



Theranexus

THERANEXUS

Société anonyme au capital de 779.785,75 €

Siège social : 60 avenue Rockefeller, Pépinière Laennec, 69008 Lyon

RCS Lyon 791 889 777

DOCUMENT DE REFERENCE



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 30/04/2019 sous le numéro R.19-019. 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 de l'article L. 621-8-1-I du code monétaire et financier, a été effectué après que l'AMF a vérifié que le document est complet et compréhensible, et que les informations qu'il contient sont cohérentes. Il n'implique pas l'authentification par l'AMF des éléments comptables et financiers présentés.

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

REMARQUES GENERALES

Dans le présent Document de référence, les termes la « Société » ou « THERANEXUS » désignent la société THERANEXUS dont le siège social est sis 60 avenue Rockefeller, Pépinière Laennec, 69008 Lyon, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 791 889 777.

Le présent Document de référence décrit la Société telle qu'elle existe à la date d'enregistrement de ce Document de référence.

Informations prospectives

Le présent Document de référence contient des indications sur les perspectives et la stratégie de développement de THERANEXUS. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel ou de termes à caractère prospectif tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir », ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou expression similaire. Ces informations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront. Ces informations sont fondées sur des données, des hypothèses et des estimations considérées comme raisonnables par la Société. Elles sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, concurrentiel et réglementaire. Ces informations sont mentionnées dans différents paragraphes du présent Document de référence et contiennent des données relatives aux intentions, aux estimations et aux objectifs de THERANEXUS concernant, notamment, le marché, la stratégie, le déploiement commercial, la croissance, les résultats, la situation financière et la trésorerie de THERANEXUS. Les informations prospectives mentionnées dans le présent Document de référence sont données uniquement à la date du présent Document de référence. Sauf obligation législative ou réglementaire qui s'appliquerait, la Société ne prend aucun engagement de publier des mises à jour des informations prospectives contenues dans le présent Document de référence afin de refléter tout changement affectant ses objectifs ou les événements, conditions ou circonstances sur lesquels sont fondées les informations prospectives contenues dans le présent Document de référence. THERANEXUS opère dans un environnement caractérisé par une concurrence forte, il peut donc ne pas être en mesure d'anticiper tous les risques, incertitudes ou autres facteurs susceptibles d'affecter son activité, leurs impacts potentiels sur son activité ou encore dans quelle mesure la matérialisation d'un risque ou d'une combinaison de risques pourrait avoir des résultats significativement différents de ceux mentionnés dans toute information prospective, étant rappelé qu'aucune de ces informations prospectives ne constitue une garantie de résultat.

Informations sur le marché et la concurrence

Le présent Document de référence contient, notamment au chapitre 6 « Description des activités », des informations relatives à l'activité menée par THERANEXUS et à sa position concurrentielle. Certaines informations contenues dans le présent Document de référence sont des informations publiquement disponibles

que la Société considère comme fiables mais qui n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant. La Société ne peut garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les segments d'activités obtiendrait les mêmes résultats. L'activité de THERANEXUS pourrait évoluer de manière différente de celle décrite dans le présent Document de référence. THERANEXUS ne prend aucun engagement de publier des mises à jour de ces informations, excepté dans le cadre de toute obligation législative ou réglementaire qui lui serait applicable.

Facteurs de risques

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risque décrits au chapitre 4 « *Facteurs de risques* » du présent Document de référence avant de prendre toute décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet défavorable sur les activités, les résultats, la situation financière ou les perspectives de THERANEXUS. En outre, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société à la date du présent Document de référence, pourraient également avoir un effet défavorable.

Glossaire

Un glossaire définissant certains termes techniques utilisés dans le présent Document de référence figure au chapitre 26 du présent Document de référence.

Arrondis

Certaines données chiffrées (y compris les données exprimées en milliers ou en millions) et pourcentages présentés dans le présent Document de référence ont fait l'objet d'arrondis. Le cas échéant, les totaux présentés dans le présent Document de référence peuvent légèrement différer de ceux qui auraient été obtenus en additionnant les valeurs exactes (non arrondies) de ces données chiffrées.

SOMMAIRE

1. PERSONNES RESPONSABLES	8
RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE	8
ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE	8
RESPONSABLES DE L'INFORMATION FINANCIERE	9
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	10
COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES	10
COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT	10
INFORMATIONS SUR LES CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES	11
3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	12
4. FACTEURS DE RISQUES	14
RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE	15
RISQUES LIES A LA STRATEGIE ET A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE	24
RISQUES FINANCIERS DE LA SOCIETE	28
ASSURANCES ET COUVERTURE DE RISQUES	31
EVENEMENTS EXCEPTIONNELS ET LITIGES	33
5. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	34
HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE	34
INVESTISSEMENTS	37
6. APERCU DES ACTIVITES	39
LES MALADIES DU SYSTEME NERVEUX	44
THERANEXUS : UNE TECHNOLOGIE DE RUPTURE DECLINABLE DANS LE DOMAINE DU SNC, UNE STRATEGIE D'APPLICATION UNIQUE AYANT DEMONTRE SON EFFICIENCE EN CLINIQUE, ET UN PORTEFEUILLE DIVERSIFIE DE CANDIDATS-MEDICAMENTS	50
THN102, UNE PREMIERE PREUVE DE SUPERIORITE CLINIQUE CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN, UN CANDIDAT-MEDICAMENT POSITIONNE DANS LA NARCOLEPSIE (PHASE II) ET DANS LA MALADIE DE PARKINSON	58
LE THN201 POUR TRAITER LES TROUBLES NEURO-COGNITIFS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	84
LE THN101, UN CANDIDAT-MEDICAMENT DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE	94
STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT DES AFFAIRES	100
ORGANISATION DE LA SOCIETE	101

7.	ORGANIGRAMME	106
	ORGANIGRAMME JURIDIQUE	106
	SOCIETES DU GROUPE	106
	PRINCIPAUX FLUX INTRA-GROUPE	106
8.	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS	107
	PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS	107
	QUESTION ENVIRONNEMENTALE	107
9.	EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE	108
	PRESENTATION GENERALE	108
	COMPARAISON DES INFORMATIONS FINANCIERES DE LA SOCIETE POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2018 ET 31 DECEMBRE 2017	110
	ACTIF	114
	PASSIF	114
10.	CAPITAUX ET FLUX DE TRESORERIE	117
	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT	117
	FLUX DE TRESORERIE	120
	CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT	122
	RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX	123
	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS	123
11.	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE	124
	BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS	124
	CONTRATS DE COLLABORATION ET DE RECHERCHE ET CONTRATS DE LICENCE	131
	AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE	132
12.	TENDANCES	133
	TENDANCES DEPUIS LE DEBUT DE L'EXERCICE EN COURS	133
	TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE	133
13.	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	134
14.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	135
	INFORMATIONS GENERALES RELATIVES AUX FONDATEURS, DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS	135
	CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE	142

15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES	144
REMUNERATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX	144
SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES OU AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS	151
ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT, BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR D'ENTREPRISE, BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS ET OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS ATTRIBUES AUX MANDATAIRES SOCIAUX	151
ELEMENTS DE REMUNERATIONS ET AVANTAGES DUS OU SUSCEPTIBLES D'ETRE DUS A RAISON OU POSTERIEUREMENT A LA CESSATION DES FONCTIONS DE DIRIGEANTS DE LA SOCIETE	151
PRETS ET GARANTIES ACCORDES AUX DIRIGEANTS	151
16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE	152
DIRECTION DE LA SOCIETE	152
INFORMATIONS SUR LES CONTRATS LIANT LES DIRIGEANTS ET/OU MANDATAIRES ET LA SOCIETE	152
CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITES SPECIALISES	153
DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	154
RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE	156
17. SALARIES	157
ORGANIGRAMME FONCTIONNEL	157
PARTICIPATIONS ET STOCK OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION	157
PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE	157
CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION	157
18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	158
REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE	158
DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	159
CONTROLE DE LA SOCIETE	159
ACCORD POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE	160
ETAT DES NANTISSEMENTS	160
19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	161
OPERATIONS INTRA-GROUPE	161
OPERATIONS AVEC LES APPARENTES	161
RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DES EXERCICES CLOS LE 31 DECEMBRE 2018 et 2017	161

20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR	169
POLITIQUE DE DISTRIBUTION DE DIVIDENDES	204
PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	204
CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE	204
21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	205
INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES	205
22. CONTRATS IMPORTANTS	228
ACCORD DE LICENCE EXCLUSIVE MONDIALE CONCLU AVEC LE CEA ET BIO MODELING SYSTEMS	228
23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATION D'EXPERTS ET DECLARATION D'INTERETS	231
24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	232
25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	233
26. GLOSSAIRE	234
27. TABLEAU DE CONCORDANCE AVEC LE RAPPORT DE GESTION	237
28. DOCUMENTS COMPLEMENTAIRES	240

1. PERSONNES RESPONSABLES

RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE

Monsieur Franck MOUTHON, président directeur général de THERANEXUS.

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 que le rapport de gestion dont les informations sont répertoriées en page 237 ci-joint présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elle est confrontée.

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. »

Les informations financières historiques relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2018 présentées dans le présent document de référence ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux, figurant en page 198 du présent document.

Le 30 avril 2019
Franck MOUTHON
Président directeur général

RESPONSABLES DE L'INFORMATION FINANCIERE

Monsieur Franck MOUTHON

Président directeur général

Monsieur Thierry LAMBERT

Directeur administratif et financier

60 avenue Rockefeller, Pépinière Laennec, 69008 Lyon

Adresse électronique : investisseurs@theranexus.fr

01.46.54.98.96

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

- **GMBA ESSONNE** représenté par Monsieur Raymond DORGE

6 boulevard Dubreuil 91400 Orsay

Le cabinet **GMBA ESSONNE** a été nommé commissaire aux comptes titulaire dans l'acte constitutif en date du 18 mars 2013 pour une durée de six exercices sociaux, le premier d'entre eux couvrant la période du 18 mars au 31 décembre 2013. Son mandat prendra fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

- **ERNST & YOUNG et Autres** représenté par Monsieur Cédric GARCIA

1-2 place des Saisons – 92037 Paris - La Défense

Le cabinet **ERNST & YOUNG et Autres** a été nommé commissaire aux comptes titulaire par l'assemblée générale du 13 juillet 2017 pour une durée de six exercices sociaux, le premier d'entre eux couvrant la période du 13 juillet au 31 décembre 2017. Son mandat prendra fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.

Il est par ailleurs précisé que l'assemblée générale du 13 juillet 2017 a décidé de confier au cabinet ERNST & YOUNG et Autres une mission complémentaire de vérification et certification des comptes annuels des exercices clos les 31 décembre 2015 et 31 décembre 2016.

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT

- Pascal MAULARD

6 boulevard Dubreuil 91400 Orsay

Pascal MAULARD a été nommé commissaire aux comptes suppléant dans l'acte constitutif en date du 18 mars 2013 pour une durée de six exercices sociaux, le premier d'entre eux couvrant la période du 18 mars au 31 décembre 2013. Son mandat prendra fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Pas de commissaire aux comptes suppléant pour Ernst & Young et Autres.

**INFORMATIONS SUR LES CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE,
AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES**

Néant.

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Il est précisé que le présent Document de référence a été rédigé sur la base de l'annexe XXV du règlement délégué (UE) N°486/2012 de mars 2012 (schéma allégé PME) et à ce titre présente les informations historiques vérifiées pour les 2 derniers exercices.

En application de l'article 28 du règlement (CE) n° 809/2004 de la Commission européenne du 29 avril 2004, le présent Document de Référence incorpore par référence les informations suivantes :

- Les comptes annuels et le rapport des Commissaires aux comptes relatifs à l'exercice clos les 31 décembre 2015 et 31 décembre 2016 figurant aux pages 169 à 203 du Document de Base déposé auprès de l'AMF le 27 septembre 2017 ;
- Les comptes annuels relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2017 incorporées par référence dans le présent document de référence et présentées dans le document de référence enregistré le 26 avril 2018 sous le numéro R.18-028 en pages 172 et suivantes, ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux, figurant en pages 201 et suivantes du document.
- Les informations financières clés, le rapport sur la gestion de la Société et l'ensemble des informations non financières relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2016 figurant aux pages 9 à 10 et 99 à 121 du Document de Base déposé auprès de l'AMF le 27 septembre 2017. La Société ne détient aucune filiale ou participation au 31 décembre 2018.

Ces informations financières sélectionnées doivent être lues conjointement avec les informations contenues dans les chapitres 9 « Examen du résultat et de la situation financière de la Société », 10 « Trésorerie et capitaux » et 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur » du présent Document de référence.

- Informations financières sélectionnées du compte de résultat

Comptes retraités <i>(normes françaises, en euros)</i>	31/12/2018 <i>(12 mois)</i>	31/12/2017 <i>(12 mois)</i>
Produits d'exploitation	175 353	164 239
Charges d'exploitation	7 165 799	(2 883 431)
<i>Dont Autres achats et charges externes</i>	<i>(4 969 019)</i>	<i>(1 477 130)</i>
Résultat d'exploitation	(6 990 445)	(2 719 192)
Résultat financier	(31 302)	(125 947)
Résultat courant avant impôts	(7 021 747)	(2 845 139)
Résultat exceptionnel	-	-
Impôt sur les bénéfices (CIR)	(1 721 117)	(730 328)
Résultat net	(5 300 630)	(2 114 811)

- Informations financières sélectionnées du bilan

Actif <i>(normes françaises, en euros)</i>	31/12/2018 <i>(12 mois)</i>	31/12/2017 <i>(12 mois)</i>
Actif immobilisé net	1 089 486	682 401
<i>Dont concessions, brevets, droits similaires</i>	725 822	456 318
Autres créances	2 589 173	1 466 982
Valeurs mobilières de placement	8 017 324	15 001 314
Disponibilités	7 153 555	3 224 770
Actif circulant	17 760 052	19 693 066
Total actif	18 849 539	20 375 467

Passif <i>(normes françaises, en euros)</i>	31/12/2018 <i>(12 mois)</i>	31/12/2017 <i>(12 mois)</i>
Capitaux propres	12 869 991	18 170 621
Avances conditionnées	540 000	540 000
Emprunts et dettes assimilées	5 439 549	1 664 846
<i>Dont Emprunts obligataires convertibles</i>	-	-
<i>Dont Emprunts et dettes financières diverses</i>	3 465 076	468 209
Total passif	18 849 539	20 375 467

- Informations financières sélectionnées des flux de trésorerie

Comptes retraités <i>(normes françaises, en euros)</i>	31/12/2018 <i>(12 mois)</i>	31/12/2017 <i>(12 mois)</i>
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(5 538 790)	(1 891 797)
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(461 134)	(350 375)
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	2 944 688	18 968 294
Variation de la trésorerie	(3 055 239)	16 726 121
Trésorerie d'ouverture	18 226 084	1 499 963
Trésorerie de clôture	15 170 844	18 226 084

4. FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent Document de référence, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre, avant de décider de souscrire ou d'acquérir des actions de la Société. La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou sa capacité à réaliser ses objectifs. A la date d'enregistrement du présent Document de référence, la Société n'a pas connaissance d'autres risques significatifs que ceux présentés dans le présent chapitre.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques et incertitudes décrits ci-dessous n'est pas exhaustive. D'autres risques ou incertitudes inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée par la Société, à la date du présent Document de référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou ses perspectives, peuvent exister ou pourraient devenir des facteurs importants susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

Tableau récapitulatif des risques

Section	Nature du risque	Résumé du risque
4.1	Risques liés à l'activité de la Société	
4.1.1	Risques liés aux marchés et aux candidats-médicaments de la Société	<p>Les candidats-médicaments en cours de développement par la Société doivent faire l'objet d'essais précliniques et cliniques coûteux, rigoureux et réglementés, dont le nombre, les délais de réalisation et l'issue sont incertains.</p> <p>La modification ou la résiliation de ses partenariats scientifiques et académiques pourrait être un frein au développement des activités de la Société.</p> <p>La Société opère dans un environnement concurrentiel où un certain nombre d'acteurs dispose de moyens financiers significatifs et bénéficie d'une expérience plus importante que la Société.</p>
4.1.2	Risques liés à la propriété intellectuelle	<p>La protection conférée à la Société par ses droits de propriété intellectuelle, en ce compris son brevet principal et son accord de licence avec le CEA et BMSystems, n'est pas absolue.</p> <p>La Société ne peut garantir que ses produits ne violent pas des droits de propriété intellectuelle de tiers.</p> <p>Il existe un risque de divulgation des informations confidentielles, du savoir-faire et des secrets commerciaux de la Société.</p>
4.1.3	Risques juridiques et réglementaires	<p>La responsabilité de la Société pourrait être mise en cause du fait de ses produits.</p> <p>La Société pourrait être confrontée à une évolution du cadre légal et réglementaire auquel ses activités sont soumises.</p>
4.2	Risques liés à la stratégie et à l'organisation de la Société	
4.2.1	Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés	La Société pourrait rencontrer des difficultés à recruter ou retenir certains collaborateurs clés.
4.2.2	Risques liés à la capacité de la Société à gérer sa croissance interne	Le développement de la Société dépendra notamment de sa capacité à gérer sa croissance interne.

