'apport	166 844 731	166 846 981	-2 250	0,00%
	Ecart de réévaluation				
	Réserves				
	Réserve légale				
	Réserves statutaires ou contractuelles				
	Réserves réglementées				
	Autres réserves				
	Report à nouveau	-151 564 419	-133 036 405	-18 528 014	13,93%
	Résultat de l'exercice (Bénéfice ou perte)	-7 309 648	-18 528 014	11 218 366	-60,55%
P R O P R E S	Subvention d'investissement				
	Provisions réglementées				
	TOTAL I	8 886 077	16 195 726	-7 309 648	-45,13%
A U T R E S	Produit des émissions de titres participatifs				
	Avances conditionnées	5 852 943	5 102 943	750 000	14,70%
	TOTAL II	5 852 943	5 102 943	750 000	14,70%
P R O V I S I O N S	Provisions pour risques	254 082	1 178 066	-923 984	-78,43%
	Provisions pour charges				
	TOTAL III	254 082	1 178 066	-923 984	-78,43%
D E T T E S (1)	Dettes financières				
	Emprunts obligataires convertibles				
	Autres emprunts obligataires				
	Emprunts auprès d'établissement de crédit				
	Concours bancaires courants				
	Emprunts et dettes financières diverses	581 085	675 058	-93 973	-13,92%
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours				
Dettes d'exploitation					
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 506 980	5 423 338	-2 916 358	-53,77%	
Dettes fiscales et sociales	316 311	971 779	-655 468	-67,45%	
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés					
Autres dettes					
C o m p t e s	Produits constatés d'avance (1)				
	TOTAL IV	3 404 376	7 070 175	-3 665 799	-51,85%
	Ecart de conversion passif (V)	1 114	4 652	-3 538	-0,76
	TOTAL GENERAL (I+II+III+IV+V)	18 398 593	29 551 562	-11 152 969	-37,74%

(1) Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an

3 404 376

	Exercice N			Exercice n-1		Ecart N / N-1	
	France	Exportation	Total	31/12/2016	12	Euros	%
Produits d'exploitation (1)							
Ventes de marchandises							
Production vendue de biens							
Production vendue de services							
Chiffres d'affaires NET							
Production stockée							
Production immobilisée							
Subventions d'exploitation							
Reprise sur dépréciations, provisions (et amortissements), transferts de charges			14 926	19 655		-4 730	-24,06%
Autres produits			1 188	601		587	97,60%
Total des Produits d'exploitation (I)			16 113	20 256		-4 143	-20,45%
Charges d'exploitation (2)							
Achats de marchandises							
Variation de stock (marchandises)							
Achats de matières premières et autres							
Variation de stock (matières premières et autres approvisionnements)							
Autres achats et charges externes *			8 470 180	19 551 921		-11 081 742	-56,68%
Impôts, taxes et versements assimilés			89 349	87 805		1 543	1,76%
Salaires et traitements			1 541 924	1 551 558		-9 634	-0,62%
Charges sociales			451 910	1 239 484		-787 575	-63,54%
Dotations aux amortissements et dépréciations							
Sur immobilisations : dotations aux amortissements			43 274	51 103		-7 829	-15,32%
Sur immobilisations : dotations aux dépréciations							
Sur actif circulant: dotations aux dépréciations							
Dotations aux provisions							
Autres charges			121 587	109 516		12 071	11,02%
Total des Charges d'exploitation (II)			10 718 223	22 591 389		-11 873 165	-52,56%
1 - Résultat d'exploitation (I - II)			-10 702 110	-22 571 132		11 869 022	-52,58%
Quotes-parts de Résultat sur opération faites en commun							
Bénéfice attribué ou perte transférée (III)							
Perte supportée ou bénéfice transféré (IV)							

(1) Dont produits afférents à des exercices antérieurs

(2) Dont charges afférentes à des exercices antérieurs

	Exercice N		Exercice N-1		Ecart N / N-1	
	31/12/2017	12	31/12/2016	12	Euros	%
Produits financiers						
Produits financiers de participations (3)						
Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé (3)						
Autres intérêts et produits assimilés (3)	335 930		442 770		-106 841	-24,13%
Reprises sur dépréciations et provisions, transfert de charges	292 662		251 730		40 932	16,26%
Différences positives de change	165 231		592 876		-427 645	-72,13%
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement						
Total V	793 823		1 287 376		-493 554	-38,34%
Charges financières						
Dotations aux amortissements, dépréciation et provisions			292 662		-292 662	-100,00%
Intérêts et charges assimilés (4)						
Différences négatives de change	411 146		494 223		-83 077	-16,81%
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement						
Total VI	411 146		786 885		-375 739	-47,75%
2 - Résultat financier (V - VI)	382 677		500 491		-117 814	-23,54%
3 - Résultat courant avant impôts (I-II+III-IV+V-VI)	-10 319 433		-22 070 641		11 751 208	-53,24%
Produits exceptionnels						
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	1 265 485				1 265 485	100%
Produits exceptionnels sur opérations en capital	70 816		109 432		-38 616	-35,29%
Reprises sur dépréciations et provisions, transferts de charges	631 391		95 696		535 695	559,79%
Total VII	1 967 692		205 128		1 762 565	859,25%
Charges exceptionnelles						
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion			90		-90	-100,00%
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	222 202		197 000		25 202	12,79%
Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions			50 000		-50 000	-100,00%
Total VIII	222 202		247 090		-24 888	-10,07%
4 - Résultat exceptionnel (VII-VIII)	1 745 491		-41 962		1 787 453	-4259,69%
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise (IX)						
Impôts sur les bénéfices (X)	-1 264 294		-3 584 589		2 320 295	-64,73%
Total des produits (I+III+V+VII)	2 777 628		1 512 761		1 264 868	83,61%
Total des charges (II+IV+VI+VIII+IX+X)	10 087 277		20 040 775		-9 953 498	-49,67%
5 - Bénéfices ou perte (total des produits - total des charges)	-7 309 648		-18 528 014		11 218 366	-60,55%

* Y compris: Redevance de crédit bail mobilier
Redevance de crédit bail immobilier

(3) Dont produits concernant les entrées liées

(4) Dont intérêts concernant les entrées liées

Table des matières

I. FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE	258
II. EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE	259
III. REGLES ET METHODES COMPTABLES	259
IV. COMPLEMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU BILAN	261
IV.A. Etat des immobilisations	261
IV.B. Etat des amortissements	262
IV.C. Etat des provisions	262
IV.D. Etat des échéances, des créances et des dettes	263
IV.E. Dettes financières conditionnées.....	264
IV.F. Composition du capital social.....	264
IV.G. Frais de recherche appliquée et de développement	266
IV.H. Evaluation des immobilisations incorporelles.....	266
IV.I. Evaluation des immobilisations corporelles.....	267
IV.J. Evaluation des immobilisations financières	267
IV.K. Evaluation des amortissements	267
IV.L. Evaluation des créances et des dettes	267
IV.M. Evaluation des valeurs mobilières de placement.....	267
IV.N. Dépréciation des valeurs mobilières	267
IV.O. Disponibilités en euros	267
IV.P. Disponibilités en devises	267
IV.Q. Produits à recevoir	268
IV.R. Charges à payer	268
IV.S. Charges et produits constatés d'avance.....	268
IV.T. Informations sur les parties liées	268
V. COMPLEMENT D'INFORMATION RELATIF AU COMPTE DE RESULTAT.....	269
V.A. Rémunération des dirigeants	269
V.B. Crédit-bail	269
VI. ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS	269
VI.A. Avances Remboursables reçues d'OSEO	269
VI.B. Engagement en matière de pensions et retraites	271
VI.C. Compte Personnel de Formation (CPF).....	271
VI.D. Accroissements et allègements dette future d'impôt	271
VI.E. Liste des filiales et participations	271
VI.F. Cautions diverses.....	271
VII. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....	271
VII.A. Effectif	271
VII.B. Comptes consolidés.....	272
VII.C. Honoraires des Commissaires aux comptes.....	272

Exercice du 01/01/2017 au 31/12/2017

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice, dont le total bilan est de 18 398 592.56 euros et au compte de résultat de l'exercice présenté sous forme de liste, dont le chiffre d'affaires de 0 €uro et dégageant une perte de 7 309 648.37 euro.

L'exercice a une durée de 12 mois, couvrant la période du 01/01/2017 au 31/12/2017.

Les notes et les tableaux présentés ci-après, font partie intégrante des comptes annuels.

I. FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

Les principaux facteurs ayant eu une incidence sur la période du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2017 sont les suivants :

- **Etude clinique « CARAT »**

Une étude clinique de phase II (CARAT) qui devait évaluer l'efficacité de CER-001 dans la régression de la plaque d'athérome chez les patients post Syndrome Coronarien Aigu (SCA), incluant 301 patients dans 4 pays : Australie, Hongrie, Pays-Bas et Etats-Unis.

Les résultats de l'étude n'ont pas montré de différence statistique entre CER-001 et le groupe placebo quant au principal paramètre clinique de l'étude qui est la variation du pourcentage de volume d'athérome (PAV) par rapport au placebo mesurée par échographie intravasculaire des coronaires (IVUS).

Néanmoins, l'étude de phase II « CARAT » a confirmé de nouveau le profil de sécurité de CER-001, bien que le critère principal, la régression des plaques d'athérome, n'ait pas été atteint chez les patients ayant subi un SCA.

- **Etude clinique « TANGO »**

Une étude de phase III (TANGO) pour l'indication de maladie orpheline FHPA destinée à évaluer l'effet de six mois de traitement chronique par CER-001 chez 30 patients atteints de déficience en HDL est en cours.

Le recrutement des patients dans l'étude de phase III TANGO s'est finalisé au mois d'octobre 2017; les résultats devraient être disponibles sur le quatrième trimestre 2018.

La Société est engagée au travers de 18 sites dans le monde afin de favoriser la disponibilité des patients atteints d'HypoAlphalipoprotéïnémie Familiale Primaire (FPHA), une maladie rare mais importante sur le plan clinique en tant que pathologie orpheline.

- **Etude clinique CER-209**

L'objectif de l'étude de tolérance en doses uniques menée aux Etats-Unis était d'évaluer la sécurité, la tolérance ainsi que le profil pharmacocinétique de CER-209 lors de la prise par voie orale d'une dose unique.

Les résultats positifs de l'étude de tolérance après la prise de doses uniques permettent de procéder à la prochaine étape du développement clinique de CER-209, à savoir l'étude de sécurité et de tolérance après la prise de doses multiples. Cette dernière sera initiée sur le premier trimestre de 2018.

- **Dénouement de l'action intentée contre l'Institut de Cardiologie de Montréal (Canada) « ICM »**

Cerenis avait intenté en juin 2014 une action en dommages-intérêts à l'encontre de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM), devant la Cour Supérieure du Québec, en réparation du préjudice subi suite aux 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 ».

Un accord est intervenu entre les parties. A ce titre, Cerenis a comptabilisé un produit de 2,2 M€ se décomposant de la manière suivante :

- Annulation de factures fournisseurs préalablement comptabilisées sur les exercices précédents pour un montant de 1,6 M€ ; comptabilisé en reprise de provision pour 0,3 M€ et en produit exceptionnel pour le reliquat.
- Une reprise de provisions pour charges d'un montant de 0,6 M€ correspondant aux frais de procédures non consommés.

- **Restructuration du Groupe**

Cerenis a annoncé les résultats de l'étude phase II « CARAT » par communiqué de presse le 1^{er} mars 2017.

Un plan de restructuration a été mis en œuvre à la suite des résultats de « CARAT ». Ce plan s'est traduit par la suppression de 4 postes en France et de 2 postes dans la filiale américaine à laquelle s'ajoute une réduction des frais généraux.

- **CERENIS Therapeutics acquiert les actifs de LYPRO Biosciences, élargissant sa stratégie HDL à l'immuno-oncologie et à la chimiothérapie.**

La société a annoncé le 8 novembre 2017 l'acquisition des actifs de LYPRO Biosciences, un portefeuille propriétaire de nanotechnologies pour l'administration de médicaments. Cette opération positionne CERENIS à la pointe des secteurs de l'administration de médicaments en chimiothérapie et en immuno-oncologie. La Société franchit ainsi une étape significative vers l'objectif stratégique de développement de multiples thérapies de nouvelle génération, combinant les nanotechnologies pour l'administration de médicaments avec la thérapie HDL.

LYPRO a reçu un premier versement de 250 000 USD dans le cadre de la signature du contrat de rachat d'actif. La société LYPRO percevra des paiements liés aux étapes réglementaires pour un montant maximum de 1,5 millions USD ainsi que des redevances n'excédant pas un pourcentage de 0,5% du chiffre calculées sur les ventes annuelles des produits dès lors que les autorités auront accordés la première autorisation de mise sur le marché.

- **Inclusion des premiers patients dans l'étude TARGET, récemment initiée par Cerenis Therapeutics pour évaluer les nanoparticules HDL chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage**

La société a annoncé le 22 novembre l'inclusion des premiers patients dans l'étude clinique TARGET initiée pour évaluer les nanoparticules HDL chez des patients atteints d'un cancer de l'œsophage.

TARGET est la première étude clinique évaluant le potentiel des HDL marquées dans la visualisation des tumeurs chez des patients atteints d'un cancer.

Cette étude supportera la possibilité de traiter les patients cancéreux au moyen de nanoparticules HDL utilisées en tant que plateforme de délivrance de médicaments ciblant spécifiquement les cellules tumorales.

II. EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Aucun événement significatif n'est intervenu postérieurement au 31 décembre 2017.

III. REGLES ET METHODES COMPTABLES

(Code du Commerce – article L.123-196 1° et 2 °)

(PCG – article 831-1/1)

Principes et conventions générales

Les comptes de l'exercice clos ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables dans le respect des principes prévus par les articles 121-1 et 121-5 et suivants du Plan Comptable Général 2014.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du code de commerce, du décret comptable du 29/11/83 ainsi que des règlements ANC 2015-06 et 2016-07 relatifs à la réécriture du plan comptable général applicables à la clôture de l'exercice.

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération. Les dettes et créances et les disponibilités en monnaies étrangères, figurent au bilan pour leur contre-valeur au cours de fin d'exercice.

La différence résultant de l'actualisation à ce dernier cours des dettes et créances en devises est portée au bilan en « écart de conversion ». Les pertes latentes de change non compensées font l'objet d'une provision pour risques.

Le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (CICE) correspondant aux rémunérations éligibles de l'année civile, a été porté, conformément à la recommandation de l'Autorité des normes comptables, au crédit du compte 649 – Charges de personnel.

Le CICE a pour objet le financement de l'amélioration de la compétitivité des entreprises.

Les présents comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration en application du principe de continuité d'exploitation.

L'activité de la société ne génère pas encore de revenus et elle doit être en mesure de financer les travaux de recherche dans le cadre des études clinique engagées au cours des 12 prochains mois

Le management revoit régulièrement ses prévisions pluriannuelles de trésorerie afin de faire en sorte que la continuité d'exploitation soit assurée, au regard de ses différents actifs et passifs.

La trésorerie disponible au 31 décembre 2017 permet à la société de couvrir l'ensemble de ses décaissements prévisionnels dans les 12 prochains mois.

Sur la base de ces éléments, la société a considéré qu'il n'existe pas d'incertitude significative liée à la continuité d'exploitation.

La situation déficitaire historique de la société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche de plusieurs années.

Permanence des méthodes :

Les méthodes d'évaluation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

IV. COMPLEMENT D'INFORMATIONS RELATIF AU BILAN

Les tableaux ci-après sont présentés en euros.

IV.A. ETAT DES IMMOBILISATIONS

Actif immobilisé (en €uros)	Valeur brute début d'exercice	Augmentations	
		Réévaluation	Acquisitions
Logiciels	119 863		
Immobilisations incorporelles en cours			212 567
Total immobilisations incorporelles	119 863		212 567
Installations générales, agencements et aménagements divers	42 217		
Matériel de transport	202 280		
Mobilier, Matériel de bureau et informatique	214 871		
Matériel de laboratoire	464 192		
Total immobilisations corporelles	923 560		
Prêts et autres immobilisations financières	11 750		
Contrat de liquidités : Actions propres & Disponibilités	399 326		247 478
Total immobilisations financières	411 076		247 478
TOTAL ACTIF IMMOBILISE	1 454 499		460 045

Actif immobilisé (en €uros)	Diminutions		Valeur brute en fin d'exercice	Réévaluation Valeur d'origine
	Poste à poste	Cessions Rebut		
Logiciels			119 863	119 863
Immobilisations incorporelles en cours			212 567	212 567
Total immobilisations incorporelles			332 430	332 430
Installations générales, agencements et aménagements divers			42 217	42 217
Matériel de transport			202 280	202 280
Mobilier, Matériel de bureau et informatique		1 555	213 316	213 316
Matériel de laboratoire			464 192	464 192
Total immobilisations corporelles		1 555	922 005	922 005
Prêts et autres immobilisations financières			11 750	11 750
Contrat de liquidités : Actions propres & Disponibilités		399 326	247 478	247 478
Total immobilisations financières		399 326	259 228	259 228
TOTAL ACTIF IMMOBILISE		400 881	1 513 663	1 513 663

IV.B. ETAT DES AMORTISSEMENTS

Situations et mouvements de l'exercice (en €uros)	Montant début	Dotations de l'exercice	Diminutions Reprises	Montant fin d'exercice
Logiciels	115 151	3 333		118 484
Total amortissements immo. incorporelles	115 151	3 333		118 484
Installations générales, agencements et aménagements divers	37 468	2 501		39 969
Matériel de transport	97 353	28 818		126 171
Mobilier, Matériel de bureau et informatique	202 401	8 623	1 037	209 987
Matériel de laboratoire	464 192			464 192
Total amortissements immo. corporelles	801 414	39 941	1 037	840 319
TOTAL AMORTISSEMENTS	916 565	43 274	1 037	958 803

Ventilation des dotations de l'exercice	Amort. linéaires	Amort. dégressifs	Amort. exceptionnels	Amortissements dérogatoires Dotations	Reprises
Logiciels	3 333				
Total amort. immo. incorporelles	3 333				
Installations générales, agencements et aménagements divers	2 501				
Matériel de transport	28 818				
Mobilier, Matériel de bureau et informatique	8 623				
Matériel de laboratoire					
Total amorti. immo. corporelles	39 941				
TOTAL AMORTISSEMENTS	43 274				

IV.C. ETAT DES PROVISIONS

Provisions (en €uros)	Montant début	Dotations de l'exercice	Diminutions Reprises	Montant fin d'exercice
Provision pour perte de change	292 593		292 593	
Provision pour risques et charges	885 473		631 391	254 082
Total provisions pour risques et charges	1 178 066		923 984	254 082
Sur actions propres	69		69	
Sur stock et en cours	4 344			4 344
Total provisions pour dépréciation	4 413		69	4 344
TOTAL PROVISIONS	1 182 479		924 053	258 426
Dont dotations et reprises				
d'exploitation				
financières			292 593	
exceptionnelles			631 391	

Au 31 décembre 2017, le management de la société a procédé à une estimation des risques encourus et les a provisionnés.