4.2.3	Risques liés au développement commercial et stratégique de la Société	<p>La Société pourrait rencontrer des difficultés à mettre en place ou maintenir des partenariats nécessaires pour le développement de ses candidats-médicaments ou la commercialisation de ses produits.</p> <p>Le développement de la Société dépendra notamment de sa capacité à obtenir et à conserver les Autorisations de Mise sur le Marché de ses produits et de son aptitude à faire accepter chacun de ses produits par le marché.</p> <p>Le prix de vente et le taux de remboursement des produits de la Société dans les différents pays où ils seraient commercialisés pourraient compromettre leur succès commercial.</p>
4.3	Risques financiers de la Société	
4.3.1	Risques relatifs aux pertes historiques de la Société	Depuis sa création, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles, liées notamment à ses activités de recherche et développement.
4.3.3	Risques de coûts des études cliniques plus importants que prévus	La poursuite des activités de recherche et développement de la Société dépendra de sa capacité à trouver des financements.
4.3.4	Risques liés au Crédit Impôt Recherche	Une remise en cause du crédit d'impôt recherche par un changement de réglementation ou une remise en cause des services fiscaux pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société.
4.3.5	Risques de liquidité	La Société pourrait avoir des difficultés à trouver les fonds nécessaires pour financer sa croissance à des conditions financières acceptables.
4.3.6	Risques de dilution	Les actionnaires de la société sont soumis à un risque de dilution compte tenu de l'éventualité de nouvelles émissions ou attributions d'actions ou autres instruments financiers donnant accès au capital de la Société.
4.3.7	Risques de change	La Société ne peut exclure être exposée à l'avenir à un plus grand risque de change.
4.3.8	Risques de taux d'intérêt	La Société estime ne pas être exposée à un risque significatif de variation de taux d'intérêts.
4.4	Assurance et couverture de risques	La Société ne peut garantir qu'elle sera toujours en mesure d'obtenir et de conserver à un coût acceptable des couvertures d'assurances à des montants de garantie compatibles avec la nature de son activité.
4.5	Evènements exceptionnels et litiges	La Société pourrait être confrontée à des contentieux et litiges.

RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

4.1.1 Risques liés aux marchés et aux candidats-médicaments de la Société

4.1.1.1 Risques liés au développement clinique de candidats-médicaments

Les candidats-médicaments en cours de développement par la Société doivent faire l'objet d'essais précliniques et cliniques coûteux, rigoureux et réglementés, dont le nombre, les délais de réalisation et l'issue sont incertains.

Theranexus conçoit et développe des combinaisons de médicaments dans le but d'améliorer l'efficacité et la tolérance de certains traitements à visée neurologique et psychiatrique grâce à la modulation des cellules non neuronales.

Le développement d'un candidat-médicament est un processus long et onéreux comportant plusieurs phases successives à l'issue incertaine. L'objectif est de démontrer l'innocuité et le bénéfice thérapeutique du candidat-médicament pour une ou plusieurs indications données. La Société ne peut garantir à ce jour que ses essais cliniques, en cours ou futurs, aboutiront, ni *a fortiori* dans des délais compatibles avec les besoins du marché.

A la date du présent document de référence, les programmes de développement de la Société sont : le candidat-médicament THN102 pour lequel la Société est en Phase II et les candidats-médicaments THN101 et THN201 pour lesquels la Société est en Phase I. Les calendriers de réalisation des études cliniques relatives à ces candidats-médicaments sont décrits au Chapitre 6 du présent document de référence.

A chaque phase de la préparation des études cliniques, la Société doit obtenir des autorisations pour effectuer ses essais cliniques auprès des autorités compétentes de chaque pays à qui elle devra ensuite présenter les résultats des études menées. Les autorités nationales de ces pays peuvent refuser ou retarder l'octroi d'une autorisation nécessaire au démarrage et à la validation d'une ou de plusieurs phases de ces essais cliniques. Le lecteur peut se reporter aux sections 4.1.3.2 "Risques d'une évolution du cadre légal et réglementaire" et 4.2.3.2 "Risques liés à la mise sur le marché des produits".

Ces autorités peuvent également exiger la réalisation d'études supplémentaires ou formuler des exigences complémentaires liées au protocole de réalisation des études, au recrutement, aux durées de traitement ou au suivi post traitement des volontaires ayant participé à l'étude. Ces demandes peuvent survenir à l'issue des divergences d'interprétation des résultats, des divergences entre les agences réglementaires des différents pays et la Société.

Tout refus ou décision des autorités compétentes exigeant des essais ou examens complémentaires est susceptible de retarder ou d'interrompre le développement des produits concernés et leur mise sur le marché.

Ceci pourrait avoir un impact négatif significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

La Société pourrait ne pas réussir à recruter ou à conserver les volontaires dans ses études.

La Société peut rencontrer des difficultés à recruter les volontaires requis pour la réalisation des différentes phases de ces essais cliniques. La Société peut avoir à faire face à une concurrence due à d'autres études réalisées sur des indications similaires. Ce risque de recrutement peut être exacerbé lorsqu'une étude concerne une maladie orpheline (comme par exemple la narcolepsie), pour laquelle la population de patients susceptibles de rejoindre l'étude est par définition relativement limitée. De plus, les participants aux essais cliniques peuvent, à tout moment et sans avoir à se justifier, suspendre ou mettre un terme à leur participation. Dans ces conditions, si un nombre important de participants se retirait d'une étude, l'analyse des résultats de celle-ci pourrait ne plus avoir de portée statistique suffisante.

Ceci pourrait avoir un impact négatif significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

Les candidats-médicaments de la Société pourraient avoir des effets indésirables non identifiés ou ne pas présenter le bénéfice thérapeutique attendu.

La Société ne peut garantir que les résultats des essais cliniques démontreront la bonne tolérance, l'absence ou le caractère limité d'effets indésirables immédiats ou différés, et/ou l'efficacité d'un ou plusieurs de ses produits thérapeutiques chez l'animal et l'homme. Tout échec 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. La plus ou moins grande importance de ces effets peut constituer un motif suffisant pour justifier l'abandon du développement des produits concernés.

La Phase Ia des essais cliniques sur le candidat-médicament le plus avancé du portefeuille de la Société (THN102) a permis de démontrer sa bonne tolérance et sa sécurité cardiovasculaire par rapport au traitement de référence. La Phase Ib réalisée sur des volontaires sains après privation de sommeil a permis de démontrer que la combinaison proposée par la Société est cliniquement et significativement supérieure sur des paramètres d'efficacité par rapport au traitement de référence sans renfort d'effets indésirables. Ces résultats illustrent la capacité de la technologie de la Société à traduire chez l'homme, les résultats précliniques obtenus pour le candidat-médicament THN102. Cependant, malgré le succès de ces Phases Ia et Ib, la Société ne peut garantir que le produit n'aura pas d'effet indésirable à l'avenir ou présentera un bénéfice thérapeutique suffisant. De plus, le THN102 n'a pas démontré sa supériorité sur le modafinil lors de l'essai clinique de phase 2 sur des patients narcoleptiques présentant une somnolence résiduelle importante sous modafinil.

Pour les autres combinaisons qui sont à l'étude au sein de la Société, cette étape demeure un point important pour la suite des développements que la Société pourrait engager. Un manque de sécurité et/ou d'efficacité du traitement au niveau de l'homme pourrait influencer la poursuite des développements sur le candidat-médicament en question.

Si l'un des candidats-médicaments de la Société venait à causer des effets indésirables, cela pourrait avoir un impact négatif significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.1.1.2 Risques liés aux partenariats académiques et scientifiques

La modification ou la résiliation de ses partenariats scientifiques et académiques pourrait être un frein au développement des activités de la Société.

La Société a noué un certain nombre de partenariats de collaboration dans le cadre des études qu'elle réalise. Ces partenariats concernent des institutions académiques et scientifiques avec lesquelles la Société opère des échanges réguliers. Ces accords sont importants pour la bonne conduite des activités de la Société, la crédibilité et la confiance qu'elle inspire. La remise en question de certains partenariats pourrait avoir une influence négative sur l'image de la Société et sur la poursuite des développements cliniques de ses produits.

Un tel événement, s'il se produisait, pourrait avoir un impact négatif significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.1.1.3 Risques de dépendance de la Société au candidat-médicament THN102

Les développements futurs des candidats-médicaments de la Société dépendent, en partie, du succès des essais réalisés sur le candidat-médicament THN102.

Le THN102 est la combinaison phare de la Société et la plus avancée en termes de développement clinique. Le candidat-médicament THN102 est l'association de deux médicaments utilisés chez l'homme depuis plusieurs années : le modafinil qui est le psychostimulant le plus couramment utilisé pour traiter les troubles de l'éveil et la flécaïnide (à faible dose) utilisée traditionnellement pour traiter certains troubles du rythme cardiaque à des doses bien supérieures à celles proposées dans la combinaison THN102. Ce candidat-médicament est en cours de développement dans le cadre de deux indications : le traitement de la somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson, et la narcolepsie. A la date du présent document de référence, la Société a démontré la supériorité

du THN102 sur le modafinil dans une étude de Phase Ib (preuve de concept chez le volontaire sain privé de sommeil), entamé la Phase II de développement clinique du THN102 dans la somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson, et annoncé les résultats d'une étude de phase II sur une population de narcoleptiques présentant une somnolence résiduelle importante sous traitement au modafinil. L'étude de phase II n'a pas permis de démontrer la supériorité du THN102 sur le modafinil sur une telle population. A la date de publication des résultats annuels 2018 (17 avril 2019), l'étude de phase II dans la maladie de Parkinson comptait plus de la moitié de son objectif total de 60 patients, et les 20 centres programmés étaient tous ouverts, avec une fin de recrutement estimée pour la fin du deuxième trimestre 2019. Un échec ou un retard important dans le développement ou la commercialisation du candidat-médicament THN102 pourrait entraver la conduite des recherches sur les autres produits en développement et donc affecter significativement et de façon négative la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.1.1.4 Risques liés à l'entrée sur le marché de produits concurrents sur les indications visées

Un concurrent pourrait mettre sur le marché plus vite des produits plus efficaces et moins risqués que ceux de la Société dans les indications visées par la Société.

Les produits de la Société pourraient être concurrencés par d'autres développés par des industriels, dans des universités ou des instituts de recherche. En effet, les concurrents de la Société pourraient développer des candidats-médicaments plus tôt, obtenir des agréments plus rapidement ou développer des candidats-médicaments plus efficaces, moins coûteux ou préférés par les patients ou les professionnels de santé dans le traitement des maladies visées par la Société.

Si ce risque venait à se matérialiser, cela pourrait impacter négativement la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.1.1.5 Risques liés à l'environnement concurrentiel

La Société opère dans un environnement concurrentiel où un certain nombre d'acteurs dispose de moyens financiers significatifs et bénéficie d'une expérience plus importante que la Société. Leur présence ancienne sur le marché leur a permis d'établir des relations fortes avec la communauté médicale et les prescripteurs de soins, ce qui pourrait les avantager, notamment par l'accès à des informations sur l'évolution anticipée des besoins médicaux. Les ressources importantes de ces concurrents de grande taille leur permettent d'affecter des moyens conséquents au développement clinique de candidats-médicaments, de réaliser des économies d'échelle, d'étoffer leurs portefeuilles de produits et de bénéficier d'une plus grande crédibilité auprès de la communauté médicale.

Si la Société n'était pas en mesure de s'adapter et de répondre à cette pression concurrentielle actuelle et future sur ses marchés, cela pourrait impacter négativement la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.1.2 Risques liés à la propriété intellectuelle

4.1.2.1 Risques liés au portefeuille de brevets

Le brevet principal sur lequel repose la technologie de la Société pourrait être remis en cause.

La Société a signé en juin 2013 un accord de licence exclusive de brevets et de communication de savoir-faire avec le Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (« CEA ») et la société Bio-Modeling Systems (« BMSystems»). Cet accord couvre notamment l'invention développée dans le cadre d'une collaboration entre le CEA et BMSystems qui a fait l'objet d'un "Brevet Principal" déposé en septembre 2008. Cette famille de brevets vise à protéger des combinaisons thérapeutiques impliquant d'une part un agent anti-connexine et d'autre part une drogue psychotrope, pour traiter des maladies psychiatriques et neurodégénératives.

Ce Brevet Principal étant licencié à la Société par le CEA et BMSystems, il est plus amplement renvoyé à la section suivante pour les risques propres à ce contrat.

Les développements cliniques effectués à ce jour dépendent principalement de ce brevet dont toute remise en cause pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

Dans le cadre de leurs travaux de recherches au CEA puis en tant que fondateurs et dirigeants de Theranexus, Franck MOUTHON et Mathieu CHARVERIAT ont souhaité développer et exploiter cette invention qui constitue aujourd'hui la plateforme technologique de la Société. Les résultats obtenus à ce jour ont permis le dépôt de demandes de brevet qui protègent des combinaisons particulières d'agent anti-connexine et de médicament psychotrope, dans différents territoires (pour plus de précisions sur le portefeuille de brevets, le lecteur peut se référer à la section 11.1 - "Brevets et demandes de brevets" du présent document de référence). Une remise en cause de ces titres sur un ou plusieurs de ces territoires pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

Par ailleurs, la Société envisage de déposer des demandes de brevets spécifiques afin de protéger chaque autre combinaison qu'elle aura développée. Dans ce contexte, la Société ne peut garantir que des inventions soient identifiées et que des brevets soient obtenus par la Société ou qu'une fois les brevets accordés, ceux-ci ne seront pas contestés, invalidés, ou contournés, ni qu'ils procureront une protection efficace face à la concurrence et aux brevets de tiers couvrant des médicaments similaires. L'absence d'une protection suffisamment étendue, l'invalidation ou le contournement de brevets pourraient avoir des effets négatifs sur la Société.