Suite à la conclusion d'un accord avec l'un de ses fournisseurs, la société a repris les provisions pour risques constatées les exercices antérieurs.

IV.D. ETAT DES ECHEANCES, DES CREANCES ET DES DETTES

Etats des créances (en €uros)	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
Autres immobilisations financières	11 750		11 750
Contrat de liquidité : Actions propres & Disponibilité	247 478	247 478	
Fournisseurs et comptes rattachés	284	284	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
Crédit Impôt Recherche	1 264 294	1 264 294	
Crédit Impôt pour le Compétitivité et l'Emploi	4 629	4 629	
Taxe sur la valeur ajoutée	110 585	110 585	
Groupe et Associés			
Débiteurs divers	78 470	78 470	
Charges constatées d'avance	138 481	138 481	
TOTAL CREANCES	1 855 971	1 844 221	11 750

Etats des dettes (en €uros)	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Fournisseurs et comptes rattachés	2 506 980	2 506 980		
Personnel et comptes rattachés	152 136	152 136		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	138 257	138 257		
Etat charges à payer	25 917	25 917		
Groupe et Associés	581 085	581 085		
TOTAL DETTES	3 404 376	3 404 376		

La créance sur l'Impôt sur les sociétés de 1 264 294 euros correspond au Crédit d'Impôt Recherche 2017 dont la société a demandé la restitution. Le crédit d'impôt recherche 2016 comptabilisé pour 3 584 589 euros a été perçu par la société en mai 2017.

Le montant du Crédit d'Impôt pour la Compétitivité et pour l'Emploi (CICE) pour l'exercice 2017 s'élève à 4 629 € dont la société a demandé la restitution, a été comptabilisé en moins des charges de personnel.

L'utilisation de ce CICE a été conforme aux objectifs prévus par le Code Général des Impôts - CGI art.244 quater C, notamment en matière d'investissement et de reconstitution des fonds propres. Le crédit d'impôt dégagé au titre de l'année civile écoulée a été affecté en matière de :

Description des efforts	Montant
- investissement	
- recherche	4 629
- d'innovation	
- formation	
- recrutement	
- prospection de nouveaux marchés	
- transition écologique et énergétique	
- reconstitution des fonds de roulement	
TOTAL	4 629

Il n'a donc permis ni de financer une hausse de la part des bénéficiaires distribués, ni d'augmenter les rémunérations des dirigeants.

IV.E. DETTES FINANCIÈRES CONDITIONNÉES

En mars 2010, le projet ISI APOTHEOSE, présenté en partenariat avec la société Novasep, a reçu le soutien d'OSEO Innovation à concurrence de 10,7 millions d'euros. La part revenant à Cerenis Therapeutics s'élève à 6,7 millions d'euros. Ces sommes sont débloquées en fonction des dépenses engagées à l'issue de chaque étape clé prédéfinie. Les premières sommes correspondant à l'avance remboursable (553 105 €) et à la subvention (178 192 €) ont été versées en août 2010. Les conditions relatives à l'étape clé 1 ayant été remplies, le versement de l'avance remboursable (4 049 838 €) et de la subvention (107 146 €) a été opéré en mai 2012. Par courrier du 27 août 2014, BPI France a accordé à Cerenis le report de la fin du programme, ainsi la phase de R&D du projet est reportée au 31 décembre 2016.

Début 2012, une avance remboursable de 1.5 millions euros a été accordée à la société Cerenis Therapeutics par OSEO Innovation. Cette avance remboursable est conditionnée à l'avancement du programme CER-209. Le versement intégral de cette aide est conditionné à l'achèvement d'étapes clés définies au contrat. En cas de succès, le remboursement interviendra à compter du 31 mars 2018 et s'étalera jusqu'au 31 décembre 2020. Au 31 décembre 2012, Cerenis a perçu le premier versement de 500 K€ ; le second versement de 750 K€ a été perçu en mai 2017.

Dettes Financières (en €uros)	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avance Remboursable OSEO / ISI	4 602 943		4 602 943	
Avance Remboursable OSEO - CER209	1 250 000	400 000	850 000	
TOTAL DETTES	5 852 943	400 000	5 452 943	

IV.F. COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL

Capital social

Le capital social, au 31 décembre 2017, est fixé à la somme de 915 413,15 euros. Il est divisé en 18 308 263 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,05 euro.

Ce nombre s'entend hors Bons de Souscription d'Actions (BSA), Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise (BSCPE), Stock-Options (SO) ou Actions Gratuites (AGA) octroyés à certaines personnes physiques, salariées ou non de la société.

	31/12/2016	Augmentation de capital	31/12/2017	Capital social
Actions ordinaires	18 263 263	45 000	18 308 263	915 413,15
TOTAL	18 263 263	45 000	18 308 263	915 413

L'augmentation de capital résulte de l'octroi définitif de 45 000 Actions Gratuites, à l'issue de la période d'acquisition d'un an.

Bons de Souscription d'Actions, Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise, Stock-Options ou Actions Gratuites

Depuis la création de l'entreprise en 2005, la société a émis des Bons de Souscription d'Actions (BSA), Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise (BSCPE), Stock-Options (SO) ou Actions Gratuites (AGA) ; les différents plans sont présentés ci-dessous :

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 (€)
BSCPE	2006	76 500	33 250	43 250	0	5,45
SO	2006	222 500	142 412	80 088	0	4,22 / 7,32
BSA	2006	15 000	15 000	0	0	7,32
BSCPE	2007	64 376	64 376	0	0	7,32
SO	2007	250 626	250 626	0	0	7,32
BSA	2007	48 250	48 250	0	0	7,32
BSCPE	2008	236 475	214 650	0	21 825	7,69
SO	2008	68 950	62 300	0	6 650	7,69
BSA	2008	10 000	10 000	0	0	7,69
BSCPE	2009	163 800	144 575	1 025	18 200	7,66
SO	2009	131 300	118 500	1 000	11 800	7,66
BSA	2009	10 000	10 000	0	0	7,66
SO	2010	85 500	74 000	0	11 500	7,77 / 8,74
BSA	2010	43 250	43 250	0	0	7,77 / 8,74
BSCPE	2010	83 000	41 800	0	41 200	7,77
BSCPE	2011	303 000	114 665	56 135	132 200	8,74 / 9,31
SO	2011	112 500	91 500	0	21 000	8,74 / 9,31
BSA	2011	0	0	0	0	8,74
BSCPE	2012	191 381	42 300	0	149 081	9,31
BSA	2012	77 667	44 417	0	33 250	9,31
SO	2012	41 100	41 100	0	0	9,31
BSCPE	2013	443 714	409 014	0	34 700	9,49
SO	2013	166 286	166 286	0	0	9,49
BSA	2013	74 000	62 000	0	12 000	9,49
AGA	2015	365 000	0	365 000	0	12,16
AGA	2016	200 000	160 000	40 000	0	9,81
AGA	2016	5 000	0	5 000	0	8,40
BSA	2016	133 000	33 250	0	99 750	9,36
SO	2016	134 417	0	0	134 417	9,36
TOTAL		3 756 592	2 437 521	591 498	727 573	

Les principales caractéristiques des instruments d'intéressement au capital sont :

- pour les BSA, BSCPE et SO
 - bénéficiaires : salariés et dirigeants sociaux de la société, membres du conseil d'administration et membre du comité scientifique,
 - période d'exercice : 10 ans maximum,
 - prix d'exercice : au moins égal à la juste valeur à la date de l'octroi,
 - droit d'exercice : il s'acquiert de manière progressive, sur une période de 4 ans, avec un seuil d'acquisition d'un an
- pour les AGA
 - bénéficiaires : salariés et dirigeants sociaux de la société,

- période d'acquisition : période fixée à un an, à l'issue de laquelle les actions seront définitivement attribuées à la condition expresse que le bénéficiaire soit encore salarié ou mandataire social à cette date,
- période de conservation : période fixée à un an à compter de la date d'acquisition. A l'issue de cette période de conservation, les actions pourront être librement cédées par les titulaires.

Les actions émises à l'issue de la période d'acquisition seront des actions ordinaires nouvelles à émettre par voie d'augmentation de capital par incorporation de réserve et porteront jouissance courante à compter de leur émission.

Le Directeur général devra conserver, au nominatif, 10% des actions ainsi attribuées et ce, jusqu'à cessation de ses fonctions.

Tableau de passage des capitaux propres

Le tableau de variation des capitaux propres se présente ainsi :

	VARIATION DES CAPITAUX PROPRES					
	Nb d'actions	Capital Social	Prime d'émission	Report à Nouveau	Résultat	TOTAL
Solde au 31/12/2016	18 263 263	913 163	166 753 216	-132 942 639	-18 528 014	16 195 726
Exercice BSCPE						0
Exercice BSA						0
Exercice AGA	45 000	2 250	-2 250			0
Affectation résultat				-18 528 014	18 528 014	0
Résultat 2017					-7 309 648	-7 309 648
Solde au 31/12/2017	18 308 263	915 413	166 750 966	-151 470 653	-7 309 648	8 886 078

IV.G. FRAIS DE RECHERCHE APPLIQUEE ET DE DEVELOPPEMENT

La société inscrit à l'actif les frais de recherche et de développement lorsqu'ils répondent aux critères prévus par l'article 311-3 du plan Comptable Général.

Ces critères n'étant pas remplis à la date d'arrêté des comptes, les dépenses engagées sur l'exercice (5 253 955 €) n'ont pas été activées.

IV.H. EVALUATION DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les brevets, concessions et autres valeurs incorporelles immobilisées ont été évalués à leur coût d'acquisition, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

Ces éléments sont amortis sur la durée de leur utilisation par l'entreprise, à savoir :

Catégorie	Valeurs	Durée d'amortissement
Logiciels	119 863	18 à 36 mois

La société a acquis, en novembre 2017, les actifs de la société Lypro Biosciences dans le but d'élargir sa stratégie HDL à l'immuno-oncologie et à la chimiothérapie. La société a ainsi versé un premier montant de 250 KUSD, le contrat prévoit le versement de nouvelles sommes à chaque étape réglementaire franchie. Le montant total pouvant être perçu par la société Lypro Biosciences s'élèvera au maximum à 1.5 MUSD. Le premier versement a donc été comptabilisé en immobilisation en cours. Les paiements relatifs aux milestones ultérieurs n'ont pas été comptabilisés compte tenu de l'impossibilité pour la société de définir à la date d'arrêté des comptes une probabilité d'occurrence des différents scénarios.

IV.I. EVALUATION DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES

La valeur brute des éléments corporels de l'actif immobilisé correspond à la valeur d'entrée des biens dans le patrimoine compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

IV.J. EVALUATION DES IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES

Les immobilisations financières sont composées des dépôts relatifs à la location des bureaux à Labège, ainsi que d'un contrat de liquidité.

La société poursuit son contrat de liquidité conclu après l'introduction en bourse. Le compte courant de ce contrat s'élève à 121 432.52 euros au 31 décembre 2017. Les actions propres achetées dans le cadre de ce contrat sont au nombre de 67 029 et sont valorisées à 126 045.14 euros au 31 décembre 2017.

IV.K. EVALUATION DES AMORTISSEMENTS

Les méthodes et les durées d'amortissement retenues ont été les suivantes :

Catégorie	Mode	Durée d'amortissement
Agencements et aménagements	Linéaire	10 ans
Matériel de laboratoire	Linéaire	3 ans
Matériel de bureau	Linéaire	3 à 7 ans
Ordinateurs	Linéaire	3 ans
Mobilier	Linéaire	10 ans

IV.L. EVALUATION DES CREANCES ET DES DETTES

Les créances et dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale.

Les dettes en devises ont été comptabilisées suivant le cours de clôture au 31 décembre 2017.

IV.M. EVALUATION DES VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

Les valeurs mobilières de placement ont été évaluées à leur coût d'acquisition à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

En cas de cession portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur des titres a été estimée au prix d'achat moyen pondéré.

IV.N. DÉPRÉCIATION DES VALEURS MOBILIÈRES

Les valeurs mobilières de placement sont le cas échéant dépréciées par voie de provision pour tenir compte :

- pour les titres cotés, du cours moyen du dernier mois de l'exercice,
- pour les titres non cotés, de leur valeur probable de négociation à la clôture de l'exercice.

IV.O. DISPONIBILITÉS EN EUROS

Les liquidités disponibles en caisse ou en banque ont été évaluées pour leur valeur nominale.

IV.P. DISPONIBILITÉS EN DEVICES

Les liquidités immédiates en devises ont été converties en euros sur la base du cours de clôture au 31 décembre 2017.

Les écarts de conversion ont été directement comptabilisés dans le résultat de l'exercice en perte ou gain de change.

IV.Q. PRODUITS À RECEVOIR

Les produits à recevoir correspondent aux intérêts sur des comptes à termes.

Montant des produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan (en €uros)	Montant
Intérêts sur Valeurs mobilières de placement	307 668
TOTAL PRODUITS A RECEVOIR	307 668

IV.R. CHARGES À PAYER

Montant des charges à payer inclus dans les postes suivants du bilan (en €uros)	Montant
Factures non parvenues sur Frais généraux	476 921
Factures non parvenues sur Recherche et développement	1 489 619
Factures non parvenues SAB	144 000
Dettes personnel	152 136
Dettes organismes sociaux	83 141
Etat charges à payer	25 467
TOTAL CHARGES A PAYER	2 371 284

Les factures non parvenues sur recherche et développement correspondent principalement aux coûts engagés pour les études cliniques.

IV.S. CHARGES ET PRODUITS CONSTATÉS D'AVANCE

Charges constatées d'avance (en €uros)	Montant
Charges d'exploitation sur Frais généraux	80 579
Charges d'exploitation sur Recherche et développement	57 902
TOTAL	138 481

Les montants enregistrés en charges constatées d'avance correspondent à des frais et charges couvrant l'exercice 2017.

IV.T. INFORMATIONS SUR LES PARTIES LIÉES

Le conseil d'administration a prévu une indemnité de rupture à verser au directeur général en cas de révocation ou de non renouvellement de son mandat non consécutif à une violation de la loi ou des statuts de la société ou à une faute grave.

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

	31/12/2017	31/12/2016
Salaire part fixe	617	721
Salaire part variable	78	222
Avantage en nature	13	13
Charges sociales	308	395
TOTAL	1 016	1 351

V. COMPLEMENT D'INFORMATION RELATIF AU COMPTE DE RESULTAT

V.A. RÉMUNÉRATION DES DIRIGEANTS

Compte tenu du faible nombre de salariés de la société, le fait de mentionner des informations sur leur rémunération reviendrait à indiquer une rémunération individuelle.

V.B. CRÉDIT-BAIL

La société ne dispose plus de contrat de crédit-bail.

VI. ENGAGEMENTS FINANCIERS ET AUTRES INFORMATIONS

VI.A. AVANCES REMBOURSABLES REÇUES D'OSEO

Echéancier de versement des avances remboursables :

Les contrats signés prévoient que les avances remboursables soient versées lors de la réalisation de chaque étape clé. Sur la base du planning actuel, les versements attendus sont les suivants :

Montant en Euros	Premier versement	EC1	EC2	EC3	TOTAL
Avance remboursable attribuée ISI	553 105	4 049 838	823 078	957 533	6 383 554
Avance remboursable attribuée CER209	500 000	750 000	250 000		1 500 000

Mécanismes des retours financiers :

Avance remboursable ISI

Les modalités de remboursement de cette avance remboursable interviennent à deux niveaux ; selon l'échéancier présenté ci-dessous :

- 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€ ;
- 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.

Les résultats négatifs annoncés par communiqué de presse sur le 1^{er} trimestre 2017 de l'étude «CARAT », ont conduit à l'arrêt du développement de CER-001 dans le traitement du syndrome coronarien aigu et à l'arrêt des discussions pour la mise en place d'un partenariat pour les développements futurs.

A l'inverse, l'étude de phase III pour le traitement des maladies orphelines « FPHA » continue et les résultats doivent être disponibles au quatrième trimestre de l'exercice 2018. Compte tenu des délais de demande d'approbation pour la mise sur le marché, la commercialisation de CER-001 pour les maladies orphelines ne pourra intervenir avant l'exercice 2020.

En conséquence, l'échéancier de remboursement a été mis à jour sur la base des dernières estimations du management et devrait démarrer à partir du 31 janvier 2020 avec un terme le 31 janvier 2027.

Avance remboursable CER209

Le contrat conclu avec OSEO prévoyait, qu'en cas de succès technique, Cerenis rembourse cette somme selon un échéancier initialement préétabli s'étalant du 30 juin 2014 au 31 mars 2017.

L'échéancier de remboursement a été revu, au cours de l'année 2014 sur la base des estimations du management, afin de tenir compte de remboursements attendus à compter de l'année 2017.