Il est important, pour la réussite de son activité, que la Société soit en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter ses brevets ainsi que l'ensemble de ses autres droits de propriété intellectuelle dans les différents pays qu'elle vise.

Si ce risque venait à se matérialiser, il pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.1.2.2 Risques liés aux accords de licence

Pour le développement de ses produits, la Société a obtenu un accord de licence exclusive mondiale de la part du CEA et de BMSystems qui lui permet d'exploiter les résultats et le savoir-faire relevant du Brevet Principal. La Société n'est donc pas propriétaire du Brevet Principal. Elle ne peut par ailleurs exploiter que certains des brevets dont elle est propriétaire qu'en raison de cet accord conclu avec le CEA et BMSystems.

L'accord de licence contient des stipulations relatives à une résiliation de plein droit par l'une des parties en cas d'inexécution par l'autre d'une ou plusieurs des obligations contenues dans les clauses du contrat, notamment en cas de non-paiement des frais de maintien en vigueur des brevets objets de la licence et de non-paiement des sommes forfaitaires ou des redevances dues en cas d'exploitation directe ou indirecte des brevets.

Toute remise en cause des accords de licence entre la Société, le CEA et BMSystems pourrait compromettre le développement et/ou la mise sur le marché des molécules de nouveaux candidats-médicaments par la Société. La réalisation de ce risque aurait un impact négatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.1.2.3 Risques de violation des droits de propriété intellectuelle

Le succès de la Société dépendra en partie de sa capacité à développer des produits ou technologies qui ne violent pas des brevets ou autres droits appartenant à des tiers. Il est important, pour la réussite de son activité, que la Société soit en mesure d'exploiter librement ses produits sans que ceux-ci portent atteinte à des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle, et, inversement, sans que des tiers portent atteinte aux droits notamment de propriété intellectuelle de la Société ou de la propriété intellectuelle de ses partenaires et autres donneurs de licences nécessaires au développement et à l'exploitation des programmes de R&D de la Société.

La Société ne peut garantir :

- qu'il n'existe pas de brevets ou autres droits antérieurs notamment de propriété intellectuelle de tiers susceptibles de couvrir certains produits, procédés, technologies, résultats ou activités de la Société et qu'en conséquence des tiers agissent en contrefaçon ou en violation de leurs droits à l'encontre de la Société en vue d'obtenir notamment des dommages-intérêts et/ou la cessation de ses activités de fabrication et/ou de commercialisation de produits, procédés et autres ainsi incriminés ;
- qu'il n'existe pas de droits de marques ou d'autres droits antérieurs de tiers susceptibles de fonder une action en contrefaçon ou en responsabilité à l'encontre de la Société ; et/ou
- que les noms de domaine de la Société ne feront pas l'objet, de la part d'un tiers qui disposerait de droits antérieurs (par exemple des droits de marques), d'une contestation ou d'une action en contrefaçon ou en responsabilité.

En cas de survenance de litiges sur la propriété intellectuelle qu'elle utilise, la Société pourrait être amenée à devoir :

- cesser ou faire cesser de développer, vendre ou utiliser le ou les produits qui dépendraient de la propriété intellectuelle contestée ;
- revoir la conception de certains de ses produits/technologies ou, dans le cas de demandes concernant des marques, renommer ses produits, afin d'éviter de porter atteinte aux droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait s'avérer impossible ou être long et coûteux, et pourrait, de fait, impacter les efforts de commercialisation des produits concernés par la Société et/ou ses partenaires.

La Société continue de diligenter, comme elle l'a fait jusqu'à ce jour, les études préalables qui lui semblent nécessaires au regard des risques précités avant d'engager des investissements en vue de développer ses différents produits / technologies. Elle maintient notamment une veille active sur l'activité (notamment en termes de dépôts de brevets) de ses concurrents.

A la date du présent document de référence, la Société n'a été confrontée à aucune de ces situations ni n'a été impliquée dans un quelconque litige relatif aux droits, notamment de propriété intellectuelle, détenus par des tiers ; cependant, si la Société venait à être confrontée à l'une de ces situations, cela aurait un impact négatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.1.2.4 Risques liés à la divulgation d'informations par des tiers ou des salariés

Il est important pour la Société de se prémunir contre l'utilisation et la divulgation non autorisées de ses informations confidentielles, de son savoir-faire et de ses secrets commerciaux. En effet, les technologies, procédés, méthodes, savoir-faire et données propres non brevetés et/ou non brevetables sont considérés comme des secrets commerciaux que la Société tente en partie de protéger par des accords de confidentialité.

Par ailleurs, la divulgation des inventions éventuellement réalisées par la Société avant leur dépôt comme brevet est susceptible d'invalider un brevet.

Dans le cadre de contrats de collaboration, de partenariat, de recherche ou autre type de coopération conclus entre la Société avec des chercheurs d'institutions universitaires ainsi qu'avec d'autres entités publiques ou privées, ou tout tiers cocontractant, diverses informations et/ou des produits peuvent leur être confiés notamment afin de conduire certains tests et essais cliniques. Dans ces cas, la Société demande la signature d'accords de confidentialité. Par ailleurs, la Société veille à ce que les contrats de collaboration, de partenariat ou de recherche qu'elle signe lui donnent accès à la pleine propriété ou, tout du moins, à la copropriété des résultats et/ou des inventions résultant de cette collaboration, dès lors qu'elle a effectivement participé à la création des résultats et/ou de l'invention. La Société cherche également, dans le cadre de contrats de licence qu'elle signera avec ses partenaires, à garder le contrôle sur la gestion des brevets et à ne donner des licences que dans des domaines particuliers qu'elle n'exploite pas.

Il ne peut néanmoins être exclu que les accords mis en place pour protéger la technologie et les secrets commerciaux et/ou les savoir-faire de la Société n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés, que la Société n'ait pas de solutions appropriées contre de telles violations, que ses secrets commerciaux soient divulgués à ses concurrents ou développés indépendamment par eux. Par ailleurs, la Société dispose d'un contrôle très limité sur les conditions dans lesquelles les tiers avec lesquels elle contracte, ont eux-mêmes recours à des tiers, et

protègent ses informations confidentielles, et ce indépendamment du fait que la Société prévoit dans ses accords avec ses cocontractants qu'ils s'engagent à répercuter sur leurs propres cocontractants ces obligations de confidentialité.

De tels contrats exposent donc la Société au risque de voir les tiers concernés (i) revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur les inventions ou autres droits de propriété intellectuelle de la Société, (ii) ne pas assurer la confidentialité des innovations ou perfectionnements non brevetés des informations confidentielles et du savoir-faire de la Société, (iii) divulguer les secrets commerciaux de la Société à ses concurrents ou développer indépendamment ces secrets commerciaux et/ou (iv) violer de tels accords, sans que la Société ait de solution appropriée contre de telles violations.

En conséquence, la Société ne peut garantir :

- que son savoir-faire et ses secrets commerciaux ne pourront être obtenus, usurpés, contournés, transmis sans son autorisation ou utilisés par des tiers non autorisés ;
- que les concurrents de la Société n'ont pas déjà développé une technologie, des produits ou dispositifs semblables ou similaires dans leur nature ou leur destination à ceux de la Société ;
- qu'aucun cocontractant ne revendiquera le bénéfice de tout ou partie de droits de propriété intellectuelle sur des inventions, connaissances ou résultats que la Société détient en propre ou en copropriété, ou sur lesquels elle serait amenée à bénéficier d'une licence ; ou
- que des salariés de la Société ne revendiqueront pas des droits ou le paiement d'un complément de rémunération ou d'un juste prix en contrepartie des inventions à la création desquelles ils ont participé.

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

4.1.3 Risques juridiques et réglementaires

4.1.4 Risques liés à la responsabilité du fait des produits

La Société pourrait être exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité au cours du développement de ses candidats-médicaments ou de la commercialisation de ses produits. Sa responsabilité pourrait être engagée par des participants aux essais cliniques en raison d'effets secondaires inattendus. Après la mise sur le marché, la responsabilité de la Société peut être engagée en raison d'effets secondaires non détectés causés par des interactions de l'un de ses produits avec d'autres médicaments. 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. Ces actions pourraient inclure des réclamations résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce pas ou peu de contrôle.

La Société ne peut garantir que les assurances qu'elle possède soient suffisantes pour limiter son exposition à ce type d'actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle, ou pour répondre à une situation exceptionnelle ou inattendue.

La mise en jeu de sa responsabilité pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.1.5 Risques d'une évolution du cadre légal et réglementaire

La Société exerce ses activités dans un cadre légal et réglementaire renforcé et confronté à une évolution permanente due à la surveillance accrue des autorités compétentes dans chaque pays et du public qui exigent plus de garanties sur la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Certaines autorités de santé, par exemple la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis ou l'*European Medicines Agency* (EMA) en Europe, ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données demandées 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 Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et ainsi le nombre de produits autorisés.

Dans la mesure où l'entrée en vigueur de nouvelles réglementations générerait des coûts supplémentaires plus ou moins importants d'obtention et de maintien des AMM de ses produits et limiterait leur valeur économique, les perspectives de croissance de la Société pourraient s'en trouver réduites.

Une évolution majeure du cadre légal pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

RISQUES LIES A LA STRATEGIE ET A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE

4.1.6 Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés

Les activités de la Société dépendent en large partie de ses dirigeants et fondateurs : Franck MOUTHON, président directeur général, et Mathieu CHARVERIAT, directeur général délégué et directeur scientifique. L'indisponibilité momentanée ou définitive de ces personnes pourrait altérer la capacité de la Société à atteindre ses objectifs, notamment, en la privant de leur savoir-faire et de leurs capacités techniques.

L'arrivée de Julien VEYS en 2016 tant que directeur du business development et en 2017 de Werner REIN, comme directeur clinique et de Thierry LAMBERT comme directeur administratif et financier a permis de renforcer l'équipe de direction. Le personnel scientifique a également été renforcé par le recrutement de talents et de chercheurs pour mener à bien les développements cliniques actuels.

La Société aura besoin de continuer à recruter de nouveaux cadres dirigeants et du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités et au fur et à mesure que ses activités s'étendront dans des domaines nécessitant un surcroît de compétences. La Société est en concurrence avec d'autres organismes de recherche, institutions académiques et autres sociétés, pour recruter et retenir les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés.

Dans la mesure où cette concurrence est importante, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou retenir ces personnes clés à des conditions acceptables d'un point de vue économique.

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

4.1.7 Risques liés à la capacité de la Société à gérer sa croissance interne

La Société est à un stade de développement précoce. Elle compte actuellement une dizaine de salariés qui sont tous ou en très grande majorité cadres. Par la suite, la Société aura besoin de grandir et développer ses capacités opérationnelles en lien avec ses développements cliniques à venir, ce qui pourrait fortement mobiliser ses ressources internes.

A cet effet, la Société devra notamment :

- former, gérer, motiver et retenir un nombre d'employés croissant ;
- anticiper les dépenses liées à cette croissance ainsi que les besoins de financement associés ;
- anticiper la demande pour ses produits et les revenus qu'ils sont susceptibles de générer ;
- augmenter la capacité de ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants ;
- gérer des accords de partenariats avec les partenaires industriels de la Société en charge de poursuivre le développement clinique et la commercialisation des produits de la Société ; et
- le cas échéant gérer la production de ses médicaments développés (si la production n'est pas assurée par un partenaire de commercialisation).

L'incapacité de la Société à faire face aux défis liés à la croissance de ses effectifs ou aux difficultés liées à une expansion de ses activités pourrait avoir un impact négatif significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.1.8 Risques liés au développement commercial et stratégique de la Société

4.1.8.1 Risques liés à la nécessité de mettre en place des partenariats

Certains essais cliniques pourraient nécessiter la mise en place de partenariats.

La Société pourrait avoir besoin de recourir à des partenaires pour le développement de certains de ses candidats-médicaments.

Il est cependant possible que la Société ne parvienne pas à conclure de partenariat à des conditions économiquement raisonnables.

Les partenaires avec lesquels la Société entend signer dans le futur des contrats de licence, pourraient en outre ne pas se conformer aux Bonnes Pratiques Cliniques ou rencontrer des difficultés, susceptibles de retarder voire d'hypothéquer la commercialisation des candidats-médicaments concernés.

Ces partenaires pourraient également ne pas mettre en œuvre tous les moyens nécessaires à l'obtention des résultats attendus dans le cadre des accords conclus avec la Société. Des restrictions budgétaires ou des changements de stratégie de ces partenaires pourraient retarder la validation du potentiel des candidats-médicaments de la Société. En particulier, la priorité pourrait être donnée à d'autres programmes de développement.

Des différends relatifs à la stratégie de développement pourraient par ailleurs survenir entre la Société et certains de ses partenaires industriels.

De tels événements pourraient avoir un impact négatif significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

La commercialisation des produits de la Société pourrait nécessiter la mise en place de partenariats.

La Société pourrait avoir besoin de recourir à des partenaires pour la commercialisation de certains de ses candidats-médicaments. La stratégie d'accès au marché sera définie au cas par cas, en fonction des résultats obtenus et des moyens à mettre en œuvre pour obtenir une AMM et commercialiser le produit.

La Société a intégré très tôt cette problématique dans son approche et son organisation, avec notamment le recrutement de Julien VEYS en tant que directeur du business development en 2016.

Cependant, il est possible que la Société ne parvienne pas à conclure de partenariat pour la vente et le marketing de ses produits dans des conditions économiquement raisonnables.

Ses partenaires pourraient ne pas mettre en œuvre tous les moyens convenus dans le cadre des accords conclus avec la Société, et notamment ne pas dédier ceux nécessaires à une bonne pénétration du marché. Des restrictions budgétaires ou des changements de stratégie de ces partenaires pourraient également retarder la commercialisation des produits de la Société ou diminuer son efficacité. En particulier, la priorité pourrait être donnée à la commercialisation d'autres produits.

Par ailleurs, la Société ne peut garantir qu'aucun de ses partenaires ne développera ou ne cherchera à développer une approche thérapeutique concurrente de celle de la Société.

Des différends relatifs à la stratégie commerciale pourraient enfin survenir entre la Société et certains de ses partenaires industriels.

De tels événements pourraient avoir un impact négatif significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.1.8.2 Risques liés à la mise sur le marché des produits

La Société ne peut garantir l'obtention des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) de ses produits.

Un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) se construit sur toute la durée de développement d'un candidat-médicament. Même si à ce stade la Société ne fait pas face à cette problématique, la Société veille activement au respect permanent d'une démarche qualité (incluant les Bonnes Pratiques Cliniques et les Bonnes Pratiques de Fabrication) afin de garder toutes ses chances pour l'obtention future des AMM dans de bonnes conditions.

L'obtention de ces autorisations dépendra :

- de la possibilité de poursuivre ou de faire poursuivre le développement de ses candidats-médicaments actuellement en phase de développement d'une phase clinique à la suivante ;
- de la capacité de la Société à mener à bien les essais cliniques requis, dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers initialement prévus. A noter que toute étude clinique est soumise à l'accord préalable des autorités de santé des pays dans lesquels il est prévu de mener l'étude et

de comités d'éthique : un avis négatif pourrait entraver ou stopper le programme de développement clinique de la Société ;

- du suivi des Bonnes Pratiques Cliniques par la Société et ses partenaires ; et
- le cas échéant, de la capacité de certains partenaires à obtenir les autorisations nécessaires à la commercialisation de ses produits.

La Société pourrait ne pas obtenir d'AMM pour un ou plusieurs produits et donc ne pas pouvoir commercialiser ces produits dans la zone géographique concernée.

En cas de survenance d'événements indésirables graves, les autorités compétentes des différents pays pourraient suspendre ou mettre un terme provisoire ou définitif des essais cliniques en cours et retarder ou annuler la mise sur le marché des produits concernés.

La survenance de l'un ou l'autre de ces risques pourrait avoir un impact négatif significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

La Société pourrait ne pas réussir à commercialiser ses produits.

Aucun candidat-médicament de la Société n'a à ce jour fait l'objet d'une demande d'AMM par la Société. Si elle obtient l'autorisation de commercialiser ses produits, il pourrait lui falloir du temps pour gagner l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payants.

Le développement de la Société dépendra notamment de son aptitude à faire accepter chacun de ses produits par le marché qui reposera sur plusieurs facteurs, tels que :

- son efficacité et le bénéfice thérapeutique perçu par les prescripteurs et les patients ;
- 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 développement d'un ou plusieurs produits concurrents pour la même indication.

En outre, la commercialisation des produits de la Société dépendra de sa capacité à pénétrer les marchés étrangers et notamment de sa capacité à nouer des partenariats commerciaux et industriels. Même si les produits de la Société sont susceptibles d'apporter une amélioration de l'efficacité thérapeutique des traitements, une mauvaise pénétration du marché, résultant d'un ou plusieurs des facteurs décrits ci-dessus, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

Les AMM pourraient être retirées ou modifiées même après la commercialisation des produits de la Société.

Si les produits commercialisés par la Société venaient à présenter des effets secondaires ou indésirables importants non repérés durant les phases de développement clinique, les AMM pourraient être modifiées voire même retirées.

La société pourrait ne plus être en mesure de poursuivre la commercialisation des produits concernés pour tout ou partie des indications visées. Ceci aurait un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

Le prix de vente des produits et le taux de remboursement des produits dans les différents pays pourraient compromettre leur succès commercial.

Le succès commercial des produits de la Société dépendra, en partie, des conditions de fixation du prix de vente de ses produits par les commissions et organismes publics compétents et des conditions de leur remboursement par les organismes sociaux ou les assurances privées dans les pays où la Société entend commercialiser ses produits.

Dans un contexte de maîtrise des dépenses de santé et en fonction des pays, la pression à la baisse sur les prix de vente et les niveaux de remboursement s'intensifie du fait notamment :

- des contrôles de prix imposés par les organismes gouvernementaux ;
- du déremboursement croissant de certains produits ;
- de la difficulté à obtenir et à maintenir un taux de remboursement satisfaisant.

L'ensemble de ces facteurs aura un impact direct sur la capacité de la Société à dégager des marges suffisantes et du profit sur les produits concernés.

Le prix accepté pour le remboursement des produits de la Société fera l'objet de négociations avec les autorités compétentes, pays par pays, au vu des résultats cliniques obtenus pour chacun des produits concernés. La détermination de ce prix dépend notamment des prix retenus pour des traitements standards mais prend aussi en compte le bénéfice apporté aux patients au vu de résultats cliniques et plus largement le bénéfice pour l'ensemble de la population traitée.

Ces évolutions de remboursement pourraient affecter de façon significativement défavorable la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

RISQUES FINANCIERS DE LA SOCIETE

4.1.9 Risques relatifs aux pertes historiques de la Société

La Société n'a réalisé aucun chiffre d'affaires au cours des deux derniers exercices. Ses produits opérationnels sont constitués de subventions, du crédit d'impôt recherche et du crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi. Depuis sa création en 2013, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles. Aux 31 décembre 2018 et 2017, les pertes opérationnelles s'élèvent respectivement à -6.990.445 € et -2.719.192 €.

Les pertes enregistrées par la Société sont dues aux frais de recherche et développement internes et externes, notamment liés à la réalisation des essais précliniques et cliniques dans le cadre principalement du développement des produits THN102, THN201 et THN101.

La Société pourrait connaître des pertes opérationnelles au cours des prochaines années, au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement se poursuivront, en particulier du fait :

- des programmes cliniques en cours notamment sur ses trois candidats-médicaments THN102, THN201 et THN101 ;
- de l'augmentation des coûts de recherche et développement liés au développement de ses projets ;

Sur les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017, les pertes nettes de la Société s'élèvent respectivement à -5.300.630 € et -2.114.811 €.

4.1.10 Risques de coûts des études cliniques plus importants que prévus

La poursuite des activités de recherche dépend de la capacité de la Société à trouver du financement extérieur.

A ce jour, la Société n'a réalisé aucun chiffre d'affaires résultant d'une activité de vente de ses produits et a donc subi des pertes face aux besoins que nécessitent ses différents programmes de recherche. Ses activités ont été financées par une levée de fonds de 3,6M€ en deux tranches en 2014, par l'obtention d'avances remboursables et de subventions, par le remboursement de créances de crédit impôt recherche (« CIR »), et par l'introduction en bourse la société en Octobre 2017.

La Société a et aura besoin de capitaux en vue de financer ses programmes de développements actuels et futurs. Si la Société n'arrivait pas à lever les fonds nécessaires au financement de ses activités de recherches précliniques et cliniques, elle ne serait pas en mesure de poursuivre son activité et son développement.

4.1.11 Risques liés au Crédit Impôt Recherche

La Société bénéficie du Crédit d'Impôt Recherche (CIR) qui prévoit un mécanisme d'incitation fiscale au développement de l'effort de recherche scientifique et technique des entreprises françaises par voie d'octroi d'un crédit d'impôt. 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.

Le Crédit Impôt Recherche de l'exercice 2018 s'élève à 1.706.555 € contre 719.996 € en 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.

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) au titre du régime des PME au sens Européen. 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.

4.1.12 Risques de liquidité

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 en mars 2013, la Société du fait de la nature de ses activités n'a pas généré de chiffre d'affaires. Ses activités ont été financées par une levée de fonds de 3,6 M€ en deux tranches en 2014, par l'obtention d'avances remboursables et de subventions, par le remboursement de créances de Crédit Impôt Recherche et par l'introduction en bourse de la société en octobre 2017.

Au 31 décembre 2018, la trésorerie et équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à 15.170.844 € contre 18.226.084 € au 31 décembre 2017. Les dépenses engagées par la Société dans le cadre de la réalisation de ses essais cliniques et précliniques restent importantes générant à ce jour des flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles négatifs. Ces flux se sont élevés respectivement à -5.538.790 € et -1.891.797 € pour les exercices clos le 31 décembre 2018 et le 31 décembre 2017.

Comme décrit dans l'annexe aux comptes (cf. note 2.2.3 des annexes aux états financiers présentées à la section 20.1 du présent document de référence), le principe de continuité d'exploitation a été approuvé par l'Assemblée générale des actionnaires en date du 20 juin 2018.

La Société dispose d'une trésorerie de 15.170.844 € au 31 décembre 2018, qui lui permettra de couvrir les besoins de trésorerie sur les 12 prochains mois et jusqu'à mai 2020.

Le développement de la technologie de la Société et la poursuite de ses différents programmes de développement cliniques continueront dans le futur à générer des besoins de financement importants. Il se pourrait que la Société se trouve dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance, ce qui la conduirait à rechercher d'autres sources de financement.

Dans le cas où la Société leverait 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 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 ses programmes d'essais précliniques et cliniques ;
- conclure des partenariats ou des accords de collaboration à des conditions moins favorables pour elle 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, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.1.13 Risques de dilution

Les actionnaires de la Société pourraient voir leurs parts être diluées par l'émission ou l'attribution d'actions ou d'instruments financiers donnant accès au capital de la Société.

Depuis sa création en mars 2013, la Société a émis ou attribué des bons de souscription d'actions (BSA), des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) et des obligations convertibles en actions.

A la date d'enregistrement du Document de référence, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral de l'ensemble des droits donnant accès au capital de la Société, s'élève à 410 308 actions, soit une dilution maximale d'environ 13,15% sur la base du capital existant à la date du Document de référence (en tenant compte de la division par 4 de la valeur nominale des actions). La dilution en droit de vote serait identique (sans tenir compte des droits de vote double).

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et salariés et afin d'attirer des compétences complémentaires, la Société a procédé à des attributions de bons de souscription d'actions (BSA) et de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE). La Société pourrait procéder à l'avenir à de nouvelles émissions ou attributions d'actions ou d'instruments financiers donnant accès au capital de la Société pouvant entraîner une dilution, potentiellement significative, pour les actionnaires actuels et futurs de la Société.

Par ailleurs, les résolutions d'émission approuvées par l'assemblée générale du 20 juin 2018 statuant à titre extraordinaire ont consenti au conseil d'administration des délégations en vue de réaliser une ou plusieurs augmentations de capital et/ou émissions de valeurs mobilières donnant accès au capital, dont le détail (notamment les modalités de fixation du prix d'émission et les décotes éventuelles) figure à la section 21.1.5 « Capital autorisé » du présent Document de référence.

4.1.14 Risques de change

La trésorerie de la Société est investie dans des produits de placements en euros exclusivement. Au 31 décembre 2018, l'intégralité de la trésorerie était libellée en euros. La stratégie de la Société étant de favoriser l'euro comme devise dans le cadre de son activité, les principaux risques liés aux impacts de change des achats en devises sont considérés comme non significatifs.

Au regard de ces montants peu significatifs, la Société n'a pas pris, à ce stade, de disposition de couverture de taux de change. La Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité à l'étranger et ne résulte dans une plus grande exposition au risque de change contraignant ainsi la Société à recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

4.1.15 Risques de taux d'intérêt

La Société n'a pas une grande exposition au risque de taux d'intérêts en ce qui concerne les postes d'actif de son bilan car les valeurs mobilières de placements sont constituées de dépôts à terme, les disponibilités sont constituées uniquement de comptes bancaires.

Concernant le passif, une partie de l'endettement de la Société est sous la forme de crédits bancaires à taux variables et totalisant 2,5M€ au 31 décembre 2018. Cependant la majorité (60%) de cet endettement est couvert par des swaps de taux.

Compte tenu du faible niveau de rémunération actuelle des placements de la Société, et du niveau limité de l'endettement et des couvertures en place, celle-ci considère que toute évolution aurait un impact non significatif sur son résultat net au regard du montant des pertes générées par son activité opérationnelle.

En conséquence, la Société estime ne pas être exposée à un risque significatif de variation de taux d'intérêts.

ASSURANCES ET COUVERTURE DE RISQUES

La Société a mis en œuvre une politique de couverture des principaux risques liés à son activité et susceptibles d'être assurés avec des montants de garantie qu'elle estime compatible avec la nature de son activité, et continuera

à appliquer la même politique dans le cadre du développement futur de son activité. Les polices d'assurance souscrites par la Société contiennent les exclusions et plafonds de garantie ainsi que les franchises habituellement imposées par les compagnies d'assurance sur le marché.

La Société ne peut cependant garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, des couvertures d'assurances similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait la conduire à accepter des polices d'assurances plus onéreuses et/ou à assumer un niveau de risque plus élevé. Ceci en particulier au fur et à mesure qu'elle développera ses activités.

Tableaux récapitulatifs des principales assurances souscrites par la Société :

Assurances sur les essais cliniques :

ASSUREUR	DATE DE FIN D'ESSAI	PRINCIPAUX MONTANTS DE GARANTIES	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES
CNA	01/03/2018	1 000 000 € par victime 6 000 000 € par protocole de recherche	Protocole n° THN01-101 / OP101617.THE Période de couverture du 01/10/2017 au 01/03/2018 Nombre de patients : 18 Pays : France
CHUBB	31/12/2019	1 000 000 € par victime 6 000 000 € par protocole de recherche	Protocole n° THN101-101/OP206018.THE Période de couverture du 01/01/2019 au 31/12/2019 Nombre de patients : 100 dont 40 patients inclus Pays : France
CHUBB	30/05/2019	500 000 € par victime 5 000 000 € par protocole de recherche	Protocole n° THN102-202 Période de couverture du 01/03/2018 au 30/05/2019 Nombre de patients : 30 Pays : Allemagne
CHUBB	30/05/2019	1 000 000 € par victime 6 000 000 € par protocole de recherche	Protocole n° THN102-202 Période de couverture du 01/03/2018 au 30/05/2019 Nombre de patients : 21 Pays : France
CHUBB	30/05/2019	HUF 50,000,000 par victime HUF 200,000,000 par protocole de recherche	Protocole n° THN102-202 Période de couverture du 01/03/2018 au 30/05/2019 Nombre de patients : 15 Pays : Hongrie
CHUBB	30/05/2019	250 000 € par victime 2 000 000 € par protocole de recherche	Protocole n° THN102-202 Période de couverture du 01/03/2018 au 30/05/2019 Nombre de patients : 35 Pays : République Tchèque
XL	30/05/2019	5 000 000 € pour la durée de l'essai clinique combinée pour blessures corporelles	Protocole n° THN102-202 Période de couverture du 01/05/2018 au 30/04/2019 Nombre de patients : 25 Pays : USA
CNA	30/05/2019	1 000 000 € par victime 6 000 000 € par protocole de recherche 10 000 000 € pour l'ensemble des réclamations présentées pendant une année d'assurance au titre de plusieurs protocoles de recherches	Protocole n° THN201-101 Période de couverture du 01/09/2018 au 31/12/2019 Nombre de patients : 400 sreenés et 180 randomisés Pays : France

Autres assurances :

ASSUREUR	ECHÉANCE PRINCIPALE	RENOUVELLEMENT / DATE DE FIN	PRINCIPAUX MONTANTS DE GARANTIES	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES
AIG	13-mars	Par tacite reconduction	5 000 000 €	Territorialité : Monde entier à l'exclusion des réclamations directement ou indirectement fondées sur des fautes professionnelles commises au sein des filiales ou des participations immatriculées aux USA ou au Canada
HISCOX	01-nov	Par tacite reconduction	Voir conditions particulières	Adresse du risque : 60 avenue Rockefeller Bioparc Lyon Immeuble Laennec 69008 LYON
CHUBB	30-mai	Par tacite reconduction	Décès et invalidité : 100 000 €	Essai Clinique THN102-202 Pays : ALLEMAGNE 30 patients
ALLIANZ	13-sept	Par tacite reconduction	Voir conditions particulières	Maxmum 5 000 kms / An
GSC	01-janv	Par tacite reconduction	Formule 70% sur 24 mois	Monsieur Mathieu Charveriat
GSC	01-janv	Par tacite reconduction	Formule 70% sur 24 mois	Monsieur Franck Mouthon
METLIFE	17-nov	30/11/2034	DC + PTIA : 500 000 €	Monsieur Franck Mouthon
AXA	01-déc	01/12/2034	DC + PTIA : 500 000 €	Monsieur Mathieu Charveriat Cotisation hors frais association

EVENEMENTS EXCEPTIONNELS ET LITIGES

A la date du présent document de référence, il n'existe pas de procédure administrative, pénale, 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 un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

5. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE

5.1.1 Dénomination sociale de la Société

La Société a pour dénomination sociale : THERANEXUS.

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société a été inscrite auprès du RCS d'Evry le 19 mars 2013 sous le numéro 791 889 777.

L'assemblée générale à caractère mixte des actionnaires en date du 29 octobre 2014 a transféré le siège social de la Société auprès du RCS de Lyon sous le numéro 791 889 777.

5.1.3 Date de constitution et durée

La Société a été constituée pour une durée de 99 ans s'achevant le 19 mars 2112, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

5.1.4 Siège social de la Société, forme juridique, législation régissant ses activités

Initialement constituée sous forme de société par actions simplifiée, la Société a été transformée en société anonyme par décision de l'assemblée générale des actionnaires réunie le 29 octobre 2014.