Suite à cette négociation, l'échéancier de remboursement de l'avance avait été revu et prolongé. Il s'établissait de la manière suivante :

Exercice clos le 31 décembre 2017 :	400 K€
Exercice clos le 31 décembre 2018 :	500 K€
Exercice clos le 31 décembre 2019 :	600 K€

L'échéancier de remboursement en cas d'échec du projet avait également été renégocié et s'établissait de la manière suivante :

Exercice clos le 31 décembre 2017 :	300 K€
Exercice clos le 31 décembre 2018 :	300 K€

En cas d'échec du projet, Cerenis Therapeutics devra rembourser un montant de 600K€.

Au 31 décembre 2016, suite à l'accord de rééchelonnement conclu avec BPI le 9 septembre 2016, l'échéancier de remboursement de l'avance BPI 2012 a été revu afin de tenir compte d'un décalage de 1 an dans l'exécution du programme.

VI.B. ENGAGEMENT EN MATIERE DE PENSIONS ET RETRAITES

Compte tenu des termes de la convention collective applicable Pharmacie : Industrie, les engagements de la société en matière de retraite ressortent à 95 K€ au 31 décembre 2017.

VI.C. COMPTE PERSONNEL DE FORMATION (CPF)

Depuis le 1^{er} janvier 2015, un nouveau moyen d'accès à la formation est mis en place par le biais du compte personnel de formation (CPF). Ce compte personnel alimenté en heures de formation est utilisable par tout salarié, tout au long de sa vie active, pour suivre une formation qualifiante. Le CPF remplace le droit individuel à la formation (Dif) depuis le 1^{er} janvier 2015, mais les salariés ne perdent pas leurs heures qu'ils pourront mobiliser jusqu'au 31 décembre 2020.

Au 31 décembre 2017, le volume d'heures de formation cumulées relatif aux droits acquis et non exercés, par les salariés présents au 31 décembre, est de 698 heures.

VI.D. ACCROISSEMENTS ET ALLEGEMENTS DETTE FUTURE D'IMPOT

Nature des différences temporaires (en milliers d'euros)	Montant
Déficits reportables avant le 01/01/15	131 047
Déficits reportables au titre de 2015	17 232
Déficits reportables au titre de 2016	22 119
Déficits reportables au titre de 2017	9 148
TOTAL	179 546

VI.E. LISTE DES FILIALES ET PARTICIPATIONS

LISTE DES FILIALES ET PARTICIPATIONS									
	Capital (en \$)	Capitaux propres autre que capital (en Euros)	Détention en %	Valeur comptable des titres détenus	Prêts et avances consentis par la société et non encore remboursés (en Euros)	Cautions et avals	CA HT (en Euros)	Résultat (en Euros)	Dividendes
Filiales (Détention > 50 %)									
1 - CERENIS INC	5 \$	594 462 €	100%	0	581 085 €	0	199 518 €	-2 694 €	0

VI.F. CAUTIONS DIVERSES

La société a mis en place une caution bancaire, à hauteur de 20 976 €, en faveur du bailleur pour les locaux du siège social situé à Labège.

VII. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

VII.A. EFFECTIF

L'effectif présent dans l'entreprise au 31 décembre 2017 est de 7 personnes contre 12 au 31 décembre 2016.

VII.B. COMPTES CONSOLIDÉS

Suite à son introduction en bourse sur un marché réglementé la société établit des états financiers consolidés obligatoires.

VII.C. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Les honoraires des Commissaires aux comptes pour leurs missions d'audit des comptes statutaires ainsi que de services autres que la certification des comptes s'élèvent à 102,5 K€ dont 59 K€ pour Deloitte & Associés (dont 12 K€ au titre de services autres que la certification des comptes) et 43.5 K€ pour HLP (dont 12.5 K€ au titre de services autres que la certification des comptes).

CERENIS THERAPEUTICS HOLDING

Société anonyme
265, rue de la Découverte
31670 Labège

**Rapport des commissaires aux comptes
sur les comptes annuels**

Exercice clos le 31 décembre 2017

A l'assemblée générale de la société Cerenis Therapeutics Holding,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos soins, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Cerenis Therapeutics Holding relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2017, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie "Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels" du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2017 la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n°537/2014 ou par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

Continuité d'exploitation (note III de l'annexe)

Risque identifié	 Notre réponse
<p>Au 31 décembre 2017, la trésorerie disponible de la société est de 16 247 milliers d'euros. Cette trésorerie est essentiellement composée d'actifs liquides, disponibles, sans risque de perte en capital.</p> <p>La société réalise périodiquement des prévisions de trésorerie, prévisions revues et approuvées annuellement par le conseil d'administration. Les prévisions de trésorerie estiment notamment la date à laquelle la société ne serait plus en mesure d'honorer ses engagements financiers, en l'absence de nouvelles sources de financement.</p> <p>Nous avons considéré que la continuité d'exploitation est un point clé de l'audit en raison de la situation déficitaire historique de la société ainsi que de l'absence de perspective de revenus à court terme.</p>	<p>Nous avons apprécié la qualité du processus d'élaboration des documents prévisionnels de trésorerie et avons testé les contrôles mis en place relatifs à la construction de ces prévisions.</p> <p>Dans le cadre de l'audit des comptes annuels, nos travaux ont notamment consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none">- faire un examen critique des prévisions de trésorerie à l'horizon 12 mois, préparées par la direction générale, et des hypothèses retenues pour leur élaboration ;- vérifier leur exactitude arithmétique ;- comparer les données réelles avec les projections initialement budgétées pour les exercices précédents ;- vérifier le caractère approprié de l'information relative à la continuité d'exploitation présentée dans l'annexe des comptes annuels.

Écritures d'inventaire relatives aux frais de recherche et développement (notes IV.G, IV.R et IV.S de l'annexe)

Risque identifié



Notre réponse

Dans le cadre du développement de ses principales études (fabrication des lots de tests de médicaments et conduite des études cliniques), la société engage des dépenses de recherche et de développement au travers de contrats de sous-traitance. Les critères d'activation n'étant pas réunis, les dépenses de recherche et développement encourues au cours de l'exercice 2017 ont été comptabilisées en charges.

Les factures de ces prestataires n'étant fréquemment pas reçues avant l'arrêté des comptes et le rythme des services rendus sur ces contrats n'étant pas identique aux échéanciers de facturation, la société doit comptabiliser les écritures d'inventaire (charges constatées d'avance, factures non parvenues) nécessaires afin de respecter le principe de séparation des exercices.

Nous avons considéré que la comptabilisation des écritures d'inventaire relatives aux dépenses de recherche et de développement engagées dans le cadre de ces contrats est un point clé de l'audit en raison de leur importance significative dans les comptes de la société et du niveau d'estimation significatif pour la détermination de ces écritures.

Les charges externes de recherche et développement s'élèvent sur l'exercice clos le 31 décembre 2017 à 5 254 milliers d'euros. Au 31 décembre 2017, les charges constatées d'avance et les factures non parvenues relatives à ces contrats s'élèvent respectivement à 58 milliers d'euros et 1 490 milliers d'euros.

Dans le cadre de l'audit des comptes annuels, nos travaux ont notamment consisté à :

- examiner et contrôler les procédures mises en œuvre par la société pour réaliser le suivi des dépenses engagées contrat par contrat,
- tester l'avancement des programmes de recherche par échantillonnage sur la base des données scientifiques externes,
- tester l'exactitude arithmétique des données chiffrées,
- vérifier le caractère approprié de l'information relative à la comptabilisation des écritures d'inventaire des dépenses de recherche et de développement présentée dans l'annexe des comptes annuels.

Vérification du rapport de gestion et des autres documents adressés aux actionnaires

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les autres documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du conseil d'administration consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-3 et L. 225-37-4 du code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-3 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Cerenis Therapeutics Holding par votre assemblée générale du 28 juin 2011 pour le cabinet Deloitte et Associés et du 23 décembre 2014 pour le cabinet HLP Audit.

Au 31 décembre 2017, le cabinet Deloitte et Associés était dans la 7^{ème} année de sa mission sans interruption et le cabinet HLP Audit dans la 4^{ème} année. Les deux cabinets sont dans leur 3^{ème} année depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que

celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit. Ces points sont décrits dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n°537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Nantes et Balma, le 20 février 2018

Les commissaires aux comptes

HLP Audit

Deloitte & Associés

Freddy GARCIN
Associé

Etienne ALIBERT
Associé

20.6. Date des dernières informations financières

La date des dernières informations financières est le 31 décembre 2017.

20.7. Politique de distribution des dividendes

20.7.1. Dividendes et réserves distribuées par la Société au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.7.2. Politique de distribution

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme eu égard au stade de développement de la Société.

20.8. Procédures judiciaires et d'arbitrage

Contentieux prud'homal

Madame Daniela Oniciu, ancienne salariée de la Société, a saisi le Conseil de prud'hommes de Toulouse en date du 4 mars 2014 afin de contester son licenciement pour motif économique et voir condamner la Société au paiement d'un montant total de 250 582 euros, au titre de divers chefs. Après une première audience en Bureau de Jugement auprès du Conseil de Prud'hommes de Toulouse le 29 juin 2015 ; les Conseillers Prud'homaux s'étant déclarés en partage de voix, l'affaire a été renvoyée devant un Juge Départemental. L'audience en départage s'est tenue le 7 janvier 2016 ; aux termes du délibéré, l'ancienne salariée a été déboutée de l'ensemble de ses demandes. Le délai d'appel n'a pas expiré à la date du présent document.

Ce litige fait l'objet d'une provision dans les comptes (cf. Note III.I aux comptes figurant au paragraphe 20.2 du présent document).

Action introduite contre l'Institut de Cardiologie de Montréal

Cerenis a intenté en juin 2014 une action en dommages-intérêts à l'encontre de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) devant la Cour Supérieure du Québec en réparation du préjudice subi par Cerenis à raison des négligences de l'ICM dans le cadre de l'exécution du contrat de services conclu entre la Société et l'ICM pour la réalisation de l'étude CHI SQUARE. Un accord est intervenu entre les parties ; à ce titre, la société a comptabilisé un profit de 2,2 M€ se décomposant de la manière suivante :

- annulation de factures fournisseurs préalablement comptabilisés sur les exercices précédents pour un montant de 1,6 M€ ;
- reprise de provision pour charges d'un montant de 0,6 M€ correspondant aux frais de procédures non consommés.

Il n'existe pas d'autre litige ou procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société et/ou du Groupe en dehors de ceux cités ci-dessus.

20.9. Changement significatif de la situation financière ou commerciale

La société a annoncé au mois de mars 2017 la non atteinte du critère principal de l'étude CARAT, étude de phase II. ; induisant ainsi l'arrêt de l'indication de prévention secondaire chez des patients atteint d'un syndrome coronarien aigu.

La Société poursuit son programme de développement clinique dont les données les plus récentes sont détaillées au chapitre 6 du présent document. Ce développement est principalement focalisé sur deux programmes distincts à savoir l'étude de phase III TANGO et le développement Clinique du CER-209 en phase I.

Au 31 janvier 2018, le montant net de la trésorerie du Groupe s'établissait à 15,5 M€. La totalité de la trésorerie de la Société est mobilisable (dépôts à terme et comptes bancaires courants) pour la conduite des programmes de recherche et développement en cours.

20.10. Tableau des 5 derniers exercices

Le tableau présentant les résultats des 5 derniers exercices est présenté ci-dessous :

(en Euros)	31/12/2013	31/12/2014	31/12/2015	31/12/2016	31/12/2017
SITUATION FINANCIERE EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	658 089	658 089	889 744	913 163	915 413
Nombre d'actions émises	13 161 788	13 161 788	17 794 878	18 263 263	18 308 263
RESULTAT GLOBAL DES OPERATIONS EFFECTIVES					
Chiffre d'affaires hors taxes					
Bénéfices avant impôts, amortissements et provisions	-10 531 263	-6 089 620	-17 069 494	-22 066 264	-9 454 721
Impôts sur les bénéfices	-1 933 434	-1 176 779	-2 095 984	-3 584 589	-1 264 294
Bénéfices après impôts, amortissements et provisions	-8 726 028	-5 643 891	-15 050 384	-18 528 014	-7 309 648
Montant des bénéfices distribués					
RESULTAT DES OPERATIONS REDUIT A UNE SEULE ACTION					
Bénéfices après impôts, mais avant amortissements et provisions	-0,65	-0,37	-0,84	-1,01	-0,45
Bénéfices après impôts, amortissements et provisions	-0,66	-0,43	-0,85	-1,01	-0,40
Dividendes versé à chaque action	0	0	0	0	0
PERSONNEL					
Nombre de salariés	16	7	10	12	7
Montant de la masse salariale	1 916 845	1 683 486	2 030 475	1 551 558	1 541 924
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice	796 793	700 900	858 573	1 239 484	451 910

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1. Capital social

21.1.1. Montant du capital social

Au 1^{er} janvier 2017, le capital social s'élève à 913 163,15 €, divisé en 18 263 263 actions ordinaires de 0,05 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées, lesquelles représentent 18 263 263 droits de vote théoriques et 18 239 972 droits de vote réels.

Au 31 décembre 2017, le capital social s'élève à 915 413,15 €, divisé en 18 308 263 actions ordinaires de 0,05 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées, lesquelles représentent 18 308 263 droits de vote théoriques et 18 241 234 droits de vote réels.

Au 2 février 2018, le capital social s'élève à 915 413,15 €, divisé en 18 308 263 actions ordinaires de 0,05 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées.

A cette même date, ces 18 308 263 actions ordinaires représentent 18 308 263 droits de vote théoriques et 18 241 234 droits de vote réels, l'écart entre le nombre de droits de vote théorique et le nombre de droits de vote réel correspondant au nombre d'actions autodétenues.

Il est rappelé que les actions de préférence A, B et C, qui existaient préalablement à l'introduction en bourse, ont été automatiquement converties en actions ordinaires avec une parité d'une action ordinaire pour une action de préférence, dans le cadre de l'admission des actions aux négociations sur Euronext Paris.

21.1.2. Titres non représentatifs du capital

Néant.

21.1.3. Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société ou pour son compte

21.1.3.1. Autorisations en cours

L'assemblée générale de la Société réunie le 9 juin 2017 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, le Conseil d'administration à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce 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 :

- assurer l'animation du marché secondaire ou la liquidité de l'action CERENIS THERAPEUTICS HOLDING par l'intermédiaire d'un prestataire de service d'investissement au travers d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'AMAFI admise par la réglementation, étant précisé que dans ce cadre, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite susvisée correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues ;
- conserver les actions achetées et les remettre ultérieurement à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe ;

- assurer la couverture de plans d'options d'achat d'actions et/ou de plans d'actions attribuées gratuitement (ou plans assimilés) au bénéfice des salariés et/ou des mandataires sociaux du groupe ainsi que toutes allocations d'actions au titre d'un plan d'épargne d'entreprise ou de groupe (ou plan assimilé), au titre de la participation aux résultats de l'entreprise et/ou toutes autres formes d'allocation d'actions à des salariés et/ou des mandataires sociaux du groupe ;
- assurer la couverture de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions de la société dans le cadre de la réglementation en vigueur ;
- procéder à l'annulation éventuelle des actions acquises, conformément à l'autorisation conférée par l'Assemblée Générale des actionnaires en date du 10 juin 2016 dans sa huitième résolution à caractère extraordinaire.

Prix d'achat maximum : 10 euros par action.

Montant maximum des fonds pouvant être affectés au rachat : 2 500 000 €

21.1.3.2. Nombre d'actions propres achetées et vendues par la Société au cours de l'exercice 2017

Dans le cadre du programme de rachat d'actions susvisé, la Société a procédé sur l'exercice 2017, aux opérations d'achat et de vente d'actions propres, comme suit :

- Nombre d'actions achetées : 1 444 232
Cours moyen des achats : 2,25 €
- Nombre d'actions vendues : 1 400 494
Cours moyen des ventes : 2,26 €
- Montant total des frais de négociation : 25 000 €

Nombre d'actions inscrites à la clôture de l'exercice : 67 029

Valeur évaluée au cours d'achat : 126 045 €

Valeur au nominal : 3 351,45 €

Motif des acquisitions	% du capital
Animation de cours	0,37%
Actionnariat salarié	0
Valeur mobilière donnant droit à attribution d'actions	0
Opérations de croissance externe	0
Annulation	0

Les actions détenues par la Société n'ont fait l'objet d'aucune utilisation depuis la dernière autorisation consentie par l'assemblée générale.

Les actions détenues par la Société n'ont fait l'objet d'aucune réallocation à d'autres finalités depuis la dernière autorisation consentie par l'assemblée générale.

21.1.3.3. Descriptif du programme de rachat d'actions

Conformément aux dispositions de l'article 241-2 du règlement général de l'AMF, le présent descriptif a pour objectif de décrire les finalités et les modalités du programme de rachat de ses propres actions par la Société. Ce programme sera soumis à l'autorisation de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes clos au 31 décembre 2017.

1) Répartition par objectifs des titres de capital détenus arrêtée à la date du 31/01/2018 :

Nombre de titres détenus de manière directe et indirecte : 60 779 titres représentant 0,33 % du capital de la Société.

Nombre de titres détenus répartis par objectifs :

- animation du cours par l'intermédiaire d'un contrat de liquidité AMAFI : 0,33 % ;
- opérations de croissance externe : 0 ;
- couverture d'options d'achat d'actions ou autre système d'actionnariat des salariés : 0 ;
- couverture de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions : 0 ;
- annulation : 0.

2) Nouveau programme de rachat d'actions

- **Autorisation du programme** : Assemblée générale à tenir en 2018
- **Titres concernés** : actions ordinaires
- **Part maximale du capital dont le rachat est autorisé** : 10 % du capital (soit 1 830 826 actions au 31 janvier 2018), étant précisé que cette limite s'apprécie à la date des rachats afin de tenir compte des éventuelles opérations d'augmentation ou de réduction de capital pouvant intervenir pendant la durée du programme. Le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée du programme dans le cadre de l'objectif de liquidité.

La Société ne pouvant détenir plus de 10 % de son capital, compte tenu du nombre d'actions déjà détenues s'élevant à 60 779 (soit 0,33 % du capital), le nombre maximum d'actions pouvant être achetées sera de 1 770 047 actions (soit 9,66 % du capital) sauf à céder ou à annuler les titres déjà détenus.