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

Le siège social de la Société est situé au : dans les locaux de la Pépinière LAENNEC – bureau n° 3E – Niveau 1 - 60 avenue Rockefeller – 69008 Lyon

Adresse courriel : investisseurs@theranexus.fr

Site Internet : www.theranexus.com

Téléphone : 01.46.54.83.59

5.1.5 Événements marquants dans le développement de la Société

2013

- Mars : création de la Société sous la forme d'une société par actions simplifiée par Franck MOUTHON et Mathieu CHARVERIAT
- Avril : la Société obtient le statut de Jeune Entreprise Innovante

- Juin : signature d'un accord de licence exclusive mondiale de brevets et de communication de savoir-faire avec le CEA et BMSystems, couvrant notamment la plateforme technologique de la Société et qui vise à protéger des combinaisons thérapeutiques impliquant d'une part un agent anti-connexine et d'autre part un médicament psychotrope, pour traiter des maladies psychiatriques et neurodégénératives.
- Début d'une étude préclinique de pharmacologie de sécurité pour le candidat-médicament THN102 (combinaison modafinil/flécaïnide) dans les indications de trouble de l'éveil et en particulier dans l'indication de la Narcolepsie

2014

- Poursuite du programme de R&D afin d'identifier et caractériser des modulateurs de connexine
- 1ère administration chez l'Homme dans le cadre du programme de R&D du candidat-médicament THN102 (phase Ia)
- Enrichissement du profil pharmacologique préclinique du produit dans le cadre du programme de R&D du candidat-médicament THN101 (combinaison amitriptyline/méfloquine) ayant pour objectif d'étudier la combinaison antidépresseur-modulateur pour améliorer les traitements des douleurs neuropathiques
- Octobre 2014 :
 - transformation en société anonyme à directoire et conseil de surveillance
 - transfert du siège social à Lyon
 - augmentation de capital d'un montant total (prime d'émission incluse) de près de 2,5 M€ par l'émission de 199.504 actions de préférence de catégorie A auprès d'Auriga Partners, d'Emergence Innovation (Sofimac Régions), du CEA Investissement (via son fonds Amorçage Technologique Investissement) et de Rhône-Alpes Création¹
 - émission à titre gratuit de 94.384 bons de souscription d'obligations convertibles (BSOC) au profit des investisseurs cités ci-dessus

2015

- 1^{ère} étude d'efficacité chez l'Homme dans le cadre du programme de R&D du candidat-médicament THN102. La Phase Ib est réalisée à l'Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) de Percy et est soutenue financièrement par la Direction générale de l'armement (DGA) dans le cadre d'un projet RAPID (Régime d'appui PME pour l'innovation duale)

¹ Rhône-Alpes Création devient KREAXI en fusionnant avec Banexi Ventures Partners

- Initiation d'un nouveau programme de R&D : le candidat-médicament THN201 (combinaison donépezil/méfloquine) pour le traitement des troubles neurocognitifs dans la maladie d'Alzheimer
- Finalisation du package pharmacologique préclinique du produit dans le cadre du programme de R&D du candidat-médicament THN101

2016

- Avril : exercice de la totalité des BSOC entraînant la souscription de 94.384 obligations convertibles (OC) au prix de 12,38 €, représentant un emprunt total de 1.168.473 €.
- Résultat de la 1^{ère} étude d'efficacité chez l'Homme et lancement de la phase IIa chez les patients atteints de narcolepsie dans le cadre de la poursuite du programme de R&D du candidat-médicament THN102
- Initiation de la phase préclinique réglementaire du produit dans le cadre du programme de R&D du candidat-médicament THN101
- Finalisation du package pharmacologique préclinique du produit dans le cadre du programme de R&D du candidat-médicament THN201

2017

- Poursuite de la phase II du programme de développement du candidat-médicament THN102 dans la narcolepsie
- Initiation de la phase préclinique réglementaire du produit dans le cadre du programme de R&D du candidat-médicament THN201
- Finalisation de la phase préclinique réglementaire du produit dans le cadre du programme de R&D du candidat-médicament THN101
- Juin : obtention par la Société de la qualification BPI "Entreprise Innovante" pour les Fonds Communs de Placement dans l'Innovation (FCPI)
- Octobre : introduction en bourse de la société sur le marché Euronext Growth

2018

- Juillet : Début du recrutement de l'essai clinique pour le THN102 dans la maladie de Parkinson.
- Septembre : lancement d'une étude phase Ib du candidat-médicament THN201 visant à démontrer la sécurité et l'efficacité (en tant que pro-cognitif) du candidat-médicament THN201 chez le volontaire sain

- Janvier : Annonce du projet NeuroLead : plateforme de criblage et développement de candidats-médicaments montée en collaboration avec le Collège de France et le CEA et financée majoritairement (à hauteur de 6,2 M€) par la Banque Publique d'Investissement.
- Février : résultats de l'étude de phase 2 du THN102 dans la Narcolepsie. L'étude n'a pas permis de démontrer la supériorité du THN102 sur le modafinil chez une population de patients narcoleptiques souffrant de somnolence résiduelle très importante sous modafinil

INVESTISSEMENTS

5.1.6 Principaux investissements réalisés au cours des exercices 2017 et 2018

Les principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices sont détaillés ci-dessous :

Comptes retraités <i>(normes françaises, en euros)</i>	31/12/2018 <i>(12 mois)</i>	31/12/2017 <i>(12 mois)</i>
Immobilisations incorporelles	319 920	140 497
Immobilisations corporelles	8 703	8 770
Immobilisations financières	138 980	201 108
Total acquisitions	467 604	350 375

Toutes les dépenses de recherche et développement sont comptabilisées en charges. Les investissements en immobilisations incorporelles au cours des périodes présentées ont concerné les frais de brevets et de licences.

Les investissements en immobilisations corporelles effectués sur les périodes présentées concernent du matériel de bureau et informatique.

5.1.7 Principaux investissements en cours de réalisation

Depuis le début de l'exercice 2019, la Société a commencé à réaliser des investissements en équipements scientifiques de montants plus importants qu'historiquement. Ces investissements sont réalisés dans le cadre du projet NeuroLead : plateforme de criblage et développement de candidats-médicaments montée en collaboration avec le Collège de France et le CEA et financée majoritairement par la Banque Publique d'Investissement.

5.1.8 Principaux investissements envisagés

La Société prévoit de poursuivre ces investissements en équipements pendant la durée du projet NeuroLead (4 ans).
A la date du présent document de référence, les achats et engagements d'achat de matériel de laboratoire destinés au projet NeuroLead totalisent 834k€.

6. APERCU DES ACTIVITES

Résumé

Fondée en 2013, Theranexus est une société biopharmaceutique qui développe des candidats-médicaments pour le traitement des maladies du système nerveux central (SNC). La Société est partie du constat que les médicaments psychotropes proposés actuellement dans les troubles neurologiques (tels que l'épilepsie, la narcolepsie, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, les douleurs neuropathiques, les affections psychiatriques, ...) présentaient une efficacité limitée et le développement de nouveaux traitements demeurait un enjeu industriel considérable. Anciens chercheurs au CEA (Commissariat à l'Energie Atomique), les fondateurs, Franck MOUTHON et Mathieu CHARVERIAT, ont identifié le rôle important joué par les cellules non neuronales (autrement appelées « cellules gliales »), longtemps négligées dans la réponse des neurones à ces médicaments psychotropes. Leur recherche a permis de découvrir qu'en modulant l'organisation des réseaux des cellules non-neuronales, il était possible d'accroître l'efficacité de médicaments psychotropes. Cette technologie protégée, déclinable sur de multiples indications, consiste ainsi à agir simultanément sur les cellules gliales et sur les neurones. C'est cette approche unique et de rupture dans le domaine du système nerveux central que Theranexus développe aujourd'hui dans quatre pathologies. En l'espace de quatre ans, la Société a déjà réalisé d'importants développements précliniques, cliniques et technologiques ayant notamment conduit à un premier candidat-médicament, le THN102, qui a déjà fait la preuve chez l'homme de sa sécurité dans des phases Ia et Ib et de sa supériorité d'efficacité par rapport au traitement psychostimulant de référence (le modafinil) dans une phase Ib chez des volontaires sains après privation de sommeil.

Les troubles neurologiques, un enjeu sociétal lourd et un marché en forte attente d'innovation thérapeutique

Les troubles neurologiques affectent près d'un milliard de personnes dans le monde et cette proportion est en croissance forte avec le vieillissement de la population. Ils sont l'une des premières causes d'invalidité et leurs coûts globaux (estimés à plus de 2 000 Mds€^{2,3}) correspondent à plus d'un tiers des dépenses mondiales de toutes les maladies réunies.

En 2016, les médicaments psychotropes représentaient la plus grande part de marché au monde avec 15.6%⁴. Au sein de ce groupe figurent notamment les analgésiques, les médicaments contre des maladies telles que l'épilepsie ou la maladie de Parkinson, ainsi que les traitements contre les affections psychiatriques (anxiété, dépressions).

En dépit de l'existence de nombreux médicaments adressant ces maladies du SNC les besoins médicaux restent très importants et l'industrie pharmaceutique fait aujourd'hui face à deux défis majeurs :

1. la chute en série de brevets clés pour un nombre important de médicaments « blockbusters » (c'est-à-dire générant plus de 1 Mds\$ de revenus par an) ;
2. un taux d'échec élevé pour les nouveaux traitements ciblant les troubles neurologiques.

L'intensité de la recherche dans ce domaine par les grands acteurs de l'industrie pharmaceutique s'accompagne d'une forte demande de nouveaux projets à même de permettre un renouvellement de leurs portefeuilles de

² Gustavsson et al., Eur Neuropsychopharmacology, 2011

³ OMS / Neurological Disorders: Public Health Challenges, 2015

⁴ QuintilesIMS Suisse, 2017

médicaments. Cette aire thérapeutique est une opportunité unique pour les sociétés de biotechnologies qui sont aujourd'hui en mesure d'apporter des solutions nouvelles.

Theranexus à travers sa plateforme innovante de génération de candidats-médicaments est idéalement positionnée pour participer à la réponse à ces forts besoins médicaux et industriels. La notion de plateforme recouvre la capacité opérationnelle de la Société à sélectionner et à identifier ses candidats-médicaments. Ce processus de sélection et d'identification s'opère par une première étape essentielle pour la Société qui permet de valider un environnement favorable pour le choix du couple candidat-médicament/indication d'un point de vue *business* (marché, besoin médicaux, concurrence, positionnement, viabilité économique etc.) et d'un point de vue recherche et développement réglementaire (modèles précliniques, biomarqueurs précliniques et cliniques, chemin optimisé pour atteindre la preuve de concept chez le patient, etc.). La deuxième étape clé de cette plateforme consiste à utiliser des modèles cellulaires *in vitro* et des modèles précliniques *in vivo* pour retenir le meilleur candidat-médicament à développer sur la base de son apport en matière d'efficacité par rapport à la première ligne de traitement dans l'indication retenue. La plateforme Theranexus caractérise ainsi un processus de développement balisé et répliquable dans différentes indications thérapeutiques.

Theranexus a annoncé début 2019 le lancement du projet NeuroLead. Pour conduire ce programme, coordonné par Theranexus en collaboration avec le Collège de France et le CEA, le consortium a obtenu un financement de 6,2 millions d'euros dans le cadre du Programme d'Investissements d'Avenir (PIA) opéré par Bpifrance (Projet de recherche et développement Structurant pour la Compétitivité, PSPC). Les deux tiers de ce montant financeront directement les activités de Theranexus (50% sous forme de subventions et 50% sous forme d'avances dont le remboursement est conditionné à la réussite du projet), le dernier tiers venant financer les activités des partenaires académiques (le CEA et le Collège de France) sur la plateforme. L'ensemble des financements est étalé sur la durée du projet (4 ans). Le consortium est formalisé par un accord tripartite entre Theranexus, le CEA et le Collège de France. A la date du présent document de référence, cet accord est en cours de finalisation. La signature d'un tel accord constitue une condition suspensive à l'obtention des financements accordés par BPI France

Prévu sur quatre ans, le programme NeuroLead aura pour objectif de développer et valider une plateforme de découverte de candidats médicaments combinant les dernières innovations en neurosciences et l'intelligence artificielle, afin de généraliser et de systématiser le concept thérapeutique porté par Theranexus, en amplifiant ses capacités d'applications thérapeutiques. NeuroLead permettra également d'optimiser le potentiel de valeur médicale des candidats médicaments, en intégrant l'identification et la qualification fine du besoin médical, dès leur conception et tout au long de leur développement.

Actuellement, Theranexus poursuit ses activités de sélection et de caractérisation en précliniques des prochains candidats médicaments pouvant enrichir le portefeuille de projets cliniques de la société.

Une solution thérapeutique innovante, qui améliore l'efficacité des traitements existants du SNC

La stratégie thérapeutique de Theranexus repose ainsi sur le ciblage simultané des neurones et des cellules non-neuronales, par la conception et le développement de combinaisons de deux médicaments distincts :

- un premier médicament psychotrope ciblant l'activité neuronale (antidépresseurs, psychostimulants, etc.) ;

- un second médicament ciblant les cellules non-neuronales (plus spécifiquement les astrocytes).

Ces combinaisons, en agissant sur l'environnement cellulaire neuronal immédiat devraient permettre de maximiser la réponse du cerveau aux médicaments psychotropes et ainsi de proposer des médicaments plus efficaces dans les indications neurologiques choisies.

Une plateforme technologique puissante, générant un portefeuille diversifié de médicaments brevetés

Ce positionnement innovant, de combinaisons de deux médicaments connus agissant simultanément sur les neurones et les cellules non-neuronales, a permis à Theranexus de déployer une plateforme de génération et de développement de candidats-médicaments à forte valeur ajoutée en :

- s'inscrivant directement en supériorité par rapport à la première ligne de traitement dès les phases précoces et devrait l'être également tout au long du développement, lorsque cette première ligne existe dans la mesure où i) la base même de la technologie est de renforcer l'efficacité d'un psychotrope donné, ii) le psychotrope retenu pour rentrer dans la stratégie thérapeutique Theranexus est la première ligne de traitement dans l'indication initiale sélectionnée, iii) le choix de la meilleure combinaison s'établit sur la base de la supériorité d'efficacité préclinique démontrée dans des modèles animaux pertinents pour l'indication et pour le psychotrope, et enfin iv) l'établissement de l'efficacité pharmacologique du candidat médicament peut se faire dès la phase Ib chez les volontaires sains et l'établissement de l'efficacité chez le patient se fait en phase II.
- bénéficiant d'un nouveau monopole d'exploitation sur les combinaisons et leur usage thérapeutique dans une série d'indications à l'aide de familles de brevet protégeant ces combinaisons ;
- augmentant la probabilité, la vitesse et l'agilité d'accès au marché de la combinaison en tirant profit des connaissances déjà disponibles sur les deux médicaments.

La technologie Theranexus et ses applications sont aujourd'hui protégées par plusieurs familles de brevets. Cette politique d'innovation et de protection de sa propriété intellectuelle constitue, pour la Société, une importante barrière à l'entrée contre d'éventuels concurrents.

Tournée vers les besoins médicaux et industriels prioritaires, Theranexus a choisi de décliner sa stratégie à travers le développement de trois premiers programmes propriétaires.

Le THN102, premier produit phare de la plateforme Theranexus ayant atteint la preuve de concept clinique et actuellement en phase II pour le traitement des troubles de l'éveil, de l'attention et de la cognition dans la maladie de Parkinson

Le THN102 a vocation à devenir le traitement de référence des troubles de l'éveil notamment la maladie de Parkinson. Il consiste en une combinaison de modafinil, première ligne de traitement psychostimulant actuel sur la narcolepsie, et de flécaïnide, médicament repositionné agissant sur les cellules non-neuronales. C'est le candidat-médicament le plus avancé de la Société. Le THN102 a déjà atteint sa preuve de concept clinique chez des volontaires sains privés de sommeil en 2016. Ce candidat-médicament a déjà complété une phase II chez des patients atteints de narcolepsie. L'étude intitulée « Tolérance et efficacité du THN102 sur la somnolence chez des patients narcoleptiques » visait à démontrer la supériorité du THN102 par rapport au traitement de référence (modafinil) dans une population de patients narcoleptiques déjà traitée au modafinil, et présentant malgré ce traitement une somnolence résiduelle invalidante. Le profil de sécurité et de tolérance du THN102 a été jugé très

satisfaisant. Cependant, les résultats ne permettent pas de constater de différence d'efficacité entre THN102 (combinaison de modafinil et flécaïnide) et le modafinil seul, sur le critère principal de l'étude (échelle de somnolence d'Epworth). Les résultats de cette étude encore en cours d'analyse. Une surreprésentation de patients narcoleptiques très faiblement répondeurs semble expliquer une absence de différence d'efficacité du THN102 par rapport au traitement de référence. La trop faible réponse au modafinil de la population de patients sélectionnés dans l'étude ne permettant pas d'établir de supériorité du THN102. A la date du présent document de référence, le THN102 est en cours de phase II chez des patients atteints de somnolence excessive en journée dans la maladie de Parkinson. Le THN102 fait l'objet d'une propriété intellectuelle renforcée et est couvert par une famille de brevets expirant en 2034.

Le THN101 et le THN201 : le prolongement naturel de la plateforme Theranexus sur d'autres indications neurologiques majeures

Grâce à sa plateforme technologique, Theranexus s'oriente stratégiquement vers d'autres indications neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer ou les douleurs neuropathiques. Le deuxième candidat-médicament de la Société, le THN201, a ainsi pour vocation de traiter des troubles neurocognitifs dans la maladie d'Alzheimer. Il consiste en une combinaison de donepezil, agissant sur l'activité neuronale, et de méfloquine agissant sur l'activité des cellules non-neuronales. Le troisième candidat-médicament en développement de la Société, le THN101, cherche à améliorer le traitement de la douleur neuropathique. Dans la même logique, il consiste en une combinaison d'amitriptyline, agissant sur l'activité neuronale et de méfloquine, agissant sur l'activité gliale.

Theranexus a confirmé la dose de méfloquine permettant d'atteindre l'exposition plasmatique recherchée à l'aide d'une étude de pharmacocinétique chez l'Homme. Cette étude menée sur sujets sains a été finalisée au premier trimestre 2018. Elle a permis d'identifier les doses à tester en clinique au sein des combinaisons et donc de lancer la fabrication des unités thérapeutiques. Ceci constitue une première étape dans les programmes de développement de THN201 et de THN101, la méfloquine étant utilisée comme modulateur de l'activité gliale dans ces deux candidats-médicaments.

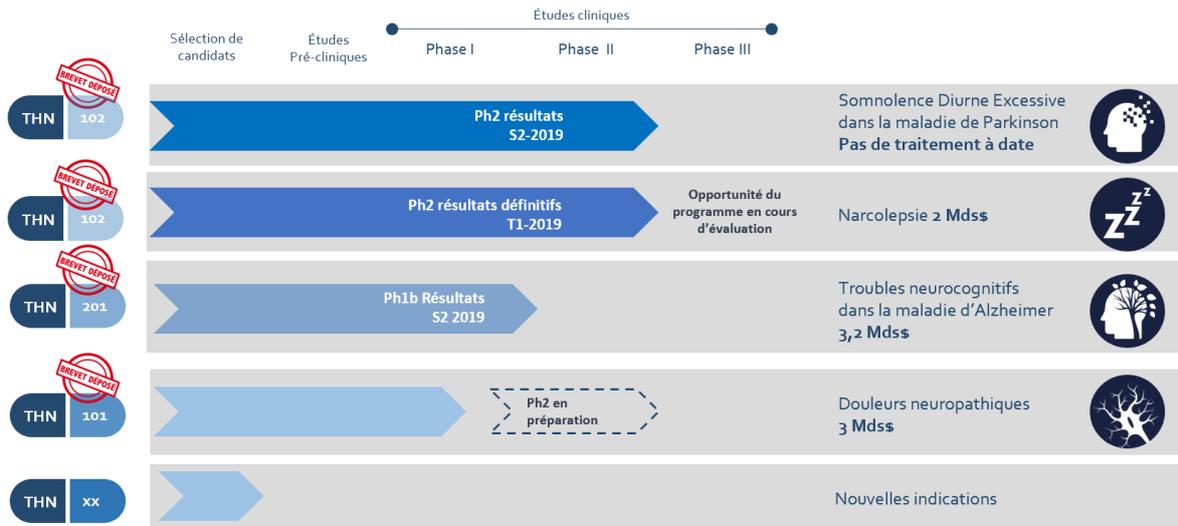
Un essai clinique de Phase Ib sur la combinaison THN201 (donepezil combiné à la méfloquine), visant à comparer ses effets au traitement de référence dans les troubles neurocognitifs liés à la maladie d'Alzheimer, a été lancé au second semestre 2018, les résultats sont attendus à la fin du deuxième semestre 2019.

Concernant le candidat médicament THN101 (combinaison entre l'amitriptyline et la méfloquine), une étude de phase 1a est en cours et un programme de phase 2 est déjà défini.

Le THN201 est couvert par une famille de brevets expirant 2032, et le THN101 par une famille de brevets expirant en 2036.

Le THN201 est couvert par une famille de brevets expirant 2032, et le THN101 par une famille de brevets expirant en 2036.

Ces trois candidats-médicaments et leurs indications thérapeutiques sont également couverts par la famille du « Brevet Principal » qui expirera en 2029.



Une stratégie thérapeutique offrant de larges opportunités de développement et de partenariats industriels

Au-delà de ses trois premiers programmes qui, après l'atteinte de jalons cliniques significatifs, pourront faire l'objet des partenariats industriels, la stratégie thérapeutique de la Société lui offre de larges opportunités de diversification :

- le développement de nouvelles combinaisons propriétaires qui consiste à conduire une combinaison brevetée de deux médicaments enregistrés, commercialisés et séparément libres de droit ;
- le management de cycle de vie de médicaments psychotropes propriété d'un industriel dont le brevet de protection arriverait à proximité de l'expiration. Dans le cadre d'un partenariat avec cet industriel lui permettant d'incorporer son médicament psychotrope en fin de protection au sein d'une nouvelle combinaison propriétaire issue de la plateforme Theranexus, il pourrait ainsi prolonger le monopole d'exploitation de son médicament et le développement de sa franchise commerciale ;
- le sauvetage de médicaments psychotropes en cours de développement clinique, rencontrant un manque d'efficacité dans les phases tardives de développement. Cette dernière possibilité s'établirait aussi dans le cadre de partenariats avec différents industriels suivant les mêmes modalités d'intervention de la plateforme Theranexus que le point précédent.

Un actionnariat de premier plan et une équipe de management particulièrement expérimentée et complémentaire

La Société est soutenue par des investisseurs spécialisés de premier plan : des fonds de capital-risque tels que Supernova Invest (via son fonds Amorçage Technologique Investissement) et Auriga Partners accompagnent la société respectivement depuis 2013 (à sa création) et 2014 (tour A) et sont également intervenus dans le cadre de l'introduction en bourse en Octobre 2017, à laquelle a participé également Arbevel. De plus, l'équipe managériale est fortement entourée par un réseau d'experts médicaux et industriels reconnus et s'appuie également sur des collaborations étroites avec des structures d'excellence (Collège de France, INSERM, CNRS, CEA, APHP, etc.). Theranexus occupe actuellement une position unique dans le domaine du traitement des maladies du système nerveux central puisqu'elle détient en propre une méthode thérapeutique et une technologie visant à adresser des marchés jusque-là non couverts de manière satisfaisante par l'industrie pharmaceutique.

LES MALADIES DU SYSTEME NERVEUX

Les **troubles neurologiques**, tels que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, les douleurs neuropathiques, l'épilepsie, les maladies psychiatriques ou les troubles du sommeil, sont liés à des **altérations de l'activité des neurones** et se caractérisent dans le monde en 2015 par les chiffres suivants :

- une personne sur cinq en souffrance ;
- la première cause d'invalidité, devant les maladies cardiovasculaires et les cancers ;
- un impact sociétal de plus de 2 000 Mds€ par an ^{5, 6};
- un marché des médicaments psychotropes de plus de 110 Mds\$⁷.

L'**industrie** sectorielle dispose de **franchises de haute valeur** massivement en **fin de protection** brevetaire et affiche une **demande d'innovation** thérapeutique **4 fois supérieure à l'offre** actuelle⁸.

L'**arsenal thérapeutique** actuellement commercialisé et en développement **cible** exclusivement **l'activité des neurones**.

Le cerveau n'est pas composé que de neurones ; les rôles majeurs des **cellules non neuronales** dans la **régulation de l'activité des neurones** font de ces cellules une **cible thérapeutique à fort potentiel**.

6.1.1 Des besoins médicaux et industriels non satisfaits

6.1.1.1 Plus d'une personne sur cinq en souffrance

Les troubles neurologiques affectent près d'un milliard de personnes dans le monde. Cette proportion est en croissance avec le vieillissement de la population. Les troubles neurologiques regroupent sous une même appellation l'ensemble des pathologies et dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique. En d'autres termes, ils touchent le cerveau, la moelle épinière, les nerfs crâniens, les nerfs périphériques, les racines nerveuses, le système nerveux végétatif ou la jonction neuro-musculaire. Les causes de telles atteintes sont diverses et variées et peuvent se manifester par un excès ou par déficit partiel ou total de fonctionnement de ces différentes composantes anatomo-fonctionnelles. Ces troubles neurologiques sont très nombreux et diversifiés. Ils comprennent, notamment, la maladie d'Alzheimer et d'autres troubles neurocognitifs, la migraine et autres

⁵ Gustavsson et al., Eur Neuropsychopharmacology, 2011

⁶ OMS / Neurological Disorders: Public Health Challenges, 2015

⁷ CNS Therapeutics, a Global Strategic Business Report – Global Industry Analysts Inc, 2015

⁸ Dealmakers' intention study | inVentiv Health Consulting | inVentivHealth.com/Consulting

douleurs, l'épilepsie, la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement, les troubles de l'éveil et du sommeil, les maladies psychiatriques et les troubles du comportement⁹.

6.1.1.2 Un coût sociétal lourd

Les troubles neurologiques sont une des premières causes d'invalidité dans le monde¹⁰. L'espérance de vie en bonne santé (espérance de vie corrigée du handicap¹¹) illustre cet impact majeur sur la vie des patients : dans les troubles neurologiques, cet impact est équivalent à celui lié aux maladies cardiaques, aux cancers et au diabète réunis. Aux forts taux d'incapacité engendrés par les troubles neurologiques chez les patients, s'ajoutent les répercussions difficilement mesurables sur l'entourage et les familles des patients : discriminations, charges émotionnelles, entraves à la vie sociale, etc.¹².

Par ailleurs, du fait de la nature persistante, chronique et fortement invalidante des troubles neurologiques, leurs coûts directs (frais de soins, prise en charge, etc.) et indirects (perte d'emploi, etc.) correspondent à plus d'un tiers des dépenses mondiales de toutes les maladies réunies et sont estimés à plus de 2 000 Mds€ par an, soit l'équivalent du produit intérieur brut d'un pays comme la France^{13, 14}.

6.1.1.3 Une industrie en attente d'innovation

Les troubles neurologiques sont adressés par les médicaments psychotropes (antiépileptiques, effecteurs cholinergiques, psychostimulants, antiparkinsoniens, antidépresseurs, antipsychotiques, analgésiques, etc.). Un médicament psychotrope est une substance chimique naturelle ou de synthèse agissant sur l'activité synaptique d'une ou de plusieurs voies de neurotransmission (sérotoninergique, noradrénergique, cholinergique, dopaminergique, glutamatergique, adenosinergique, GABAergique, etc.) du système nerveux central ou périphérique. Les médicaments psychotropes visent à réduire les symptômes présents dans les troubles neurologiques en modifiant l'activité synaptique des neurones ciblés.

Le marché des médicaments pour la prise en charge des troubles neurologiques est un marché important et en croissance. Ce marché était évalué à 111,8 Mds\$ en 2015 et devrait croître pour atteindre 128,6 Mds\$ en 2020¹⁵. Cette croissance est essentiellement portée par les besoins de plus en plus importants d'une population vieillissante avec pour corollaire l'augmentation importante du nombre de personnes souffrant de pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou encore les douleurs chroniques. C'est un marché qui présente des défis à court et moyen termes :

- le premier défi est la chute en série de brevets clés pour un nombre important de médicaments « blockbusters » (c'est-à-dire générant plus de 1 Mds\$ de revenus par an). Ainsi, une étude de 2015¹⁵ ne dénombre pas moins de 30 de ces produits phares ayant perdu ou en passe de perdre leur monopole

⁹ OMS / Neurological Disorders - Public Health Challenges 2015

¹⁰ OMS / étude charge mondiale de morbidité, 2016

¹¹ Evaluation de l'impact d'une maladie sur l'espérance de vie en bonne santé en soustrayant le nombre d'années « perdues » à cause du handicap ou d'une mort précoce lié à la maladie

¹² OMS / Neurological Disorders - Public Health Challenges, 2015

¹³ Gustavsson et al., Eur Neuropsychopharmacology, 2011

¹⁴ OMS / Neurological Disorders: Public Health Challenges, 2015

¹⁵ CNS Therapeutics, a Global Strategic Business Report – Global Industry Analysts Inc, 2015

d'exploitation sur la période 2008 - 2022. Ces chutes de brevets se traduisent par une augmentation considérable de la part des médicaments génériques à la fois dans le chiffre d'affaires global des médicaments ciblant les troubles neurologiques (16% en 2013 à une estimation de 21% en 2018¹⁵), mais également dans la part du volume global des prescriptions (50% du volume des prescriptions en 2004 à 80% en 2012 aux Etats-Unis¹⁵).

- le second défi est que le taux d'échec pour les nouvelles substances ciblant les causes des troubles neurologiques est plus élevé que ceux retrouvés pour la plupart des autres aires thérapeutiques¹⁶. Ainsi, une étude récente du Tufts University Center for the Study of Drug Development, qui surveille depuis une vingtaine d'années les temps et coûts de développement supportés par l'industrie, a montré que :
- les taux de succès étant définis comme la proportion de produits entrant en développement et mis sur le marché - pour des nouveaux traitements ciblant le Système Nerveux Central (SNC) étaient moitié moins élevés que ceux quantifiés pour les autres aires thérapeutiques sur la même période (6,2% contre 13,3% pour la période 1995 - 2007) ;
- pour les produits qui arrivaient à atteindre le marché, le temps d'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché par l'agence américaine du médicament, la Food and Drug Administration (FDA), était 31% plus important que pour les autres aires thérapeutiques (19,3 mois contre 14,7 mois en moyenne pour la période 1999 - 2013).
- les temps de développement en neurologie se sont eux aussi considérablement allongés.