- **Prix maximum d'achat** : 50 euros
- **Montant maximal du programme** : 5 millions d'euros
- **Modalités des rachats** : ces achats d'actions pourront être opérés par tous moyens, y compris par voie d'acquisition de blocs de titres, et aux époques que le Conseil d'Administration appréciera, étant précisé que le Conseil ne pourra sauf autorisation préalable par l'assemblée générale, faire usage de la présente autorisation en période d'offre publique initiée par un tiers visant les titres de la société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre. La société n'entend pas utiliser des mécanismes optionnels ou instruments dérivés
- **Objectifs** :
 - assurer l'animation du marché secondaire ou la liquidité de l'action CERENIS THERAPEUTICS HOLDING par l'intermédiaire d'un prestataire de service d'investissement au travers d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'AMAFI admise par la réglementation, étant précisé que dans ce cadre, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite susvisée correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues ;
 - conserver les actions achetées et les remettre ultérieurement à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe ;
 - assurer la couverture de plans d'options d'achat d'actions et/ou de plans d'actions attribuées gratuitement (ou plans assimilés) au bénéfice des salariés et/ou des mandataires sociaux du groupe ainsi que toutes allocations d'actions au titre d'un plan d'épargne d'entreprise ou de groupe (ou plan assimilé), au titre de la participation aux résultats de l'entreprise et/ou toutes autres formes d'allocation d'actions à des salariés et/ou des mandataires sociaux du groupe ;

- assurer la couverture de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution d'actions de la société dans le cadre de la réglementation en vigueur ;
- procéder à l'annulation éventuelle des actions acquises, conformément à l'autorisation conférée ou à conférer par l'Assemblée Générale Extraordinaire.
- **Durée de programme** : 18 mois à compter de l'assemblée générale qui se tiendra en 2018.

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

Au 2 février 2018, les titres donnant accès au capital sont les suivants :

	BSA (1)	BSPCE (2)	Options (3)	Actions Gratuites (4)	TOTAL
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées	185 000	397 206	185 367	0	767 573

Note 1, 2 et 3 : le prix d'exercice des différentes catégories de BSA, options et BSPCE est indiqué dans les notes figurant ci-dessous, sous les tableaux des paragraphes 21.1.4.1, 21.1.4.2 et 21.1.4.3.

Note 4 : il n'existe plus d'action gratuite en cours d'acquisition.

21.1.4.1. Plan de bons de souscription d'actions (BSA)

Les administrateurs indépendants ne sont pas traités de façon particulière. L'attribution de bons à leur profit n'est pas de nature à remettre en cause leur indépendance.

Il n'y a ni condition de présence ni condition de performance.

Aucune disposition contractuelle ne vient limiter la libre cessibilité et négociabilité de cette valeur mobilière. Les BSA ne sont pas cotés. Ils ne font l'objet d'aucun accord de liquidité avec quiconque.

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.

Au jour du présent document, il n'existe plus aucun BSA octroyé avant 2012 susceptible d'être exercé.

Année 2012/2014

	BSA 03-2012	BSA 02-2013	BSA 04-2013	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
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>				
<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).

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) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription par versement en numéraire, y compris le cas échéant par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.

Chaque BSA est incessible pendant une durée de 6 ans.

Année 2015/2016/2017/2018

	BSA 01-2016	BSA 01-2018	TOTAL
Date de l'assemblée	06 février 2015	09 juin 2017	
Date d'attribution par le Conseil d'administration	Décision du DG du 22 janvier 2016 sur subdélégation du CA du 3 décembre 2015		02 janvier 2018
Nombre total de BSA attribués	133 000	40 000	173 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées	99 750	40 000	139 750
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>			
<i>Laura A. Coruzzi, Administrateur (Indépendant)</i>	33 250		33 250
<i>Christian Chavy, Administrateur (Indépendant)</i>	33 250		33 250
<i>Michael Davidson, Administrateur (Indépendant)</i>	33 250		33 250
Nombre de bénéficiaire non mandataire	0	40 000	40 000
Point de départ d'exercice des BSA	<i>Note 1a</i>	<i>Note 1b</i>	
Date d'expiration des BSA	22 janvier 2026	02 janvier 2028	
Prix de souscription	0,94	0,19	
Prix de l'exercice des BSA	9,36	1,7	
Modalités d'exercice	<i>Note 2a</i>	<i>Note 2a</i>	
Nombre d'actions souscrites	0	0	0
Nombre total de BSA annulés ou caducs	33 250	0	33 250
Nombre total de BSA restants	99 750	40 000	139 750
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	99 750	40 000	139 750

Note 1a : Les BSA seront exerçables selon le calendrier suivant : 1/24^e à l'issue de chaque mois calendaire écoulé à compter du 3 décembre 2015

Note 1b : Les BSA seront exerçables à tout moment, sous réserve de la réglementation boursière, pendant une période de 10 années, soit au plus tard le 2 janvier 2028.

Note 2a : Chaque BSA donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription par versement en numéraire, y compris le cas échéant par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.

21.1.4.2. Plan de BSPCE

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

Au jour du présent document, il n'existe plus aucun BSPCE octroyé avant 2007 susceptible d'être exercé.

2007/2008

	BCE 03-2007	BCE 05-2007	BCE 01-2008	BCE 03-2008	BCE 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 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
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>						
<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			Note 1			
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	Note 2a	Note 2b	Note 2c	Note 2d	Note 2e	
Nombre d'actions souscrites	0	0	0			0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	62 376	2 000	133 000	6 650	75 000	279 026
Nombre total de BSPCE restants	0	0	0	11 825	10 000	21 825
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	0	0	0	11 825	10 000	21 825

* 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 6 mars 2008 et 29 mai 2008, non caducs, sont exerçables à ce jour.

Note 2a : La totalité des BCE octroyés les 9 mars 2007, 10 mai 2007 et 28 janvier 2008 sont caduques.

Note 2b, 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

	BCE 03-2009	BCE 01-2010	BCE 04-2010	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
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>				
<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		Note 1		
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		Note 2		
Nombre d'actions souscrites	1 025	0	0	1 025
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	144 575	41 800	0	186 375
Nombre total de BSPCE restants	18 200	21 200	20 000	59 400
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	18 200	21 200	20 000	59 400

* 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 2 : Chaque BCE donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription par versement en numéraire, y compris le cas échéant par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.

2010

	BCE 02-2011	BCE 05-2011	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
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>			
<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	45 800	45 800
Nombre total de BSPCE restants	80 000	22 200	102 200
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	80 000	22 200	102 200

* Le montant autorisé de 735 000 est un montant maximum global qui inclut les BSPCE, les BSA et les options qui seraient octroyés par le Conseil d'administration sur autorisation de l'assemblée générale.

Note 1a : Les BCE attribués le 15 février 2011 pourront être exercés comme suit :

- 25 % des BCE deviennent exerçables le 15 février 2012 (date anniversaire de l'octroi) et les 75 % restant pourront être exercés de manière égale à chaque trimestre sur les trois années suivantes (6,25 % des BCE pourront être exercés chaque trimestre pendant douze trimestres après la date anniversaire).

Note 1b : Les BCE attribués le 5 mai 2011 pourront être exercés comme suit :

- 25 % des BCE deviennent exerçables le 5 mai 2012 (date anniversaire de l'octroi) et les 75 % restant pourront être exercés de manière égale à chaque trimestre sur les trois années suivantes (6,25 % des BCE pourront être exercés chaque trimestre pendant douze trimestres après la date anniversaire).

Note 2a et b : Chaque BCE donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société. Les actions ordinaires souscrites doivent être intégralement libérées lors de leur souscription par versement en numéraire, y compris le cas échéant par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.

2011

	BCE 04-2010	BCE 12-2011	BCE 03-2012	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
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>				
<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	56 135	0	0	56 135
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	58 865	10 000	36 300	105 165
Nombre total de BSPCE restants	30 000	0	149 081	179 081
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	30 000	0	149 081	179 081

* 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 : 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

	BCE 07-2012	BCE 02-2013	BCE 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 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
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>				
<i>Jean-Louis Dasseux</i>			90 091	90 091
Nombre de bénéficiaire non mandataire	2	16	16	
Point de départ d'exercice des BSPCE	<i>Note 1a</i>	<i>Note 1b</i>	<i>Note 1c</i>	
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	<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	6 000	41 900	367 114	415 014
Nombre total de BSPCE restants	0	34 700	0	34 700
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	0	34 700	0	34 700

* 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 1c: 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.

Au jour du présent document, il n'existe plus aucune option octroyée avant 2007 susceptible d'être exercée.

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					
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
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>						
<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			Note 1			
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	Note 2a	Note 2a	Note 2a	Note 2b	Note 2a	
Nombre d'actions souscrites	0	0	0	0	0	0
Nombre total d'Options annulées ou caduques	240 626	10 000	10 000	42 300	10 000	312 926
Nombre total d'Options restantes	0	0	0	6 650	0	6 650
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	0	0	0	6 650	0	6 650

* 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 le 6 mars 2008, non caduques, sont exerçables à ce jour, ce jusqu'au 6 mars 2018.

Note 2a : La totalité des options octroyées les 9 mars 2007, 10 mai 2007, 28 janvier 2008 et 29 mai 2008 sont caduques.

Note 2b : Chaque Option donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société.

	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
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>						
Nombre de bénéficiaire non mandataire	12	1	12	1	1	
Point de départ d'exercice des Options			Note 1			
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	Note 2a	Note 2b	Note 2c	Note 2d	Note 2e	
Nombre d'actions souscrites	0	1 000	0	0	0	1 000
Nombre total d'Options annulées ou caduques	59 500	59 000	62 500	4 000	7 500	192 500
Nombre total d'Options restantes	11 800	0	11 500	0	0	23 300
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	11 800	0	11 500	0	0	23 300

2009/2010

* 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 et c : Chaque Option donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société.

Notes 2b, d et e : La totalité des options octroyées les 29 juillet 2009, 2 septembre 2010 et 26 octobre 2010 sont caduques.

2011

	Options 02-2011	Options 05-2011	Options 10-2011	Options 12-2011	Options 03-2012	TOTAL
Date de l'assemblée	20 juillet 2010	20 juillet 2010	28 juin 2011	28 juin 2011	28 juin 2011	
Date d'attribution par le Conseil 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
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>						
Nombre de bénéficiaire non mandataire	1	8	1	2	9	
Point de départ d'exercice des Options	Note 1a	Note 1b	Note 1c	Note 1d	Note 1e	
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	Note 2a	Note 2b	Note 2c	Note 2d	Note 2e	
Nombre d'actions souscrites	0	0	0	0	0	0
Nombre total d'Options annulées ou caduques	32 500	33 000	10 000	16 000	21 100	112 600
Nombre total d'Options restantes	0	21 000	0	0	0	21 000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	0	21 000	0	0	0	21 000

* 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, 1det 1e : La totalité des options octroyées les 15 février 2011, 26 octobre 2011, 7 décembre 2011 et 20 mars 2012 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 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
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>				
Nombre de bénéficiaire non mandataire	1	10	10	
Point de départ d'exercice des Options	Note 1a	Note 1b	Note 1c	
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	Note 2a	Note 2b	Note 2c	
Nombre d'actions souscrites	0	0	0	0
Nombre total d'Options annulées ou caduques	20 000	33 400	132 886	186 286
Nombre total d'Options restantes	0	0	0	0
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	0	0	0	0

* 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, 1b et c : La totalité des options octroyées les 27 juillet 2012, 12 février 2013 et 15 avril 2013 sont caduques.

Note 2a, b et c : Chaque Option donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société.

2015-2016

	Options 01-2016
Date de l'assemblée	6 février 2015
Date d'attribution par le Conseil d'administration	Décision du DG du 22 janvier 2016 sur
Nombre total d'Options autorisées	134 417
Nombre total d'Options attribuées	134 417
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées	134 417
<i>dont nombre pouvant être souscrits ou achetés par les mandataires sociaux :</i>	
<i>Monsieur Richard Pasternak, Président du Conseil *</i>	134 417
Nombre de bénéficiaire non mandataire	1
Point de départ d'exercice des Options	Note 1
Date d'expiration des Options	22 janvier 2026
Prix de l'exercice des Options	9,36
Modalités d'exercice	Note 2
Nombre d'actions souscrites	0
Nombre total d'Options annulées ou caduques	0
Nombre total d'Options restantes	134 417
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	134 417

Note 1 : Les Options pourront être exercées par leur titulaire à compter de leur émission.

Note 2 : Chaque Option donne le droit de souscrire une (1) action ordinaire de la Société

* Le Président du conseil devra conserver au nominatif au moins 10 % des actions issues de l'exercice des Options.

21.1.4.4. Actions gratuites

Se reporter au paragraphe 15.1 « Rémunérations des administrateurs et dirigeants », tableau 10 concernant l'historique des attributions d'actions gratuites, étant précisé que toutes les actions attribuées gratuitement seront des actions nouvelles.

Il est précisé qu'il n'existe plus, à la date d'établissement du présent document, d'action attribuée gratuitement en période d'acquisition.

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

Les délégations et autorisations financières dont bénéficie le Conseil d'administration sont synthétisées ci-dessous :

Nature de la délégation ou de l'autorisation	Date de l'AGE	Date d'expiration	Montant autorisé	Utilisations au cours des exercices précédents	Utilisations au cours de l'exercice 2017	Montant résiduel au 31/12/2017
Délégation en vue d'augmenter le capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes ⁽¹⁾	10/06/2016 (9 ^{ème} résolution)	9/08/2018	100 000 € ⁽²⁾	-	-	100 000 € ⁽²⁾
Délégation en vue d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières avec maintien du droit préférentiel de souscription (DPS) ⁽¹⁾	10/06/2016 (10 ^{ème} résolution)	9/08/2018	350 000 € ⁽²⁾ (actions ordinaires) 50 000 000 € ⁽³⁾ (titres de créances)	-	-	350 000 € ⁽²⁾ (actions ordinaires) 50 000 000 € ⁽³⁾ (titres de créances)
Délégation en vue d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières avec suppression du DPS par offre au public ^{(1) (5)}	10/06/2016 (11 ^{ème} résolution)	9/08/2018	350 000 € ⁽²⁾ (actions ordinaires) 50 000 000 € ⁽³⁾ (titres de créances)	-	-	350 000 € ⁽²⁾ (actions ordinaires) 50 000 000 € ⁽³⁾ (titres de créances)
Délégation en vue d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières avec suppression du DPS par placement privé ^{(1) (5)}	10/06/2016 (12 ^{ème} résolution)	9/08/2018	350 000 € ⁽²⁾ & 20 % du capital par an (actions ordinaires) 50 000 000 € ⁽³⁾ (titres de créances)	-	-	350 000 € ⁽²⁾ & 20 % du capital par an (actions ordinaires) 50 000 000 € ⁽³⁾ (titres de créances)
Délégation en vue d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières avec suppression du DPS au profit d'une catégorie de personnes ^{(1) (6)}	9/06/2017 (12 ^{ème} résolution)	8/12/2018	350 000 € ⁽²⁾ (actions ordinaires) 50 000 000 € ⁽³⁾ (titres de créances)	-	-	350 000 € ⁽²⁾ (actions ordinaires) 50 000 000 € ⁽³⁾ (titres de créances)
Délégation en vue d'augmenter le	10/06/2016 (16 ^{ème} résolution)	9/08/2018	10 % du capital au jour de	-	-	10 % du capital au

Nature de la délégation ou de l'autorisation	Date de l'AGE	Date d'expiration	Montant autorisé	Utilisations au cours des exercices précédents	Utilisations au cours de l'exercice 2017	Montant résiduel au 31/12/2017
capital en rémunération d'un apport de titres ou de valeurs mobilières ⁽¹⁾	résolution)		l'Assemblée ⁽²⁾			jour de l'Assemblée ⁽²⁾ 2
Délégation en vue d'émettre des BSA, BSAANE, BSAAR1 ⁽⁷⁾	9/06/2017 (14 ^{ème} résolution)	8/12/2018	15 000 euros	-	-	15 000 euros ⁽⁸⁾
Autorisation d'émettre des options de souscription et/ou d'achat d'actions (stock-options) ⁽¹⁾ ⁽⁹⁾	06/02/2015 (27 ^{ème} résolution)	05/04/2018	79 797,80 euros (augmentation de capital) ⁽⁴⁾	-	134 417 options (soit une augmentation de capital potentielle maximum de 6 720,85 €)	37 926,95 euros (augmentation de capital)
Autorisation d'attribuer des actions gratuites ⁽¹⁾	28/09/2015 (3 ^{ème} résolution)	27/11/2018	6,5 % du capital au jour de l'Assemblée (soit 1 156 277 actions, soit une augmentation de capital potentielle maximum de 57 813,85 €) ⁽⁴⁾	365 000 actions	205 000 actions	586 277 actions soit une augmentation de capital potentielle maximum de 29 313,85 euros

(1) Le conseil ne peut, sauf autorisation préalable par l'Assemblée Générale, faire usage de la présente délégation en période d'offre publique initiée par un tiers visant les titres de la société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre.

(2) S'impute sur le plafond global de 350 000 euros (actions ordinaires).

(3) S'impute sur le plafond global de 50 000 000 euros (titres de créances).

(4) S'imputait sur un plafond global de 79 797,80 euros (fixé par l'assemblée du 6 février 2015 et qui visait (i) d'une part les délégations consenties en matière de BSA et de BSPCE par ladite assemblée et qui sont désormais caduques ainsi que (ii) les autorisations en matière de stock-options et d'actions gratuites toujours en vigueur). S'impute désormais sur le plafond commun aux BSA, SO et AGA prévu par l'Assemblée générale du 10 juin 2016 dans sa vingtième résolution à caractère extraordinaire, à savoir 38 176 euros.

(5) Le prix d'émission des actions sera au moins égal au minimum requis par les dispositions légales ou réglementaires applicables au jour de la décision du Conseil, à savoir à ce jour par les articles L. 225-136 et R. 225-119 du Code de commerce. (moyenne pondérée des trois dernières séances de Bourse avec une décote maximum de 5%) le Conseil d'Administration dispose néanmoins d'une autorisation (13^{ème} résolution de l'AG du 10/06/2016) afin de déroger, dans la limite de 10 % du capital social par an, à la règle légale précitée et à fixer le prix d'émission des titres de capital assimilables à émettre selon les modalités suivantes :

Le prix d'émission des titres de capital assimilables à émettre de manière immédiate ou différée ne pourra être inférieur, au choix du Conseil d'administration, 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 15 %.

(6) Au profit des catégories de personnes suivantes : (i) des personnes physiques ou morales (en ce compris des

Nature de la délégation ou de l'autorisation	Date de l'AGE	Date d'expiration	Montant autorisé	Utilisations au cours des exercices précédents	Utilisations au cours de l'exercice 2017	Montant résiduel au 31/12/2017
<p>sociétés), sociétés d'investissement, trusts, fonds d'investissement ou autres véhicules de placement quelle que soit leur forme, de droit français ou étranger, investissant à titre habituel dans le secteur pharmaceutique, biotechnologique, du traitement des maladies cardiovasculaires et métaboliques ou des technologies médicales ; et/ou (ii) des sociétés, institutions ou entités quelle que soit leur forme, françaises ou étrangères, exerçant une part significative de leur activité dans ces domaines ; et/ou (iii) les prestataires de service d'investissement français ou étranger ayant un statut équivalent susceptibles de garantir la réalisation d'une augmentation de capital destinée à être placée auprès des personnes visées au (i) et (ii) ci-dessus et, dans ce cadre, de souscrire aux titres émis.</p> <p>Le prix d'émission des actions ordinaires pouvant être émises dans le cadre de la présente délégation de compétence sera fixé par le conseil d'administration, en fonction d'une méthode multicritères, s'appuyant notamment sur les Multiples et Comparables boursiers, étant précisé que :</p> <p>(i) le prix de souscription des actions ne pourra être inférieur à 85 % de la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission, et que</p> <p>(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 85 % de la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission</p> <p>(7) S'impute sur le plafond commun aux BSA, SO et AGA prévu par l'Assemblée générale du 10 juin 2016 dans sa vingtième résolution à caractère extraordinaire, à savoir 38 176 euros.</p> <p>Le prix de souscription et/ou d'acquisition des actions auxquelles donneront droit les bons sera au moins égal, après prise en compte du prix d'émission des bons, à la moyenne des cours de clôture de l'action CERENIS THERAPEUTICS HOLDING aux 20 séances de bourse précédant le jour de la décision d'émission des bons</p> <p>(8) Il est précisé que le conseil d'administration du 2 janvier 2018 a décidé de l'émission de 40 000 BSA, susceptible de générer une augmentation de capital d'un montant nominal maximum de 2 000 euros, soit un plafond résiduel à ce jour de 13 000 euros.</p> <p>(9) Le prix de souscription ou d'achat ne peut être inférieur à 80% de la moyenne des 20 dernières séances de Bourse</p>						

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

Le tableau ci-dessous, retrace l'évolution du capital social jusqu'au 2 février 2018.

Date	Nature des opérations	Capital en €	Prime d'émission en €	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale en €	Capital social en €	Prix d'émission en €
20 mars 2012	Augmentation de capital (exercice d'options)	454,40	0,00	9 088	13 159 763	0,05	657 988,15	4,22
20 mars 2012	Augmentation de capital (exercice d'options)	50,00	0,00	1 000	13 160 763	0,05	658 038,15	7,66
20 mars 2012	Augmentation de capital (exercice de BCE)	51,25	0,00	1 025	13 161 788	0,05	658 089,40	7,66
16 janvier 2015	Augmentation de capital (exercice de BCE)	20 988,70	NA	419 774	13 581 562	0,05	679 078,10	0,05
25 mars 2015	Augmentation de capital (IPO)	210 365,80	53 222 547,40	4 207 316	17 788 878	0,05	889 443,90	12,7
Décembre 2015	Augmentation de capital (exercice de BCE)	300,00	0,00	6 000	17 794 878	0,05	889 743,90	9,31
	Capital social au 31 décembre 2015				17 794 878	0,05	889 743,90	
Janvier 2016	Augmentation de capital (exercice de BCE)	575,00	106 490,00	11 500	17 806 378	0,05	890 318,90	9,31
1er mars 2016	Augmentation de capital (exercice de BCE)	500,00	54 000,00	10 000	17 816 378	0,05	890 818,90	5,45
1er mars 2016	Augmentation de capital (exercice de BCE)	931,75	172 560,10	18 635	17 835 013	0,05	891 750,65	9,31
1er mars 2016	Augmentation de capital (exercice de SO)	500,00	41 700,00	10 000	17 845 013	0,05	892 250,65	4,22
4 mars 2016	Augmentation de capital (exercice de BCE)	500,00	92 600,00	10 000	17 855 013	0,05	892 750,65	9,31
9 mars 2016	Augmentation de capital (exercice de BCE)	500,00	92 600,00	10 000	17 865 013	0,05	893 250,65	9,31
15 avril 2016	Augmentation de capital (exercice de BCE)	1 662,50	179 550,00	33 250	17 898 263	0,05	894 913,15	5,45
3 décembre 2016	Attribution Actions Gratuites	18 250,00	0,00	365 000	18 263 263	0,05	913 163,15	0,05
	Capital social au 31 décembre 2016				18 263 263	0,05	913 163,15	
21 janvier 2017	Attribution Actions Gratuites	2 000,00	0,00	40 000	18 303 263	0,05	915 163,15	0,05
9 juin 2017	Attribution Actions Gratuites	250,00	0,00	5 000	18 308 263	0,05	915 413,15	0,05
	Capital social au 31 décembre 2017				18 308 263	0,05	915 413,15	

21.1.7.2. Répartition du capital au cours des trois derniers exercices

Actionnaires	31/12/2015 *		31/12/2016 *		31/12/2017 *	
	Nb actions et	% Capital et	Nb actions et	% Capital et	Nb actions et	% Capital et
	Droits de vote	Droits de vote	Droits de vote	Droits de vote	Droits de vote	Droits de vote
Total top management	1 029 646	5,79%	1 344 646	7,36%	1 369 982	7,48%
Jean-Louis Dasseux	1 011 919	5,69%	1 211 919	6,64%	1 230 602	6,72%
Cyrille Tupin	17 727	0,10%	132 727	0,73%	139 380	0,76%
Total actionnaires financiers	10 809 169	60,74%	9 264 284	50,73%	6 627 179	36,20%
Sofinnova (FR)	2 844 083	15,98%	2 683 602	14,69%	1 535 605	8,39%
HealthCap (Suède, Suisse)	2 801 424	15,74%	1 422 983	7,79%	1 422 983	7,77%
Alta Partners (US)	1 550 445	8,71%	1 458 079	7,98%	824 701	4,50%
BPI Participations (FR)	1 426 534	8,02%	1 426 534	7,81%	1 630 451	8,91%
TVM Life Science Ventures	1 290 308	7,25%	1 213 439	6,64%	1 213 439	6,63%
JP Morgan Asset Management	896 375	4,80%	1 059 647	5,80%	0	0,00%
Public	5 937 400	33,37%	7 630 412	41,78%	10 244 073	55,95%
Actions autodétenues	18 663	0,10%	23 921	0,13%	67 029	0,37%
TOTAL	17 794 878	100,00%	18 263 263	100,00%	18 308 263	100,00%

* Sur la base des informations portées à la connaissance de la Société notamment pour les actionnaires au porteur via les déclarations de franchissement de seuils (légaux et statutaires) et les engagements de lock-up post IPO au 31 décembre 2015 pour les investisseurs. Ces engagements ont été levés à l'issue du communiqué de presse annonçant les résultats négatifs de CARAT.

Le pourcentage de droits de vote indiqué dans le tableau ci-dessus est calculé sur la base des droits de vote théoriques, étant précisé que l'écart entre les droits de vote théoriques et réels est très faible.

Il est précisé que la Société a procédé en 2015 à une offre au public dans le cadre de son introduction en Bourse. Les actions de la Société sont admises aux négociations sur Euronext Paris depuis le 30 mars 2015.

A la date de l'établissement du présent document, la société est admise aux négociations sur Euronext Paris compartiment C.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre actionnaire ne détenant, seul ou de concert, directement ou indirectement, plus de 5 % du capital ou des droits de vote.

La participation des salariés au capital social au 31 décembre 2017 au sens des dispositions de l'article L. 225-102 du Code de commerce (compte tenu des actions détenues dans le cadre d'un PEE ou FCPE, ainsi que les actions nominatives attribuées aux salariés au titre de l'art. L. 225-197-1 du Code de commerce et définitivement acquises) s'élève à : 155 842, représentant 0,85 % du capital.

Il est précisé qu'il n'y a pas eu de mouvement significatif dans la répartition du capital au cours des trois dernières années.

Les franchissements de seuils légaux déclarés au cours des exercices 2017, 2016 et 2015 sont mentionnés ci-après.

21.1.7.3. Franchissements de seuils légaux déclarés au cours de l'exercice 2017

Avis AMF 217C0634

10 mars 2017

Par courrier reçu le 9 mars 2017, la société par actions simplifiée Sofinnova Partners (16-18 rue du 4 septembre, 75002 Paris), agissant pour le compte du FCPR Sofinnova Capital V dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi en baisse, le 6 mars 2017, les seuils de 10 % du capital et des droits de vote de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING et détenir, pour le compte dudit fonds, 1 535 605 actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING représentant autant de droits de vote, soit 8,39 % du capital et des droits de vote de cette société¹. Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING sur le marché.

Avis AMF 217C0627

9 mars 2017

Par courrier reçu le 6 mars 2017, complété notamment par un courrier reçu le 9 mars 2017, la société Alta California Management Partners IV, LLC (ACMP IV, LLC) (One Embarcadero Center, Suite 3700, San Francisco, Etats-Unis), agissant pour le compte du fonds ACP IV, L.P. dont elle assure la gestion¹, a déclaré avoir franchi en baisse, le 2 mars 2017, les seuils de 5 % du capital et des droits de vote de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING et détenir, pour le compte dudit fonds, 824 701 actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING représentant autant de droits de vote, soit 4,51 % du capital et des droits de vote de cette société². Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING sur le marché.

Avis AMF 217C0604

7 mars 2017

Par courrier reçu le 7 mars 2017, la société JP Morgan Asset Management (UK) Limited¹ (60 Victoria Embankment, Londres, EC4Y 0JP, Royaume-Uni), agissant pour le compte de clients sous mandat, a déclaré avoir franchi en baisse, le 2 mars 2017, les seuils de 5 % du capital et des droits de vote de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING, et ne plus détenir, pour le compte desdits clients, aucune action de cette société. Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING sur le marché.

21.1.7.4. Franchissements de seuils légaux déclarés au cours des exercices 2016 et 2015

AVIS AMF 216C2890

22 décembre 2016

Par courrier reçu le 22 décembre 2016, la société JP Morgan Asset Management (UK) Limited (60 Victoria Embankment, Londres, EC4Y 0JP, Royaume-Uni), (Contrôlée par la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc), agissant pour le compte de clients sous mandat, a déclaré avoir franchi en hausse, le 16 décembre 2016, les seuils de 5 % du capital et des droits de vote de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING, et détenir, pour le compte desdits clients, 1 059 647 actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING représentant autant de droits de vote, soit **5,92 % du capital et des droits de vote** de cette société.

Ce franchissement de seuils résulte d'une acquisition d'actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING hors marché.

AVIS AMF 216C2848

19 décembre 2016

Par courrier reçu le 19 décembre 2016, la **société HealthCap IV LP** (C/o HealthCap IV GP SA, 18 avenue d'Ouchy, 1006 Lausanne, Suisse) a déclaré avoir franchi individuellement **en baisse**, le 16 décembre 2016, les seuils de **5 % du capital et des droits de vote** de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING et détenir individuellement **780 603 actions** CERENIS THERAPEUTICS HOLDING représentant autant de droits de vote, soit **4,36 % du capital et des droits de vote** de cette société.

Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING sur le marché.

À cette occasion, le **concert** composé des sociétés HealthCap IV KB (LP), HealthCap IV LP (LLP), HealthCap IV Bis LP (LLP) et Ofco Club IV (LLC) **n'a franchi aucun seuil** et détient, au 16 décembre 2016, 1 422 983 actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING représentant autant de droits de vote, soit 7,95 % du capital et des droits de vote de cette société, répartis comme suit :

	Actions et droits de vote	% capital et droits de vote
HealthCap IV LP	780 603	4,36
HealthCap IV Bis LP	564 053	3,15
HealthCap IV KB	56 987	0,32
Ofco Club IV	21 340	0,12
Total concert	1 422 983	7,95

AVIS AMF 216C2814

14 décembre 2016

Par courrier reçu le 14 décembre 2016, le **concert** composé des sociétés HealthCap IV KB (LP), HealthCap IV LP (LLP), HealthCap IV Bis LP (LLP) et Ofco Club IV (LLC) a déclaré avoir franchi **en baisse**, le 9 décembre 2016, les seuils de **10 % du capital et des droits de vote** de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING et détenir 1 714 565 actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING représentant autant de droits de vote, soit 9,58 % du capital et des droits de vote de cette société, répartis comme suit :

	Actions et droits de vote	% capital et droits de vote
HealthCap IV LP	940 563	5,26
HealthCap IV Bis LP	679 637	3,80
HealthCap IV KB	68 650	0,38
Ofco Club IV	25 715	0,14
Total concert	1 714 565	9,58

Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING sur le marché.

AVIS AMF 216C2011

9 septembre 2016

Par courriers reçus le 9 septembre 2016, la **société HealthCap IV Bis LP** (C/o HealthCap IV GP SA, 18 avenue d'Ouchy, 1006 Lausanne, Suisse) a déclaré avoir franchi individuellement **en baisse**, le 6 septembre 2016, les seuils de **5 % du capital et des droits de vote** de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING et détenir individuellement **842 929 actions** CERENIS THERAPEUTICS HOLDING représentant autant de droits de vote, soit **4,71 % du capital et des droits de vote** de cette société.

Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING sur le marché.

À cette occasion, le **concert** composé des société HealthCap IV KB (LP), HealthCap IV LP (LLP), HealthCap IV Bis LP (LLP) et Ofco Club IV (LLC) **n'a franchi aucun seuil** et détient, au 6 septembre 2016, 2 126 501 actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING représentant autant de droits de vote, soit 11,88 % du capital et des droits de vote de cette société, répartis comme suit :

	Actions et droits de vote	% capital et droits de vote
HealthCap IV LP	1 166 551	6,52
HealthCap IV Bis LP	842 929	4,71
HealthCap IV KB	85 127	0,48
Ofco Club IV	31 894	0,18
Total concert	2 126 501	11,88

AVIS AMF 216C2010

9 septembre 2016

Par courrier reçu le 9 septembre 2016, la **société JP Morgan Asset Management (UK) Limited** (60 Victoria Embankment, Londres, EC4Y 0JP, Royaume-Uni), agissant pour le compte de clients sous mandat, a déclaré avoir franchi en **baisse**, le 7 septembre 2016, les seuils de **5 % du capital et des droits de vote** de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING, et détenir, pour le compte desdits clients, **890 979 actions** CERENIS THERAPEUTICS HOLDING représentant autant de droits de vote, soit 4,98 % du capital et des droits de vote de cette société.

AVIS AMF 216C1171

19 mai 2016

Par courrier reçu le 18 mai 2016, complété notamment par un courrier reçu le 19 mai 2016, le **concert** composé des société HealthCap IV KB (LP), HealthCap IV LP (LLP), HealthCap IV Bis LP (LLP) et OFCO Club IV (LLC) a déclaré, **à titre de régularisation**, avoir franchi **en baisse**, le 29 février 2016, les seuils de **15 % du capital et des droits de vote** de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING et détenir, à cette date, 2 674 651 actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING représentant autant de droits de vote, soit 14,99 % du capital et des droits de vote de cette société, répartis comme suit :

	Actions et droits de vote	% capital et droits de vote
HealthCap IV LP (LLP)	1 467 266	8,22
HealthCap IV Bis LP (LLP)	1 060 213	5,94
HealthCap IV KB (LP)	107 053	0,60
Ofco Club IV (LLC)	40 119	0,22
Total concert	2 674 651	14,99

Ce franchissement de seuils résulte d'une augmentation de capital de la société.

Le **concert** a précisé détenir, au 18 mai 2016, 2 674 651 actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING représentant autant de droits de vote, soit 14,94 % du capital et des droits de vote de cette société, répartis comme suit :

	Actions et droits de vote	% capital et droits de vote
HealthCap IV LP	1 467 266	8,20
HealthCap IV Bis LP	1 060 213	5,92
HealthCap IV KB	107 053	0,60
Ofco Club IV	40 119	0,22
Total concert	2 674 651	14,94

AVIS AMF 216C1943

31 août 2016

Par courrier reçu le 31 août 2016, la société par actions simplifiée **Sofinnova Partners** (16-18 rue du 4 septembre, 75002 Paris), agissant pour le compte du FCPR Sofinnova Capital V dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi **en baisse**, le 30 août 2016, **les seuils de 15 % du capital et des droits de vote** de la société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING et détenir, pour le compte dudit fonds, 2 683 602 actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING représentant autant de droits de vote, soit 14,99 % du capital et des droits de vote de cette société.

Ce franchissement de seuils résulte d'une cession d'actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING sur le marché.

AVIS AMF 215C2063

17 décembre 2015

Par courrier reçu le 16 décembre 2015, la société JP Morgan Asset Management (UK) Limited (25 Bank Street, Canary Wharf, Londres, E14 5JP, Royaume-Uni), agissant pour le compte de clients sous mandat, a déclaré avoir franchi en hausse, le 10 décembre 2015, les seuils de 5 % du capital et des droits de vote de la Société CERENIS THERAPEUTICS HOLDING, et détenir, pour le compte desdits clients, 896 375 actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING représentant autant de droits de vote, soit 5,04 % du capital et des droits de vote de cette société.