En complément, il est important d'ajouter que parmi les nouveaux médicaments enregistrés figurent un nombre important de traitements pour lesquels l'amélioration du service médical rendu est jugée comme étant assez modeste avec des mécanismes d'action similaires à d'autres médicaments déjà enregistrés ^{17,18}.

La première raison évoquée pour expliquer cette situation d'échec ou d'effet modeste est la difficulté à identifier des modèles précliniques reproduisant le plus fidèlement possible le contexte des pathologies humaines. Cela va se traduire par la difficulté à reproduire chez l'homme l'effet d'un nouveau candidat-médicament observé dans les différents modèles précliniques.

En dépit de ces écueils, plusieurs acteurs de toute taille dans l'industrie continuent activement leurs recherches visant à amener des solutions nouvelles aux patients, il existe aujourd'hui près de 1 000 projets au stade du développement clinique toutes indications confondues pour le traitement des troubles neurologiques¹⁹. L'intensité de cette recherche s'accompagne aujourd'hui d'une demande forte des grands acteurs industriels de nouveaux projets à même de permettre un renouvellement de leurs portefeuilles. Cette demande ainsi que celle dans les autres aires thérapeutiques, font l'objet d'une étude annuelle réalisée auprès de décideurs de l'industrie par le cabinet inVentiv Health. L'édition 2017 de cette étude montre que la demande est 4 fois supérieure à l'offre dans le

¹⁶ Gribkoff et al., 2016

¹⁷ Gribkoff et al., 2017

¹⁸ Kaitlin et al., 2014

¹⁹ Informa Medtrack

domaine de la neurologie (pour comparaison, dans le domaine de l'oncologie, la demande est quasiment égale à l'offre)²⁰.

6.1.2 Le Système Nerveux Central

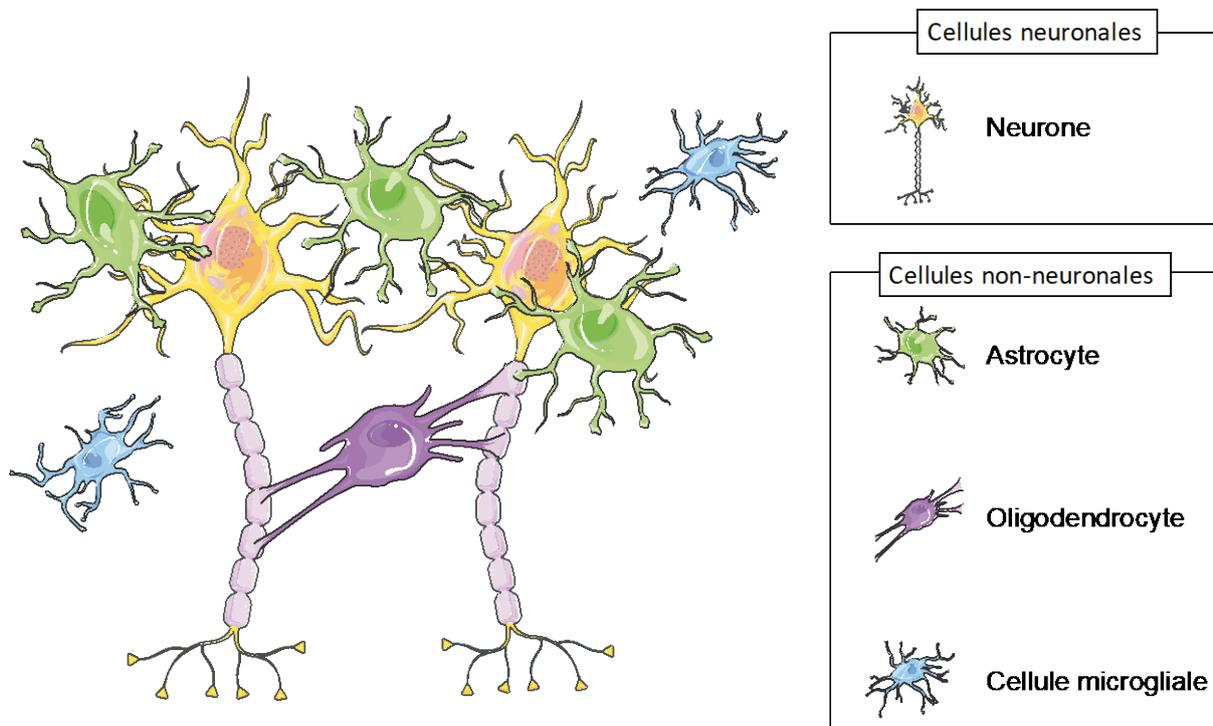
6.1.2.1 Le cerveau et la moelle épinière, deux structures constituées de populations cellulaires diverses

Le Système Nerveux Central (SNC) est composé de deux structures principales :

- le cerveau (ou encéphale), logé dans la boîte crânienne ;
- la moelle épinière (ou moelle spinale), située dans le canal rachidien entouré de vertèbres.

Le SNC est le centre de contrôle moteur mais aussi sensitif et cognitif chez tous les vertébrés. Au niveau cellulaire, il est formé par des neurones qui interagissent entre eux via leurs synapses au bout de leurs axones. Les neurones interagissent aussi avec leur environnement immédiat, formé par les cellules non-neuronales (ou cellules gliales ou glie) que sont :

- les astrocytes, qui apportent un soutien, notamment nourricier, à l'activité neuronale ;
- les oligodendrocytes, chargés de protéger les prolongements des neurones (axones) ;
- les cellules microgliales (ou microglies), globalement considérées comme les cellules immunitaires du SNC.



²⁰ Dealmakers' intention study | inVentiv Health Consulting | inVentivHealth.com/Consulting

Figure 1 : Organisation cellulaire du système nerveux (Adaptation de Servier Medical Art), constitué de cellules neuronales et de cellules non-neuronales (astrocytes, oligodendrocytes, cellules microgliales)

6.1.2.2 Les neurones, les cellules les plus connues du cerveau

Deux grands types de cellules constituent le système nerveux, les neurones et les cellules non-neuronales (ou cellules gliales).

Les neurones, les cellules les plus connues du SNC, sont des cellules excitables décrites pour leur activité électrique. Ils portent les influx nerveux, ou potentiels d'action ; ils sont organisés en réseaux à la base du contrôle des émotions, de la cognition, de la mémoire, des sens, de la douleur ou encore de la motricité. Ils sont de différents types, selon la nature des molécules, appelés neurotransmetteurs, qu'ils libèrent ou qui les activent ; ainsi sont-ils classés en neurones dopaminergiques, cholinergiques, glutamatergiques, sérotoninergiques, GABAergiques, noradrénergiques, etc. Présentant des morphologies très différentes, ils sont en général constitués d'un corps cellulaire incluant le noyau, d'un axone portant l'influx nerveux du corps cellulaire aux cellules adjacentes et de dendrites, lieu d'entrée des signaux provenant d'autres neurones. A l'interface entre ces neurones se situent classiquement les synapses chimiques, zones de contact fonctionnalisées par l'échange de neurotransmetteurs, du neurone présynaptique au neurone post-synaptique.

6.1.2.3 Les cellules non-neuronales, les partenaires privilégiés des neurones

La seconde typologie cellulaire rencontrée dans le cerveau est constituée des cellules non-neuronales, historiquement décrites comme apportant un soutien passif aux neurones. Ces cellules non-neuronales sont dorénavant considérées comme jouant un rôle clé dans la modulation fine de l'activité neuronale. Représentant près de la moitié des cellules du système nerveux - l'autre partie étant constituée par les neurones - elles incluent les astrocytes, les cellules microgliales ou encore les oligodendrocytes.

Plus spécifiquement, les astrocytes sont intimement liés aux neurones dans des structures multicellulaires appelées synapses tripartites. Ce système tri-cellulaire implique des neurones présynaptiques, qui déchargent leurs neurotransmetteurs au niveau des synapses des neurones appelés post-synaptiques, sous le contrôle fin des astrocytes adjacents. Découverte dans les années 1990, cette fonction, médiée par le relargage via les astrocytes de gliotransmetteurs se fixant sur les neurones et renforçant ainsi leur activité, est une première preuve de l'intérêt de considérer le système nerveux central dans sa globalité et non simplement du point de vue de l'activité exclusivement neuronale.

Ces cellules non-neuronales sont les cellules les plus connectées du cerveau ; elles communiquent en permanence les unes avec les autres. Dans ce cas, on parle alors de la mise en place de réseaux astrocytaires. La base moléculaire de ces réseaux est constituée par des molécules appelées connexines, petites protéines enchâssées dans les membranes des astrocytes et y créant des pores, ou canaux, reliant les cytoplasmes. Ces pores s'assemblent alors en un ensemble moléculaire appelé jonction communicante (voir Figure 2 : Les connexines, des protéines enchâssées dans la membrane). Ces jonctions, lorsque les canaux les constituant sont ouverts, permettent le transfert de nombreuses informations, sous la forme d'un transfert de charges électriques ou de petites molécules d'astrocyte en astrocyte. Ces derniers, ainsi connectés, sont capables de répondre rapidement aux besoins des neurones, leur fournissant, via les synapses tripartites, les molécules nécessaires à leur métabolisme. Ces

interactions sont dites plastiques, c'est-à-dire qu'elles évoluent dans le temps et dans l'espace, pouvant s'étendre ou se restreindre en fonction des conditions, et notamment de l'activité des neurones.

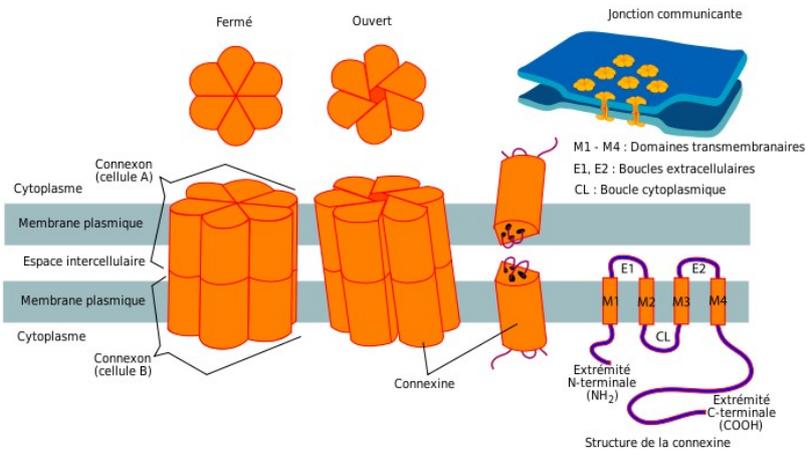


Figure 2 : Les connexines, des protéines enchâssées dans la membrane²¹

Dans cette logique, il n'est plus seulement question d'une discussion bipartite entre deux neurones, mais bien d'une interaction à trois partenaires entre les neurones présynaptiques et postsynaptiques et les astrocytes. Il est ainsi essentiel de considérer le neurone dans l'ensemble de son contexte intercellulaire et pas uniquement comme une unité indépendante, à part entière, dans le cerveau, comme c'est classiquement le cas.

6.1.2.4 Les réseaux astrocytaires comme nouvelle cible thérapeutique

Depuis de nombreuses années, les approches thérapeutiques visant les troubles neurologiques reposent sur le ciblage des synapses des neurones, considérés comme base de l'unité fonctionnelle du cerveau. Ainsi les antidépresseurs ciblent-ils, tout au moins dans leur majorité, les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques, les antipsychotiques visant les neurones dopaminergiques et les anxiolytiques ou produits hypnotiques modulant les neurones GABAergiques.

Plus spécifiquement, c'est sur l'idée fondamentale d'une activité neuronale ne pouvant pas être ciblée de façon isolée des autres cellules que s'est constituée la société Theranexus. De nombreuses recherches ont permis de démontrer que les astrocytes modulent très finement l'activité neuronale, et que la taille du réseau astrocytaire est un critère fondamental pour assurer une bonne activité neuronale²². Pour simplifier la situation en prenant des cas extrêmes, un réseau astrocytaire trop large ne permettrait pas d'assurer un soutien spécifique aux neurones en activité ; un réseau de trop petite taille serait à l'inverse incapable de fournir suffisamment de nutriments pour soutenir les actions neuronales. Il existerait donc un réseau astrocytaire d'une taille optimale permettant le meilleur soutien aux neurones adjacents. Agir sur la taille du réseau astrocytaire serait donc, dans cette logique, une méthode pour améliorer l'efficacité des médicaments visant l'activité neuronale²³.

²¹ Wikipédia

²² Rouach, N., Koulakoff, A., Abudara, V., Willecke, K., and Giaume, C. (2008). Astroglial metabolic networks sustain hippocampal synaptic transmission. *Science* 322(5907), 1551-1555, Giaume, C., Koulakoff, A., Roux, L., Holcman, D., and Rouach, N. (2010). Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions. *Nat Rev Neurosci* 11(2), 87-99, Escartin, C., and Rouach, N. (2013). Astroglial networking contributes to neurometabolic coupling. *Front Neuroenergetics* 5, 4.

²³ Charvériat et al, 2017 ; Duchêne et al, 2016 ; Jeanson et al, 2016

Cette approche est illustrée par le schéma suivant, où la modulation de la taille du réseau astrocytaire permettrait d'optimiser l'activité neuronale :

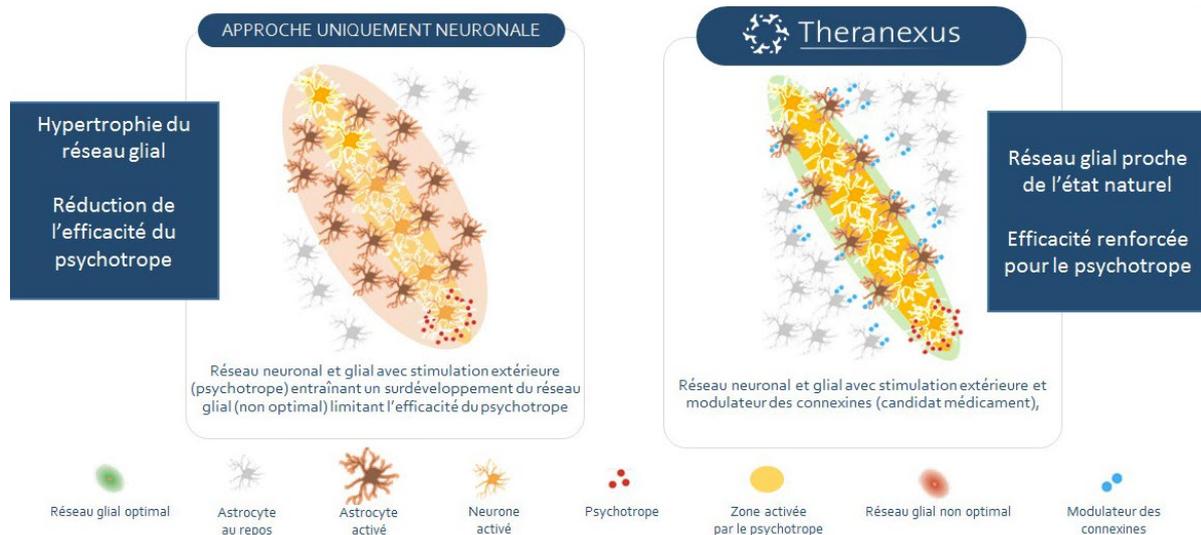


Figure 3 : Une taille de réseau astrocytaire adaptée à l'activité neuronale (Adapté de Charvériat et al, 2017). Le principe général de Theranexus est que la taille du réseau astrocytaire devrait être optimale pour permettre aux neurones de fonctionner dans les meilleures conditions. Ainsi un réseau trop large (à gauche) ne serait pas capable de répondre aux besoins des neurones et de leurs synapses, les rendant moins réactifs aux médicaments classiquement utilisés en neurologie.