Ce franchissement de seuils résulte d'une acquisition d'actions CERENIS THERAPEUTICS HOLDING hors marché.

21.1.7.5. Répartition du capital et des droits de vote à la date d'établissement du présent document

A la connaissance de la Société, il n'y a pas eu de variation significative dans la répartition du capital de la Société à la date de dépôt du présent document, par rapport à celle présentée ci-dessus au 31 décembre 2017.

21.2. Acte constitutif et statuts

21.2.1. Objet social (article 4 des statuts)

La Société a pour objet, tant en France qu'à l'étranger :

- la recherche et le développement de tous produits pharmaceutiques en vue de leur production et de leur commercialisation, après obtention, le cas échéant, de l'ensemble des autorisations nécessaires ;
- la participation, par tous moyens, directement ou indirectement, à toutes opérations pouvant se rattacher à son objet par voie de création de société nouvelle, d'apport de souscription ou d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion ou autrement de création, d'acquisition, de location, de prise en location-gérance de tous fonds de commerce ou établissements ;
- et, plus généralement toutes opérations commerciales, industrielles, financières, mobilières, immobilières se rattachant directement ou indirectement à l'objet social.

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, télécopie ou mail, 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.

Il est précisé qu'il sera proposé à la prochaine Assemblée générale de modifier le premier alinéa de l'article 17 des statuts comme suit, le reste de l'article demeurant inchangé :

« 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, dans les conditions prévues par la loi. »

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.

Il est précisé qu'il sera proposé à la prochaine Assemblée générale de modifier le premier alinéa de l'article 19 des statuts comme suit, le reste de l'article demeurant inchangé :

« 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, dans les conditions prévues par la loi. »

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.

Il est précisé qu'il sera proposé à la prochaine Assemblée générale de modifier le premier alinéa de l'article 21 des statuts comme suit, le reste de l'article demeurant inchangé :

« 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, dans les conditions prévues par la loi. »

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. 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.

Il est précisé qu'il sera proposé à la prochaine Assemblée générale de modifier le deuxième alinéa de l'article 22 des statuts comme suit, le reste de l'article demeurant inchangé :

« 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, dans les conditions prévues par la loi. Les Directeurs Généraux délégués disposent, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le Directeur Général. »

Les Directeurs Généraux délégués doivent être âgés de moins de 79 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Directeur Général délégué concerné sera réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'administration au cours de laquelle, le cas échéant, un nouveau Directeur Général délégué sera nommé.

Lorsque le Directeur Général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à nomination du nouveau Directeur Général.

21.2.2.3. Censeurs

L'assemblée générale peut désigner auprès de la Société, dans la limite maximale de deux, un ou plusieurs censeur(s), personne(s) physique(s), actionnaire(s) ou non, âgée(s) de 79 ans au plus au jour de sa (leur) nomination.

Les censeurs sont nommés pour une durée de trois (3) ans. Leur mission prend fin à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Les fonctions des censeurs sont gratuites. Les censeurs peuvent recevoir, en remboursement des frais qu'ils sont amenés à exposer dans l'exercice normal de leurs fonctions, des indemnités fixées par le Conseil d'administration. Si le Conseil délègue aux censeurs ou à l'un d'eux une mission particulière, il peut leur (lui) allouer, outre un budget pour sa réalisation, une indemnité en rapport avec l'importance de la mission confiée.

Les censeurs sont convoqués à toutes les séances du Conseil d'administration et à toutes les assemblées d'actionnaires et prennent part aux délibérations avec voix consultative. Les censeurs exercent, auprès de la Société, une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Ils ne peuvent toutefois, en aucun cas, s'immiscer dans la gestion de la Société, ni généralement se substituer aux organes légaux de celle-ci.

Ils sont tenus aux mêmes obligations de confidentialité et de discrétion que les membres du Conseil d'administration.

21.2.2.4. Comités

Le Conseil d'administration peut décider la création d'un ou plusieurs comités chargés d'étudier les questions que le Conseil d'administration renvoie à leur examen. Le Conseil d'administration fixe la composition et les attributions des comités qui exercent leurs activités sous sa responsabilité.

21.2.3. Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

21.2.3.1. Formes des titres

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix de l'actionnaire, sous réserve de certaines dispositions légales relatives à la forme des actions détenues par certaines personnes.

Les actions donnent lieu à une inscription en comptes individuels ouverts par la Société ou tout intermédiaire habilité, au nom de chaque actionnaire et tenus dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions légales et réglementaires.

Lorsque le propriétaire des titres n'a pas son domicile sur le territoire français, au sens de l'article 102 du Code civil, tout intermédiaire peut être inscrit pour le compte de ce propriétaire. Cette inscription peut être faite sous la forme d'un compte collectif ou en plusieurs comptes individuels correspondant chacun à un propriétaire.

L'intermédiaire inscrit est tenu, au moment de l'ouverture de son compte auprès soit de la Société émettrice, soit de l'intermédiaire financier habilité teneur de compte, de déclarer sa qualité d'intermédiaire détenant des titres pour le compte d'autrui.

La Société pourra demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, au dépositaire central.

21.2.3.2. Droits de vote

Chaque action donne droit au vote et à la représentation dans les Assemblées Générales dans les conditions légales et statutaires. Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Chaque action de capital ou de jouissance donne droit à une voix.

Le droit de vote appartient à l'usufruitier dans les Assemblées Générales Ordinaires et au nu-propriétaire dans les Assemblées Générales Extraordinaires. Cependant, les actionnaires peuvent convenir de toute autre répartition du droit de vote aux assemblées générales. La convention correspondante est notifiée par lettre recommandée à la Société, qui sera tenue d'appliquer cette convention pour toute assemblée qui se réunirait après l'expiration d'un délai d'un mois suivant l'envoi de cette lettre.

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.

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 :

- 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
- adresser une procuration à la Société sans indication du mandat, dans les conditions prévues par la loi ou les règlements ; ou
- 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 émarginée 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 32 et 33 des statuts.

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.

21.2.5.4. Règles applicables à la modification des statuts de la société

Les modifications statutaires se font dans les conditions prévues par la loi.

21.2.6. Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositif permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

21.2.7. Franchissements de seuils statutaires

Sans préjudice des obligations d'information en cas de franchissement des seuils légaux prévus par les articles L.233-7 et suivants du Code de commerce, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, venant à posséder directement ou indirectement, un nombre d'actions représentant une fraction au moins égale à 2,5 % du capital de la Société ou des droits de vote, est tenue d'informer la Société, par lettre recommandée avec avis de réception, du nombre total des actions ou des droits de vote qu'elle détient dans un délai de 4 jours de Bourse à compter de la date d'acquisition.

Cette déclaration doit être faite, dans les mêmes conditions, chaque fois qu'un seuil entier de 2,5 % est franchi à la hausse jusqu'à 50 % inclus du nombre total des actions de la Société ou des droits de vote.

La déclaration mentionnée ci-dessus doit également être faite lorsque la participation au capital devient inférieure aux seuils prévus visés ci-dessus.

En cas de non-respect de cette obligation d'information, les actions excédant la fraction de 2,5 % qui auraient dû être déclarées sont privées du droit de vote, à la demande, consignée dans le procès-verbal de l'Assemblée Générale, d'un ou plusieurs actionnaires détenant une fraction du capital de la Société ou des droits de vote au moins égale à la fraction précitée de 2,5 % dudit capital ou des droits de vote, pour toute Assemblée d'actionnaires qui se tiendrait jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la notification.

21.2.8. Conditions particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant la modification de son capital et qui seraient plus strictes que les dispositions prévues par la loi.

22. CONTRATS IMPORTANTS

A l'exception des contrats décrits ci-dessous, la Société n'a conclu que des contrats relatifs au cours normal de ses affaires.

22.1. Catalent Pharma Solutions, LLC – Accord de développement et de fabrication GPEX en date du 20 octobre 2008

Le 20 octobre 2008, la Société a conclu un accord de développement et de fabrication avec Catalent Pharma Solutions, LLC (Catalent).

Cet accord a été intégralement exécuté à ce jour.

Catalent détenait certaines technologies de développement de lignées cellulaires et d'expression génique pour l'expression de protéines (Technologie GPEX). Par cet accord, Catalent, grâce à sa technologie GPEX, devait concevoir une lignée cellulaire (« Lignée Cellulaire ») exprimant l'apolipoprotéine A-I (apoA-I). Aux termes de l'accord, Catalent était tenue de réaliser des services pour la Société en vertu de Cahiers des charges (SOWs). Chaque Cahier des charges décrivait les services devant être fournis ou les produits devant être fabriqués par Catalent, les produits devant être fournis par chaque partie ainsi que les coûts afférents à ces services et fabrications. Tous les lots de produits fabriqués par Catalent étaient considérés comme des lots de développement jusqu'à ce que les méthodes de fabrication, d'essai et de stockage aient été validées ou déclarées adéquates.

Chaque partie conservait tous les droits de propriété intellectuelle et les informations confidentielles qu'elle fournit aux termes de cet accord. La Société détient tous les droits de propriété intellectuelle portant sur ses inventions (Améliorations du Client), sous réserve de l'octroi par la Société à Catalent d'une licence non-exclusive, gratuite, mondiale et perpétuelle portant sur les Améliorations du Client pour tous les usages, à l'exception de ceux portant sur les produits de Cerenis. Catalent détient la propriété de toutes les inventions objet de la propriété intellectuelle de Catalent (Améliorations de Catalent), autres que les Améliorations du Client portant directement sur les produits. Catalent accorde à la Société une licence non-exclusive, exempte de redevances, mondiale et perpétuelle portant sur les Améliorations de Catalent pour les usages se rapportant aux produits de Cerenis.

Pendant toute la durée de l'accord, et au cours d'une période de dix-huit (18) mois suivant son expiration ou résiliation par la Société, Catalent accorde à la Société une licence de recherche, moyennant le versement d'une redevance annuelle, portant sur une banque de recherche de cellules souches en lien avec la production d'une lignée cellulaire destinée uniquement à des usages non-cGMP par la Société et ses sociétés affiliées. Catalent accorde à la Société une licence non-exclusive, mondiale, exempte de redevance, portant sur toutes les inventions de procédés détenues par Catalent, et nécessaires afin que la Société développe, mène des essais cliniques, formule, fabrique, teste, puis sollicite l'approbation de l'autorité réglementaire pour la vente de tout produit médical incorporant un produit d'expression. L'accord requiert de Catalent que celle-ci vende les Lignée Cellulaire GPEX (telles que définies au 22.2 ci-dessous) à la Société, dans le cadre de l'accord de lignée cellulaire visé au 22.2 ci-dessous, pendant sa durée et une (1) année après son expiration ou sa résiliation.

La durée de l'accord était initialement de trois (3) ans, reconductibles automatiquement pour des périodes successives d'un (1) an, à moins qu'une partie ne notifie à l'autre, par écrit, son intention de résilier l'accord, et ce dans un délai de quatre-vingt-dix (90) jours avant la fin de la période en cours. Chacune des parties peut mettre un terme à cet accord en cas de manquement important à

une obligation de l'accord, auquel il n'aurait pas été remédié, dès lors qu'après l'avoir mise en demeure d'y remédier, la partie concernée serait restée défaillante.

A ce jour, toutes les activités prévues par cet accord ont été réalisées. Catalent a produit une nouvelle souche de cellules CHO exprimant apoA-I, qui remplit les exigences fixées par Cerenis en termes de stabilité, de quantité d'expression d'apoA-I et de sécrétion.

22.2. Catalent Pharma Solutions, LLC – Accord de vente de lignée cellulaire dérivées GPEX en date du 24 mars 2010

Le 24 mars 2010, la Société a conclu un accord de vente de lignée cellulaire avec Catalent pour la vente d'une lignée cellulaire GPEX (« Lignée Cellulaire GPEX ») en lien avec l'accord de développement et de fabrication conclu avec Catalent. Catalent a vendu la Lignée Cellulaire GPEX à la Société moyennant redevance, en prévoyant un usage de la Lignée Cellulaire GPEX uniquement pour le développement, la fabrication, la conduite d'essais et la sollicitation des autorisations réglementaires pour la mise sur le marché et l'exploitation commerciale d'un produit contenant un peptide, un polypeptide ou une protéine codée par un gène spécifique, et exprimée dans la Lignée Cellulaire GPEX. Catalent a accompagné la vente à la Société d'un transfert de technologie. La Société n'a pas le droit, seule, de fabriquer ou d'utiliser la Technologie GPEX ou de modifier, ou encore d'obtenir des segments de la Lignée Cellulaire GPEX pour le développement de produits autres que le produit concerné.

La Lignée Cellulaire GPEX entre dans la fabrication du CER-001, principal produit de la Société.

Aux termes de l'accord, la Société a le droit de vendre ou de transférer ses droits portant sur la Lignée Cellulaire GPEX à tout tiers, à la condition qu'elle notifie Catalent et qu'elle obtienne son accord dans le cas où ledit tiers ne remplirait pas certains critères définis dans l'accord et à la condition que ledit tiers s'engage par écrit à respecter l'ensemble des restrictions et à assumer les obligations de la Société.

Tant que la Société respecte ses obligations et que Catalent atteint un certain seuil de bénéfices annuel à compter du lancement du produit concerné, Catalent est tenue de ne pas fournir la Lignée Cellulaire GPEX à un tiers, de ne pas fabriquer de produit destiné à un usage en lien avec la Technologie GPEX. En outre, elle ne peut autoriser un tiers à utiliser la Technologie GPEX afin de développer, de fabriquer ou de fournir ledit produit.

Aux termes de l'accord, la Société verse à Catalent des paiements d'étape suivant la réalisation de certains objectifs, ainsi que des frais de maintenance annuels et des commissions calculées sur les ventes nettes.

L'accord est en vigueur jusqu'à sa résiliation. La Société a le droit de mettre fin à l'accord, moyennant un préavis préalable écrit de soixante (60) jours. Chacune des parties a le droit de mettre fin à l'accord en cas de manquement important à une obligation de l'accord, auquel il ne serait pas remédié, dès lors qu'après l'avoir mise en demeure d'y remédier, la partie concernée serait restée défaillante. A la suite de la résiliation de l'accord, les droits de la Société sur la lignée cellulaire GPEX prennent fin automatiquement, la propriété étant rétrocédée directement à Catalent ; la Société étant tenue de détruire toute la lignée cellulaire GPEX en sa possession.

22.3. ImaSight Corp. Accord d'achat d'actifs en date du 18 septembre 2009

Le 18 septembre 2009, la Société et ImaSight Corp. (ImaSight) ont conclu un accord de cession d'actifs relatif à la vente par ImaSight de ses droits et intérêts sur le brevet CRD5 détenu par Liponex, ainsi que sur le brevet du Ottawa Heart Instituted Research Corporation (OHIRC) également détenu par Liponex, et tous les documents se rapportant aux droits sur le brevet de Liponex.

L'acquisition des licences sur ces brevets faisait partie de la stratégie de Cerenis, visant à sécuriser un périmètre autour de ses droits de propriété intellectuelle sur les complexes lipoprotéiques et leur utilisation potentielle.

Dans le cadre de cette vente, ImaSight a accepté de concéder une sous-licence exclusive à la Société sur ses droits aux termes de l'accord OHIRC. Cette sous-licence a été attribuée en vertu d'un accord de sous licence séparé (voir ci-dessous).

En contrepartie de la vente d'actifs prévue au terme de cet accord, la Société a versé un paiement initial à ImaSight et versera des redevances sur les ventes nettes futures.

La Société a accepté de garantir ImaSight contre les réclamations des tiers dérivant de l'usage des droits de brevet Liponex, ou résultant de toute violation de garantie, engagement, déclaration ou accord conclu par la Société, ou en cas de négligence ou de faute délibérée de la Société. ImaSight garantit la Société en cas de réclamations par des tiers résultant de la violation de toute garantie, engagement, déclaration, accord conclu par ImaSight, et contre toute limitation de responsabilité, développement, manipulation, ou usage de tout produit par ImaSight, ses filiales ou sous-licenciés, ou encore contre toute négligence ou faute délibérée de la part d'ImaSight. L'obligation d'indemniser à la charge d'ImaSight est limitée au plus important soit de la somme payée par la Société aux termes de l'accord soit du montant de l'assurance souscrite par ImaSight pour couvrir une telle obligation.

22.4. ImaSight Corp. – Accord de sous-licence exclusive en date du 22 février 2010

En lien avec l'accord d'achat d'actifs à la date du 18 septembre 2009 décrit au 22.3 ci-dessus, la Société et ImaSight ont conclu un accord de sous-licence exclusif le 22 février 2010 dans le cadre de l'accord OHIRC.

Aux termes de la sous-licence, ImaSight concède à la Société une sous-licence exclusive et l'autorise à concéder d'autres sous-licences portant sur les brevets et la technologie objet de la licence afin d'exploiter ladite technologie, de manière à (a) fabriquer, faire fabriquer, utiliser, vendre, offrir à la vente et importer des produits ou procédés qui entrent dans le champ d'application des brevets objets de la licence, en incluant tous les produits sous licence et (b) réaliser des améliorations relatives à la technologie et aux brevets sous licence.

Bien que n'entrant pas dans la fabrication des produits de la Société, la conclusion des licences sur ces droits de brevet faisait partie de la stratégie de Cerenis, visant à sécuriser un périmètre autour de ses droits de propriété intellectuelle sur les complexes lipoprotéiques et leur utilisation potentielle.

La Société verse à ImaSight une redevance sur les ventes nettes dont le montant est plafonné. Au-delà de ce plafond, la licence devient automatiquement une licence irrévocable et exempte de redevance.

La Société a le droit exclusif, et non l'obligation, de déposer maintenir, abandonner, défendre et faire respecter tous les brevets objet de la Licence, à ses frais.

L'accord prend fin lorsqu'il n'y a plus aucune revendication valide pour aucun des Brevets Objet de la Licence. La Société a le droit de mettre fin à l'accord dans son intégralité sous couvert d'une notification préalable de trente (30) jours. Chacune des parties peut mettre un terme à cet accord en cas de manquement important à une obligation de l'accord, auquel il ne serait pas remédié, dès lors qu'après avoir mis en demeure la partie défaillante d'y remédier, cette dernière serait restée défaillante. Après la résiliation de l'accord de licence d'ImaSight avec OHIRC, cet accord de sous-licence est transféré automatiquement à OHIRC selon les conditions prévues au terme dudit accord.

22.5. Nippon Chemiphar Co., Ltd. – Accord de licence en date du 21 juillet 2005

Le 21 juillet 2005, la Société a conclu un accord de licence avec Nippon Chemiphar Co., Ltd. (Chemiphar) par lequel elle a obtenu une licence exclusive sur certains brevets visant des composés chimiques en lien avec le peroxisome, les agonistes récepteurs activés par la prolifération, les antagonistes et ligands.

La conclusion de ces licences faisait partie de la stratégie de Cerenis visant à renforcer ses droits de propriété intellectuelle portant sur les molécules régulant le métabolisme lipidique, dans le cadre notamment de la fabrication du CER-002.

Chemiphar a accordé une licence exclusive, comprenant le droit de concéder des sous-licences, dans l'ensemble des pays du monde, mise à part l'Asie, incluant le droit pour la Société (a) d'analyser, faire analyser, mener des recherches, faire mener des recherches, développer et faire développer les composés chimiques, les composés sélectionnés et les composés du programme, mais aussi (b) mener des recherches ou faire mener des recherches, développer, faire développer, fabriquer ou faire fabriquer, utiliser ou, faire utiliser, importer ou faire importer, commercialiser ou, faire commercialiser, offrir à la vente, vendre et faire vendre des produits. Chemiphar s'engage à ne pas poursuivre en justice la Société, ses sociétés affiliées, ses sous-traitants et sous licenciés pour tout type de violation ou de détournement en rapport avec la licence accordée. Chemiphar n'a pas l'autorisation de vendre les composés sélectionnés et les composés du programme hors de l'Asie pendant la durée de l'accord et au cours des deux (2) années qui suivent.

La Société accorde en retour à Chemiphar une licence limitée et non exclusive relative à la propriété intellectuelle du programme, uniquement à des fins d'activités de fabrication par Chemiphar visant à fournir la Société dans le cadre de cet accord. De plus, la Société accorde à Chemiphar une licence exclusive (même relativement à la Société) et exempte de redevance, portant le droit de concéder des sous-licences relatives à la propriété intellectuelle du programme et ayant pour objet de mener des recherches ou, faire mener des recherches, développer, ou faire développer, fabriquer, ou faire fabriquer, utiliser ou, faire utiliser, importer, ou faire importer, commercialiser, ou faire commercialiser, offrir à la vente, vendre, et faire vendre des produits dans tous les pays d'Asie.

Des étapes de développement pour la Société sont établies dans l'accord. Chemiphar détient l'option de fournir un principe actif pour des usages non cliniques, des études de développement précliniques et de développement cliniques. En cas d'exercice de son option par Chemiphar, Chemiphar est tenue de fournir le principe actif à la Société pour de tels usages. Les parties s'accordent afin de conclure un accord d'approvisionnement sur une période d'un an avant la première vente commerciale anticipée d'un produit.

La Société verse à Chemiphar des paiements d'étape et des redevances sur les ventes nettes (sujettes à des réductions pour les licences de tiers).

L'accord expire pays par pays, et produit par produit, au plus tard de soit (a) l'expiration de la dernière revendication valide dans un pays donné pour un produit donné soit (b) le dixième (10^e) anniversaire de la première vente commerciale d'un produit dans un pays donné. L'accord est résiliable par la Société produit par produit, pays par pays, sur notification adressée à Chemiphar par la Société d'une justification raisonnablement fondée sur le plan scientifique, médical, ou réglementaire, ou pour des raisons de liberté d'opérer, de faisabilité commerciale ou d'autres facteurs commerciaux, et à la condition que la Société notifie et fournisse par écrit la preuve de tels éléments. Chacune des parties peut mettre un terme à cet accord en cas de manquement important à une obligation de l'accord, auquel il ne serait pas remédié, dès lors qu'après avoir mis en demeure la partie en cause d'y remédier, cette dernière serait restée défailtante. En cas de résiliation, les sous-licenciés de la Société ont un droit de substitution dans le cadre de cette licence.

22.6. Nippon Chemiphar Co., Ltd. – Accord sur les clauses majeures en date du 10 octobre 2007 & Accord de rétrocession en date du 7 décembre 2007

Le 10 octobre 2007, la Société et Chemiphar ont conclu un accord établissant les clauses principales de l'accord de rétrocession. Le 7 décembre 2007, la Société et Chemiphar ont conclu un accord de rétrocession par lequel la Société a rétrocédé à Chemiphar ses droits de propriété intellectuelle, sur lesquels une licence avait été attribuée exclusivement à la Société dans le domaine des produits ophtalmiques topiques pour êtres humains, et afin que Chemiphar accorde une licence exclusive, mondiale, à Senju Pharmaceutical Co., Ltd. En contrepartie de l'attribution d'une telle licence, la Société a renoncé aux droits en question, et a obtenu 45 % du revenu reçu par Chemiphar dans le cadre de l'attribution de la licence à Senju.

L'accord est toujours en cours d'exécution à ce jour. Ce dernier s'applique pays par pays et produit par produit jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances liées à la commercialisation du ou des produits. Ces obligations se termineront à la fin de la durée réglementaire des brevets accordés. Se référer au paragraphe 11.2.1, famille 8.

22.7. CordenPharma

La Société a conclu un accord en 2012 avec CordenPharma aux termes duquel CordenPharma a fabriqué de la sphingomyéline synthétique et a développé un procédé de synthèse. Tous les droits de propriété intellectuelle y afférents appartiennent à Cerenis.

L'accord est toujours en cours d'exécution à ce jour. La propriété intellectuelle se terminera à la fin de la durée réglementaire des brevets accordés. Se référer au paragraphe 11.2.1, famille 5.

22.8. Novasep Process SAS - Accord de collaboration en date du 10 juin 2010

Le 10 juin 2010, la Société a conclu un accord de collaboration avec Novasep Process SAS (Novasep). La Société détient tous les droits de propriété intellectuelle sur le produit CER-001. A ce titre, elle a développé un procédé de fabrication de lots de CER-001, dans lesquels des tiers interviennent pour mener la culture cellulaire pour la protéine CER-001, la fabrication de complexes lipidiques et les activités de purification et de formulation pour le compte de la Société. L'accord de collaboration avec Novasep est conclu dans le but de développer un processus de production innovant du produit CER-001 avec une fermentation de l'apoA-I presque continue et un processus de purification redéfinie, afin que le rendement et la productivité du CER-001 soit sensiblement améliorés pour le commercialiser pour certaines indications thérapeutiques spécifiques.

Aux termes de l'accord, la Société fournit à Novasep, gratuitement, le matériel nécessaire à l'exécution du plan de développement agréé, et notamment une lignée cellulaire appropriée pour la production de l'apoA-I entrant dans la composition du produit CER-001. Ce matériel reste la propriété exclusive de Cerenis. En outre, la Société transfère à Novasep, sans coût supplémentaire, le processus initial et les spécifications du procédé de fabrication (protocoles, méthodes, procédures) ainsi qu'une aide raisonnable et nécessaire afin de mener les activités de développement qui lui sont assignées en conformité avec le plan.

Novasep, en conformité avec les quantités et les délais énoncés par le plan de développement, fabrique et fournit à la Société les produits pour le développement clinique, conformément aux spécifications de fabrications et de produits, et répondant aux standards de qualité définis par les parties. La Société, en cas de succès du projet de maladie orpheline s'engage à acheter une

certaine quantité du produit CER-001 auprès de Novasep. Concernant l'indication post-SCA, en cas de succès du projet, la Société accorde à Novasep le droit de refuser de fabriquer le produit. Si Novasep refuse, la Société devra s'acquitter d'une certaine somme en compensation des efforts de Novasep, des licences accordées et de la perte des relations commerciales entre les parties. Néanmoins, à titre d'alternative, la Société pourra acheter une certaine quantité de matériel à Novasep à des prix et conditions qui ne pourraient être moins favorables que ceux proposés aux autres clients. Si la Société trouve des fournisseurs qui veulent fabriquer le produit avec la même qualité pour un prix inférieur à 10 %, elle pourra librement contracter avec eux sans payer d'indemnité à Novasep. Dans cette hypothèse toutefois Novasep aura en priorité le droit de faire une nouvelle proposition de prix.

Chaque partie conserve ses droits de propriété intellectuelle indépendants du projet. Novasep concède à la Société une licence exclusive, mondiale, perpétuelle, exempte de redevance, sur ses droits de propriété intellectuelle nécessaires pour la recherche et développement et la fabrication du produit CER-001, conférant le droit d'accorder des sous-licences mais limité au droit de fabriquer ou faire fabriquer le produit CER-001 ou apoA-I. Tous les droits développés dans le cadre de la collaboration entre les parties seront détenus conjointement par la Société et Novasep. La Société aura la propriété exclusive des droits relatifs au produit CER-001, et notamment le droit exclusif de concéder des sous-licences et Novasep, la propriété exclusive des autres droits. Enfin, la Société garde la propriété exclusive des droits qu'elle développe seule. De plus, tout accord conclu par Novasep avec une tierce partie dans le cadre du projet, doit accorder à Novasep une licence libre d'utilisation, perpétuelle avec le droit de sous-licencier, afin que Novasep puisse accorder à la Société un transfert de technologie sans violer l'accord conclu avec le tiers.

L'accord inclut un engagement pour Novasep de ne pas intenter d'action contre la Société, ses sociétés affiliées, sous-licenciés ou sous-traitants pour toute atteinte aux droits de la Société en rapport avec le développement du produit CER-001. La Société s'engage à ne pas poursuivre Novasep pour contrefaçon de ses droits de propriété intellectuelle, hors ceux relatifs au produit CER-001. Pendant la durée de l'accord, et pour les dix (10) années suivantes, les parties s'engagent à respecter la confidentialité des informations et la protection des secrets d'affaires.

Novasep garantit la Société, ses sociétés affiliées, salariés, dirigeants et mandataires sociaux contre les réclamations des tiers dérivant (a) de toute violation de garantie, engagement, déclaration de Novasep dans le cadre de l'exécution de l'accord ou du plan de développement (b) le défaut de conformité des produits aux exigences techniques et de qualités prévues au contrat, (c) et toute violation des réglementations par la Société dans le cadre de l'exécution de l'accord, et (d) en cas de négligence ou de faute délibérée de Novasep. Cette garantie ne s'applique pas en cas de défaut de la Société à une obligation de nature à engager sa garantie envers Novasep.

La Société a accepté de garantir Novasep, ses sociétés affiliées, salariés, dirigeants et mandataires sociaux contre les réclamations des tiers dérivant de toute violation de garantie, engagement, déclaration ou accord conclu par la Société, ou en cas de négligence ou de faute délibérée de la Société dans le cadre de l'exécution de l'accord ou du plan de développement, et toute violation des réglementations par la Société dans le cadre de l'exécution de l'accord. Cette garantie ne s'applique pas en cas de défaut de Novasep à une obligation de nature à engager sa garantie envers la Société.

L'accord prend fin une fois que la Société a rempli son engagement d'acheter une certaine quantité d'apoA-I auprès de Novasep. En outre, chaque partie a le droit de mettre fin à l'accord dans son intégralité en respectant un préavis de dix (10) jours, par écrit, en cas de manquement important à une obligation, auquel il ne serait pas remédié, dès lors qu'après avoir mis en demeure la partie défaillante d'y remédier, cette dernière serait restée défaillante aux termes d'un délai de soixante (60) jours. Chaque partie peut également mettre fin à l'accord en cas de procédure collective de l'autre partie. La Société peut également mettre fin à l'accord, à sa convenance, aux termes d'un

préavis écrit de quatre-vingt-dix (90) jours et moyennant le paiement d'une certaine somme. Il peut également être mis fin à l'accord sur préavis écrit de quatre-vingt-dix (90) dans le cas où le projet n'est toujours pas réalisé et qu'un des accords de financement est résilié.

22.9. South Australian Health and Medical Research Institute Limited (SAHMRI) - Accord cadre de fourniture de services en date du 29 mai 2013

Le 29 mai 2013, la Société a conclu un accord cadre avec le South Australian Health and Medical Research Institute Limited (SAHMRI) pour la fourniture de services de recherches en soutien à ses projets de développement cliniques. Ces services visent, notamment, l'examen, le dépistage, l'analyse d'images, les données brutes, et l'analyse statistique des données relatives au produit CER-001, ainsi que l'effet sur la charge de l'athérosclérose coronarienne.

La conduite de l'étude de phase II CARAT dans l'indication post-SCA a fait l'objet d'un nouveau contrat conclu en application de cet accord cadre.

L'accord prévoit que les parties mettent en œuvre des mesures de sécurité raisonnables afin que les informations confidentielles échangées ne soient pas divulguées aux tiers. Sur demande de la Société, les résultats des recherches doivent lui être transmis. SAHMRI est tenue d'informer par écrit la Société de toutes les inventions et améliorations révélées par les recherches, et fournir à la Société toutes les informations utiles pour obtenir la délivrance de brevet, aux Etats-Unis et dans tous les pays où la Société souhaite protéger ses intérêts. Les potentiels droits d'auteur issus de ces recherches sont la propriété ab initio de la Société. Les parties se garantissent mutuellement contre toutes actions résultant d'une violation de l'accord qui leur serait imputable.

La Société peut mettre fin à l'accord à tout moment, moyennant un préavis écrit de trente (30) jours et le paiement des travaux de recherches engagés par SAHMRI. Chacune des parties peut mettre fin à l'accord, par écrit, en cas de manquement important à une obligation, auquel il ne serait pas remédié, dès lors qu'après avoir mis en demeure la partie défaillante d'y remédier, cette dernière serait restée défaillante aux termes d'un délai de trente (30) jours.

22.10. ICTA Project Management (ICTA SYSTEMS SAS) - Accord cadre de fourniture de services en date du 8 juin 2015

Le 8 juin 2015, la Société a conclu un accord cadre avec ICTA Project Management S.A.S représentée par ICTA SYSTEMS SAS (ICTA) pour la fourniture de services de recherches en soutien à ses projets de développement cliniques. Ces services visent, notamment, l'examen, le dépistage, l'analyse d'images, les données brutes, et l'analyse statistique des données relatives au produit CER-001.

La conduite de l'étude de phase III TANGO dans l'indication de la déficience en HDL (FPHA) a fait l'objet d'un contrat conclu en application de cet accord cadre.

L'accord prévoit que les parties mettent en œuvre des mesures de sécurité raisonnables afin que les informations confidentielles échangées ne soient pas divulguées aux tiers. Sur demande de la Société, les résultats des recherches doivent lui être transmis. ICTA est tenue d'informer par écrit la Société de toutes les inventions et améliorations révélées par les recherches, et fournir à la Société toutes les informations utiles pour obtenir la délivrance de brevet, aux Etats-Unis et dans tous les pays où la Société souhaite protéger ses intérêts. Les potentiels droits d'auteur d'ICTA issus de ces recherches sont cédés à la Société.

La Société peut mettre fin à l'accord à tout moment, moyennant un préavis écrit d'une durée minimale de trente (30) jours et le paiement des travaux de recherches engagés par ICTA. Chacune

des parties peut mettre fin à l'accord, par écrit, en cas de manquement important à une obligation, auquel il ne serait pas remédié, dès lors qu'après avoir mis en demeure la partie défaillante d'y remédier, cette dernière serait restée défaillante aux termes d'un délai de trente (30) jours.

22.11.LYPRO BIOSCIENCES

Le 19 octobre 2017, la Société a conclu un contrat de rachat d'actifs avec Lypro BioSciences Inc. (« Lypro ») en vertu duquel elle a acquis le produit et la technologie de Lypro pour la délivrance de molécules hydrophobes et les droits de propriété intellectuelle connexes. Ce contrat comprend la licence exclusive pour la technologie de délivrance de médicaments (CH-030) entre Lypro et le Children's Hospital & Research Centre d'Oakland (« CHORI »), du 19 octobre 2006, modifiée le 19 octobre 2017 (la « Licence »).

Conformément aux modalités du contrat de rachat d'actifs, Cerenis a fourni la contrepartie suivante pour ces biens : a) un paiement initial de 0,25 million de \$ au moment de la conclusion du contrat ; b) des paiements supplémentaires pour un montant total de 1,25 million de \$ à effectuer à la réalisation de certains événements réglementaires correspondant à des milestones ; c) un pourcentage des ventes nettes de 0,5 % sur les produits qui sont développés ou qui incorporent les actifs pendant une période de temps spécifiée dans le contrat correspondant à des royalties.

En outre, conformément aux termes du contrat, la licence a été spécifiquement transférée à la Société et prévoit des obligations financières supplémentaires de la part de la Société : (1) paiements d'étapes, (2) redevances sur ventes nettes de produits développés ou couverts par la propriété intellectuelle couverte par la licence (4) le remboursement des coûts de brevets antérieurs supportés par CHORI lors de la première approbation réglementaire d'un produit couvert par la licence et (5) les coûts de brevets futurs associés à la propriété intellectuelle couverte par la licence.

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

Néant.

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

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

Le présent document de référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.cerenis.com) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

L'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF est également disponible sur le site Internet de la Société (www.cerenis.com).

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

La Société détient 100 % des actions de la société Cerenis Therapeutics Inc., située aux Etats-Unis.

26. CALENDRIER DE COMMUNICATION FINANCIERE POUR L'EXERCICE 2017

Le 23 janvier 2018, la Société a communiqué son calendrier prévisionnel de communication financière pour l'année 2018 :

Evénement	Date *
Résultat annuels 2017	1 ^{er} février 2018
Position de trésorerie et point sur l'activité du T1 2018	19 avril 2018
Position de trésorerie et point sur l'activité du T2 2018	26 juillet 2018
Résultats semestriels 2018	11 septembre 2018
Position de trésorerie et point sur l'activité du T3 2018	25 octobre 2018

* calendrier indicatif pouvant faire l'objet de modifications

27. GLOSSAIRE

- **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.
- **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-bêta. Des mutations rares du gène ABCA1 entraînent la disparition des HDL (pathologies : hypoalphalipoprotéïnémie, anaalphalipoprotéïnémie, maladie de Tangier).
- **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.
- **Abraxane®** : Le paclitaxel lié à une nanoparticule d'albumine est un médicament antimitotique utilisé dans le traitement du cancer du sein, le cancer du poumon et le cancer du pancréas. Dans cette chimiothérapie, l'albumine sérique transporte le paclitaxel. Il est parfois appelé nab-paclitaxel (nanoparticle albumin-bound). Il est vendu sous le nom commercial Abraxane®.
- **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.
- **Amphiphile** : Une espèce chimique (que ce soit une molécule ou un ion) est dite amphiphile, **amphiphile**, amphipathique ou bien amphipolaire lorsqu'elle possède à la fois un groupe hydrophile et un groupe hydrophobe.
- **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.
- **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.
- **Antigène** : Est antigène toute substance que le système immunologique d'un individu reconnaît comme étrangère, et qui provoque une réponse par la production d'anticorps ou déclencher une réponse immunitaire cellulaire.
- **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.
- **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.
- **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.

- **Artères iliaques** : ce sont des artères situées près de l'aîne.
- **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.
- **Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une AMM. L'AMM est délivrée par les autorités compétentes européennes (Commission européenne, après avis de l'Agence Européenne du Médicament) ou nationales (ANSM).
- **Autologue** : le terme autologue désigne les constituants de l'organisme tels que cellules, tissus, qui sont propres à un individu.
- **Biomimétisme** : Le biomimétisme est une science consistant à observer les phénomènes mécaniques et biologiques de la nature pour trouver des solutions techniques, applicables à des objets de construction et conception humaine.
- **Carcinome** : cancer développé à partir d'un tissu épithélial (peau, muqueuse).
- **Cargomer®** : Un Cargomer® est un transporteur de principe actif basé sur l'apolipoprotéine A-I autoassociée. Cette technologie fait l'objet d'un brevet déposé par Cerenis.
- **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.
- **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.
- **Cellules dendritiques** : Les cellules dendritiques font partie du système immunitaire. On les trouve dans le sang, les muqueuses et les organes lymphoïdes, à savoir la moelle osseuse et le thymus. Elles permettent de déclencher les réponses immunitaires appropriées à un danger contre l'organisme. Les cellules dendritiques ont des récepteurs qui les amènent à fabriquer l'antigène correspondant à l'agression. Elles activent les lymphocytes T, des globules blancs, et commencent à migrer dans l'organisme, dans les vaisseaux lymphatiques. La cellule dendritique se comporte comme une sentinelle ; elle patrouille dans la circulation sanguine, reconnaît les corps étrangers (antigène tumoraux par exemple), les prend en charge et va les présenter aux lymphocytes dans le ganglion. Les lymphocytes se comportent comme des soldats. Certains d'entre eux (les lymphocytes B) vont fabriquer des anticorps contre ces corps étrangers, d'autres, les lymphocytes T, après leur rencontre avec les cellules dendritiques et les antigènes vont se mobiliser et devenir compétents pour reconnaître l'ennemi, le couple antigène/anticorps présent à la surface de la cellule tumorale. En collaboration avec les macrophages, les lymphocytes détruiront la cellule tumorale.
- **Chimiothérapie** : Un traitement avec des médicaments qui tuent les cellules cancéreuses.

- **Dyslipidémie** : concentration anormalement élevée ou diminuée de lipides dans le sang.
- **EMA** : European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament).
- **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.
- **Essai clinique en mode ouvert** : l'investigateur et la personne sur laquelle l'essai clinique est réalisé connaissent le traitement.
- **Essai clinique randomisé** : on parle d'essai randomisé lorsque les malades sont répartis de façon aléatoire dans différents groupes recevant des traitements différents.
- **Estérification 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.
- **HDL (High Density Lipoproteins)** : lipoprotéines de haute densité.
- **HDL pré-β ou pré-βéta** : Les particules HDL pré-βéta 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-βéta initient le processus de transport retour du cholestérol des cellules vers le foie.
- **Hétérozygote** : Un organisme est hétérozygote pour un gène quand il possède deux formes différentes de ce gène.
- **Homozygote** : Un organisme est homozygote pour un gène quand il possède deux formes identiques de ce gène.
- **Hypocholestérolémiant** : un hypocholestérolémiant est un médicament dont l'action thérapeutique vise à diminuer le cholestérol LDL circulant dans le sang.
- **Hypolipidémiant** : un hypolipidémiant est un médicament dont l'action thérapeutique vise à diminuer les lipides (triglycérides et/ou cholestérol LDL) circulant dans le sang.
- **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.
- **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.
- **Immuno-oncologie : La thérapie immuno-oncologique (IO) est un moyen de traiter le cancer** en activant le système immunitaire, dans l'espoir qu'il attaquera la tumeur. Les termes « immunothérapie » et « thérapie immuno-oncologique » sont parfois utilisés pour désigner la même chose. Tant l'immunothérapie que la thérapie IO activent le système immunitaire. La différence réside dans le fait que les thérapies IO sont spécifiquement conçues pour traiter le cancer, alors que les immunothérapies peuvent être utilisées pour traiter d'autres maladies.

Un site intéressant : http://www.10forio.info/fr/glossaire?view=glossary#letter_i

- **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.
- **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.
- **iRNA (ARN interférent)** : Un ARN interférent est un acide ribonucléique (ARN) simple ou double brin dont l'interférence avec un ARN messager spécifique conduit à sa dégradation et à la diminution de sa traduction en protéine. Dans la mesure où l'ARN joue un rôle crucial dans l'expression des gènes, l'ARN interférent permet de bloquer celle-ci en rendant «silencieux» tel ou tel gène. Ce phénomène a été découvert dans les années 1990, valant à Andrew Z. Fire et Craig C. Mello le prix Nobel de physiologie et de médecine en 2006.
- **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.
- **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
- **LDL (Low Density Lipoproteins)** : lipoprotéines de basse densité.
- **Lipoprotéines** : les lipoprotéines sont de grands complexes de protéines et de lipides, hydrosolubles qui transportent massivement les lipides dans l'organisme.
- **Lymphhe** : La lymphhe est un liquide biologique blanchâtre, transporté par le système lymphatique. Sa composition est analogue à celle du plasma sanguin, dont elle n'est qu'un filtrat : elle contient des globules blancs, notamment des lymphocytes ; dépourvue de globules rouges, elle baigne les organes ; elle est plus pauvre en nutriments que le sang, plus riche en déchets.
- **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.
- **miRNA** : Les micro-ARN (ou miARN) sont de courts acides ribonucléiques (ARN) simple-brin propres aux cellules eucaryotes. Ils possèdent en moyenne 22 nucléotides (en général de 21 à 24), soit beaucoup moins que les autres ARN. Les miARN sont des régulateurs traductionnels capables d'extinction de l'expression d'un gène.
- **Monomère/Multimère** : une protéine (un monomère) peut s'autoassocier pour former un multimère.

- **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.
- **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.
- **Oligonucléotides Antisens (ASOs)** : La thérapie antisens est une forme de traitement contre les maladies génétiques et les infections. Quand un gène particulier est connu comme responsable d'une maladie particulière, il est possible de synthétiser un brin d'acide nucléique (ADN, ASO, ARN, ou un analogue chimique) complémentaire, destiné à se fixer à l'ARN messager (ARNm) du gène lors de son expression. Cela a pour conséquence d'inactiver le gène ou de modifier la protéine correspondante. En effet, l'ARNm doit être sous forme simple brin pour pouvoir être traduit.
- **Paclitaxel** : Le paclitaxel appartient au groupe de médicaments qui combattent le cancer et que l'on appelle des antinéoplasiques. Le paclitaxel agit en ralentissant ou en bloquant la croissance des cellules cancéreuses dans votre corps. Le paclitaxel s'emploie seul ou en association avec d'autres médicaments contre les cancers de l'ovaire, du sein ou du poumon.
- **PAV (Percentage of Atheroma Volume)** : pourcentage du volume d'athérome.
- **Pharmacocinétique** : une étude pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'une substance active après son administration dans l'organisme.
- **Phospholipide** : c'est un lipide contenant un groupe acide phosphorique.
- **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.
- **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.
- **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.
- **Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)** : Décrit un groupe de protéines dans une cellule qui travaillent ensemble pour aider à contrôler comment certains gènes sont exprimés et l'utilisation de lipides (graisses) et de glucose (sucre) dans le corps.
- **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.
- **PCSK9** : La proprotéine convertase subtilisine/kexine 9 (PCSK9) est une enzyme. La PCSK9 inactive les récepteurs des LDL présents à la surface des cellules du foie. Ces récepteurs sont

nécessaires au transport du cholestérol LDL dans le foie pour être métabolisé. Sans ces récepteurs, il y a davantage de cholestérol LDL (« mauvais » cholestérol) qui reste dans le sang. Ainsi, l'inhibition de la PCSK9 entraîne une diminution du cholestérol LDL dans le sang.

- **Anticorps anti PCSK9** (comme Repatha® et Praluent®) : les inhibiteurs de PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine 9), sont une nouvelle classe de médicaments injectables qui ont démontré leur capacité à réduire le taux de cholestérol LDL, jusqu'à 60 % lorsqu'ils sont associés à une statine. Les inhibiteurs de PCSK9 sont des anticorps monoclonaux, un type de médicament biologique. Ils se lient à la PCSK9 et l'inactivent.
- **siRNA (« silencing RNA »)** : siRNA est un ARN interférent
- **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.
- **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.
- **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.
- **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.
- **Taux de morbidité** : pourcentage des individus malades dans une population, dans un temps donné, d'une maladie particulière ou de l'ensemble des maladies.
- **TAV (Total Atheroma Volume)** : mesure du volume total de l'athérome de la paroi vasculaire.
- **Thrombose** : formation d'un caillot ou thrombus au niveau d'un vaisseau sanguin ou d'une cavité
- **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.
- **Tumeur** : Masse anormale de tissu qui se développe lorsque les cellules se divisent plus que ce qu'elles ne devraient ou ne meurent pas quand elles le devraient. Les tumeurs peuvent être bénignes (non cancéreuses), ou malignes (cancéreuses).
- **VLDL (Very Low Density Lipoproteins)** : lipoprotéines de très basse densité.

28. TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT DE GESTION ET DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL

Rubriques	Informations pour	Paragraphes
Déclaration des personnes physiques qui assument la responsabilité du RFA	RFA	1.2
Comptes sociaux	RFA	20.4
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux	RFA	20.5
4. Comptes consolidés	RFA	20.2
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	RFA	20.3
Rapport de gestion :		
Informations relatives à l'activité de la société et du groupe		
Situation de la société et du groupe durant l'exercice écoulé, évolution prévisible et événements importants survenus depuis la clôture L.232-1 II + V ; L. 233-26 Code de commerce		3, 5, 9, 10, 12 et 20
Activité et résultats de la société et du groupe par branche d'activité L.233-6 Code de commerce		20.2
Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière (notamment de la situation d'endettement) de la société et du groupe L.225-100-1 Code de commerce	RFA	3, 9 et 20
Indicateurs clefs de performance de nature financière de la société et du groupe L.225-100-1 Code de commerce	RFA	3
Principaux risques et incertitudes de la société et du groupe L.225-100-1 Code de commerce	RFA	4
Procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière de la société et du groupe L.225-100-1 Code de commerce	RFA	20.1
Risques financiers liés aux effets du changement climatique et présentation des mesures prises pour les réduire (stratégie bas carbone) de la société et du groupe L.225-100-1 Code de commerce	RFA	4.6
Informations juridiques, financières et fiscales de la société		
Répartition et évolution de l'actionnariat L.233-13 Code de commerce		21.1.7
Nom des sociétés contrôlées et la part du capital de la société qu'elles détiennent L.233-13 Code de commerce		Sans Objet
Prises de participation significatives de l'exercice dans des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français L.233-6 Code de commerce		Sans Objet
Participations croisées R.233-19 Code de commerce		Sans Objet

Etat de la participation des salariés au capital social L225-102 Code de commerce		21.1.7.2
Acquisition et cession par la société de ses propres actions (rachat d'actions) L.225-211 Code de commerce	RFA	21.1.3.2
Ajustements des titres donnant accès au capital en cas d'opérations financières R.228-91 Code de commerce		Sans Objet
Ajustements des titres donnant accès au capital et les stock-options en cas de rachats d'actions R.228-90 et R. 225-138 Code de commerce		Sans Objet
Dividendes mis en distribution au titre des trois exercices précédents 243 bis CGI		20.7
Dépenses et charges non déductibles fiscalement 223 quater CGI		Sans objet
Injonctions ou sanctions pécuniaires pour des pratiques anti-concurrentielles L464-2 I al 5 Code de commerce		Sans Objet
Délais de paiement et décomposition du solde des dettes fournisseurs et clients L.441-6-1 ; D.441-4 ; A 441-2 Code de commerce		9.2.2.
Montant des prêts interentreprises L511-6 3 bis Comofi		Sans Objet
Informations relatives à l'exploitation d'une installation SEVESO (art. L. 515-8 C. de l'environnement) L225-102-2 Code de commerce		Sans Objet
Informations portant sur les mandataires sociaux		
Etat récapitulatif des opérations sur titres des personnes exerçant des responsabilités dirigeantes et des personnes étroitement liées. L621-18-2 Comofi ; 223-26 RG AMF		14.1.6
Informations RSE		
Prise en compte les conséquences sociales et environnementales de l'activité, incluant les conséquences sur le changement climatique et de l'usage des biens et services produits, ainsi que des engagements sociétaux en faveur du développement durable, de l'économie circulaire, de la lutte contre le gaspillage alimentaire et en faveur de la lutte contre les discriminations et de la promotion des diversités. L225-102-1 ; R225-105 ; R225-105-1 Code de commerce		8.2 + 17
Documents joints au rapport de gestion		
Rapport sur les paiements aux gouvernements L225-102-3 Code de commerce		Sans Objet
Tableau des résultats de la société au cours de chacun des cinq derniers exercices R. 225-102 Code de commerce		20.10
Rapport sur le gouvernement d'entreprise L. 225-37-2 à L.225-37-5 Code de commerce		Cf table de concordance ci-dessous
* <i>RFA : Rapport financier annuel.</i>		

29. TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Rubriques	Paragraphes
Informations relatives aux rémunérations	
Principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature, attribuables aux mandataires sociaux en raison du mandat (say on pay ex ante) L.225-37-2 ; L.225-82-2 Code de commerce	15.5
Rémunération totale et avantages de toute nature versés durant l'exercice à chaque mandataire social par la société, les sociétés contrôlées ou la société qui la contrôle. L.225-37-3 (X) Code de commerce	15.1
Engagements liés à la prise, à la cessation ou au changement des fonctions L.225-37-3 (X) et D.225-104-1 Code de commerce	15.3
Choix du conseil relatif aux modalités de conservation par les mandataires des actions attribuées gratuitement et/ou des actions issues d'exercice de stock-options L.225-197-1 ; L.225-185 Code de commerce	15.1
Informations relatives à la composition, au fonctionnement et aux pouvoirs du conseil	
Liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chaque mandataire social durant l'exercice L.225-37-4 1° (X) Code de commerce	14.1.2
Conventions conclues entre un mandataire social ou un actionnaire détenant plus de 10 % des droits de vote et une filiale (hors conventions courantes) L.225-37-4 2° (X) Code de commerce	16.2.8
Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale des actionnaires en matière d'augmentations de capital L.225-37-4 3° (X) Code de commerce	21.1.5
Choix fait de l'une des deux modalités d'exercice de la direction générale à l'occasion du premier rapport ou en cas de modification L.225-37-4 4° (X) Code de commerce	16.1.1
Composition, conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil L.225-37-4 5° (X) Code de commerce	14.1.1 + 16.2
Application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein du conseil L.225-37-4 6° (X) Code de commerce	14.1.1
Limitations des pouvoirs de la direction générale L.225-37-4 7° (X) Code de commerce	16.1.2
Référence à un code de gouvernement d'entreprise ou, à défaut, justification et indication des règles retenues en complément des exigences légales L.225-37-4 8° (X) Code de commerce	16.6
Modalités particulières de participation des actionnaires à l'assemblée générale ou dispositions des statuts prévoyant ces modalités. L.225-37-4 9° (X) Code de commerce	21.2.5.1.3
Informations relatives aux éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	
Structure du capital de la société L.225-37-5 (X) Code de commerce	21.1.7.2
Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou clauses des conventions portées à la connaissance de la société en application de l'article L. 233-11 L.225-37-5 (X) Code de commerce	(Néant sous réserve de privation de droits de vote pour

Rubriques	Paragraphes
	non déclaration d'un seuil statutaire) 21.2.7
Participations directes ou indirectes dans le capital de la société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 L.225-37-5 (X) Code de commerce	21.1.7.2
Liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et description de ceux-ci L.225-37-5 (X) Code de commerce	21.2.5.1.5 (droit de vote double)
Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier L.225-37-5 (X) Code de commerce	Néant
Accords entre actionnaires dont la société a connaissance pouvant entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote L.225-37-5 (X) Code de commerce	Néant
Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts de la société L.225-37-5 (X) Code de commerce	21.2.2.1.1 21.2.5.4
Pouvoirs du conseil d'administration en particulier en ce qui concerne l'émission ou le rachat d'actions L.225-37-5 (X) Code de commerce	21.1.5 (tableau des délégations) 21.1.3.1 (PRA)
Accords conclus par la société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la société (sauf si cette divulgation, hors les cas d'obligation légale de divulgation, porterait gravement atteinte à ses intérêts) L.225-37-5 (X) Code de commerce	Néant
Accords prévoyant des indemnités pour les membres du conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique d'achat ou d'échange L.225-37-5 (X) Code de commerce	15.3 (PDG) Sans objet (salariés)