THERANEXUS : UNE TECHNOLOGIE DE RUPTURE DECLINABLE DANS LE DOMAINE DU SNC, UNE STRATEGIE D'APPLICATION UNIQUE AYANT DEMONTRE SON EFFICIENCE EN CLINIQUE, ET UN PORTEFEUILLE DIVERSIFIE DE CANDIDATS-MEDICAMENTS

Une **technologie** reposant sur le **ciblage simultané** des **neurones et des cellules non-neuronales** pour proposer des **médicaments plus efficaces** dans les troubles neurologiques.

Une **approche applicable** à de multiples indications à fort **besoins médicaux**.

Une **stratégie thérapeutique** basée sur l'utilisation de **deux médicaments** au sein de la même formulation :

- un premier médicament psychotrope ciblant l'activité neuronale ;
- un second médicament ciblant l'activité des cellules non-neuronales.

Une **solution adaptable** à différentes **problématiques industrielles** :

- le renouvellement ou l'enrichissement de portefeuille de programmes propriétaires ;

- le management de cycle de vie de médicaments psychotropes commercialisés ;
- le management de cycle de développement de candidats-médicaments psychotropes manquant d'efficacité.

Une **capacité à générer des candidats combinaisons (de deux médicaments connus)** :

- à très haute valeur ajoutée car s'inscrivant dès le départ et à chaque étape en supériorité par rapport au traitement de référence dans les troubles neurologiques visés ;
- bénéficiant d'une couverture brevetaire ;
- qualifiés pour atteindre un stade d'inflexion de leur valeur de façon rapide, maîtrisée et avec une forte probabilité de succès.

Une **pertinence des choix et des atouts éprouvés en 4 ans** avec :

- une première démonstration clinique de la technologie chez des volontaires sains après privation de sommeil ;
- un portefeuille diversifié de 3 candidats-médicaments sur 4 indications à fort potentiel ;
- un premier candidat en phase II dans l'indication orpheline de la narcolepsie.

6.1.3 Une approche disruptive ouvrant de multiples applications médicales

La connaissance récente du rôle majeur des cellules non-neuronales dans la régulation de l'activité neuronale a permis de comprendre une des raisons des limites d'efficacité et de tolérance des médicaments actuellement utilisés dans les maladies du système nerveux central. En effet, la réactivité des neurones aux médicaments psychotropes est dépendante de l'état de fonctionnement des cellules non-neuronales. Ainsi, l'optimisation du fonctionnement de ces dernières permettrait-il de maximiser la réactivité des neurones aux médicaments qui les ciblent²⁴.

La technologie Theranexus consiste pour la première fois à agir simultanément sur les populations neuronales et non-neuronales dans le système nerveux central, et permettrait ainsi d'offrir aux médicaments psychotropes agissant sur l'activité neuronale un nouveau profil plus efficace et plus sûr.

L'application de cette technologie consiste à concevoir et développer des candidats-médicaments sous forme de combinaisons de deux molécules incorporées au sein de la même formulation (comprimé ou gélule) : l'une ciblant l'activité neuronale et la seconde optimisant le réseau des cellules non-neuronales. Le principe des candidats-médicaments développés par Theranexus est représenté dans la figure 4 ci-dessous :

²⁴ interprétation de Charvériat et al, 2017 ; données issues de Duchêne et al, 2016 ; Jeanson et al, 2016



Figure 4 : Schéma général des candidats-médicaments développés par Theranexus

Cette stratégie thérapeutique a fait l'objet d'un "Brevet Principal" déposé en septembre 2008 (correspondant à la famille I telle que décrite à la section 11.1 du présent document de référence) et qui protège des combinaisons thérapeutiques impliquant d'une part un médicament psychotrope et d'autre part un médicament agissant sur les cellules non neuronales (un agent anti-connexine) pour traiter les troubles neurologiques.

Cette technologie est unique par son concept mais également par ses objectifs puisqu'elle ne vise pas à agir sur un mécanisme physiopathologique responsable d'une maladie en particulier mais à maximiser la réponse du cerveau aux médicaments ciblant les neurones en agissant sur l'environnement cellulaire neuronal immédiat. Ce principe général de la technologie, indépendamment d'une maladie donnée, se décline sur les différentes voies de neurotransmission décrites comme cible des médicaments psychotropes. Cela offre à la technologie Theranexus un large éventail d'applications potentielles à la fois en termes de voies neuronales et de troubles neurologiques ciblées.

Il ne s'agit, en effet, pas d'une approche standard qui consiste à augmenter la concentration ou la durée de présence du médicament sur sa cible neuronale dans l'ambition d'en augmenter l'efficacité (réduction des effets indésirables périphériques par ajout d'une autre molécule agissant en périphérie, modifications de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, modulateur allostérique renforçant la fixation du médicament psychotrope sur son récepteur ou encore reformulation modifiant le profil pharmacocinétique). Ces approches présument que l'effet thérapeutique recherché va être obtenu à plus forte dose et ce sans renfort d'effets secondaires centraux.

Dans le cas de Theranexus, il s'agit d'une action post-pharmacocinétique et post-pharmacodynamique, ne modifiant ni la concentration du médicament psychotrope dans le cerveau ni sa fixation sur son récepteur. La technologie Theranexus se différencie ainsi de toutes les autres approches en renforçant la réactivité de la voie neuronale ciblée par le médicament psychotrope pour en augmenter la réponse. Cela signifie que la technologie permet soit d'augmenter l'efficacité à dose classique soit de limiter les effets indésirables à même efficacité en réduisant la dose de médicament psychotrope.

6.1.4 Une stratégie thérapeutique offrant de larges opportunités d'applications industrielles

En plus de sa capacité de déclinaison sur différentes applications médicales, la stratégie thérapeutique de la Société lui offre de larges opportunités de diversification du modèle de développement ou de partenariats industriels, à savoir :

- Le développement de combinaisons propriétaires. C'est la stratégie retenue par Theranexus jusqu'à maintenant et qui consiste à emmener, jusqu'à un stade clinique donné, une combinaison brevetée de deux médicaments enregistrés, commercialisés et séparément libres de droit. Cette option offre à Theranexus les opportunités non nécessairement exclusives :
 - soit de réaliser des accords de licence aux différents stades du développement clinique auprès de partenaires industriels ;
 - soit de se réserver la commercialisation en propre de la combinaison.

Il est précisé que le nombre de médicaments visant les troubles neurologiques et réalisant un chiffre d'affaires supérieur à 500 M€ était de 42 en 2016²⁵.

- Le management de cycle de vie de médicaments psychotropes actuellement non libres de droit. Ces médicaments sont la propriété d'un partenaire industriel et arrivent à proximité de l'expiration du brevet de protection. Cette option inexploitée à ce jour, consisterait alors pour Theranexus à établir un partenariat avec un industriel se trouvant dans cette situation et désireux de poursuivre le développement de sa franchise commerciale. Effectivement, l'apparition du médicament générique suite à la fin de protection du médicament psychotrope princeps conduit à une baisse importante du chiffre d'affaires de l'industriel concerné. Cette possibilité permettrait ainsi aux partenaires industriels de renforcer l'efficacité de leurs médicaments psychotropes à proximité de la perte de protection – les nouveaux médicaments bénéficiant d'un avantage concurrentiel sur les médicaments psychotropes pris isolément, tout en espérant pouvoir les protéger par un nouveau titre de propriété au sein d'une combinaison Theranexus pour une nouvelle période d'exploitation pouvant s'étendre jusqu'à 20 ans. Ainsi et pour poursuivre sur la sélection évoquée précédemment, ces 42 produits ont déjà perdu ou doivent perdre leur protection par brevet d'ici 2030.
- Le « sauvetage » de médicaments psychotropes en cours de développement clinique, rencontrant un manque d'efficacité dans les phases tardives de développement. Cette dernière possibilité consiste pour Theranexus à établir des partenariats avec différents industriels, disposant d'un candidat-médicament psychotrope en développement clinique et ayant subi une difficulté lors du développement clinique de phase III, difficulté le plus souvent associée à un déséquilibre de la balance bénéfices/risques en défaveur du produit. Cette option permettrait aux partenaires industriels concernés de renverser cette balance en faveur de leurs candidats-médicaments pour atteindre un niveau justifiant la mise sur le marché du produit et ainsi valoriser les très lourds investissements préalablement réalisés à perte sur ce candidat-médicament. Pour rappel, ce sont aujourd'hui exactement 942 candidats-médicaments dont le développement clinique est en cours à la connaissance de la Société. Parmi ces 942 candidats-médicaments, 194 sont aujourd'hui en phase III du développement clinique²⁶.

²⁵ Informa Medtrack

²⁶ Informa Medtrack

6.1.5 Une plateforme efficace de génération de nouveaux candidats-médicaments

Theranexus a déployé une plateforme de génération et de développement de candidats-médicaments. Cette plateforme s'est fondée sur la base des besoins des patients et des industriels de ce secteur.

6.1.5.1 Un premier choix d'exploitation reposant sur des médicaments déjà enregistrés

La stratégie retenue dans un premier temps pour exploiter cette technologie (schématisée dans la figure 5) consiste à concevoir et développer des combinaisons propriétaires de deux médicaments, issus de la pharmacopée humaine, enregistrés et commercialisés sur les territoires américains, européens et asiatiques et libres de droit :

- l'un étant un médicament psychotrope, première ligne de traitement ciblant l'activité neuronale dans l'indication sélectionnée ; et
- le second étant un médicament repositionné à faible dose sur l'activité des cellules non-neuronales.



Figure 5 : Schéma général de la première option retenue pour le développement de candidat-médicament Theranexus

Theranexus sélectionne les médicaments en s'appuyant notamment sur les critères suivants :

- être déjà approuvés avec un profil de sécurité, de toxicité et de pharmacologie déjà établi ;
- être libres de droit afin d'assurer la capacité de la Société à protéger efficacement ces combinaisons.

6.1.5.2 De nombreux avantages en prise avec les attentes industrielles du secteur

En effet, l'approche de combinaisons de deux médicaments enregistrés libres de droit agissant simultanément sur les neurones et les cellules non-neuronales offre de multiples avantages :

- une approche à très forte valeur ajoutée car s'inscrivant en supériorité clinique par rapport au traitement de référence, dans des indications à forts besoins médicaux insatisfaits. Contrairement aux nouveaux médicaments qui, dans la grande majorité des cas, se comparent au placebo dans les phases précoces de développement, Theranexus sélectionne ses candidats-médicaments sur la base d'une supériorité obtenue directement face à la première ligne de traitement – cette recherche de supériorité étant reproduite à chaque étape du développement ;

- cette approche permet à Theranexus de déposer de nouveaux brevets protégeant à la fois le nouveau médicament en tant que combinaison inédite de deux médicaments enregistrés et libres de droit individuellement, ainsi que ses différents usages thérapeutiques. Ces brevets génèrent un nouveau monopole d'exploitation renforcé par le fait que les doses utilisées dans la combinaison du médicament ciblant les cellules non-neuronales ne sont pas encore commercialisées, rendant la co-prescription particulièrement complexe, renforçant l'exclusivité des médicaments développés par Theranexus ;
- une augmentation de la probabilité et de la vitesse d'accès au marché de la combinaison en tirant profit des connaissances extensives disponibles sur les deux médicaments enregistrés.

En effet, les informations extensives disponibles sur les deux médicaments enregistrés se déclinent comme un atout sur de nombreuses étapes de développement des combinaisons, à savoir :

- pour la translationnalité des résultats précoces (capacité à traduire et confirmer chez l'homme les données précliniques) dans la mesure où i) les modèles précliniques utilisés pour démontrer la supériorité d'efficacité de la combinaison par rapport au traitement de référence sont ceux ayant servi à développer ce même traitement de référence, ii) ce traitement de référence a démontré une efficacité chez les patients, iii) les concentrations plasmatiques efficaces obtenues par administration orale des deux médicaments combinés dans les modèles précliniques permettent d'affiner considérablement les doses orales administrées chez les patients ;
- pour le développement préclinique réglementaire puisque sont disponibles : les données extensives de toxicologie et de pharmacologie de sécurité préclinique ;
- pour le développement clinique puisque sont disponibles pour les deux médicaments : i) les données chez l'homme et en particulier chez les patients sur le profil d'efficacité et de tolérance (sur de multiples paramètres d'évaluations et à différentes doses), ii) les données de métabolisation et d'interactions médicamenteuses (à cela s'ajoute la marge de sécurité apportée par la réduction de dose sur le médicament repositionné sur l'activité des cellules non-neuronales), iii) les méthodes bio-analytiques de détection et de dosage des deux médicaments dans le plasma sont connues ;
- pour la formulation puisque sont disponibles : les principes actifs en grandes quantités avec une qualité pharmaceutique, les informations sur les excipients compatibles rentrant dans la constitution de la formulation, les méthodes analytiques de la pharmacopée européenne et américaine ;
- pour le développement réglementaire dans la mesure où les dispositifs 505(b)2 et 10.3(article 10b) respectivement proposés par les autorités réglementaires américaine (FDA) et européennes (EMA) permettent de s'appuyer sur toutes les connaissances précédemment décrites des deux médicaments pour supporter l'enregistrement de la combinaison.

6.1.5.3 Un processus de sélection de candidats-médicaments tracté par les besoins du marché

Cette stratégie se met en œuvre par deux étapes successives :

Etape 1 : Sélection du médicament psychotrope enregistré et définition de son chemin de développement dans son indication :

- **La sélection du médicament psychotrope**, dans le domaine des troubles neurologiques se fait en coordination avec les directions commerciale et médicale. Le médicament psychotrope doit en effet avoir démontré son efficacité dans l'indication avec un besoin médical avéré en matière de gain d'efficacité. L'indication, quant à elle, doit bénéficier d'un contexte industriel opportun avec un marché ou un environnement médico-économique favorable, ainsi qu'avec des acteurs, partenaires potentiels, positionnés pour maintenir ou développer une franchise commerciale dans cette indication ;
- **La définition du chemin de développement** permettant d'atteindre de façon rapide et fiable la preuve de concept de supériorité clinique se fait en coordination avec les directions scientifique et médicale.

Cette phase méthodique consiste à :

- identifier les modèles précliniques répondant au médicament psychotrope sélectionné et permettant la sélection et validation des meilleures combinaisons ;
- établir un plan de développement réglementaire préclinique et clinique en matière de sécurité et de tolérance en cohérence avec les exigences réglementaires ;
- construire un plan de développement clinique optimisé permettant d'établir la supériorité d'efficacité de la combinaison retenue par rapport au traitement de référence lorsqu'il existe

Etape 2 : Identification de la meilleure combinaison et validation de sa supériorité préclinique par rapport au traitement de référence. Cette étape s'opère *in vivo* dans des modèles précliniques pharmaco-répondants au traitement de référence et pertinents de la physiopathologie des indications adressées par le médicament psychotrope retenu pour intégrer la combinaison. Différentes combinaisons sont testées sur la base des médicaments identifiés comme modulant les cellules non-neuronales transférées du CEA à Theranexus dans le cadre de l'accord de licence (bibliothèque de 27 médicaments commercialisés et repositionnés comme nouveaux modulateurs des réseaux des cellules non-neuronales, voir la section 22.1 – Contrats importants du présent document de référence).

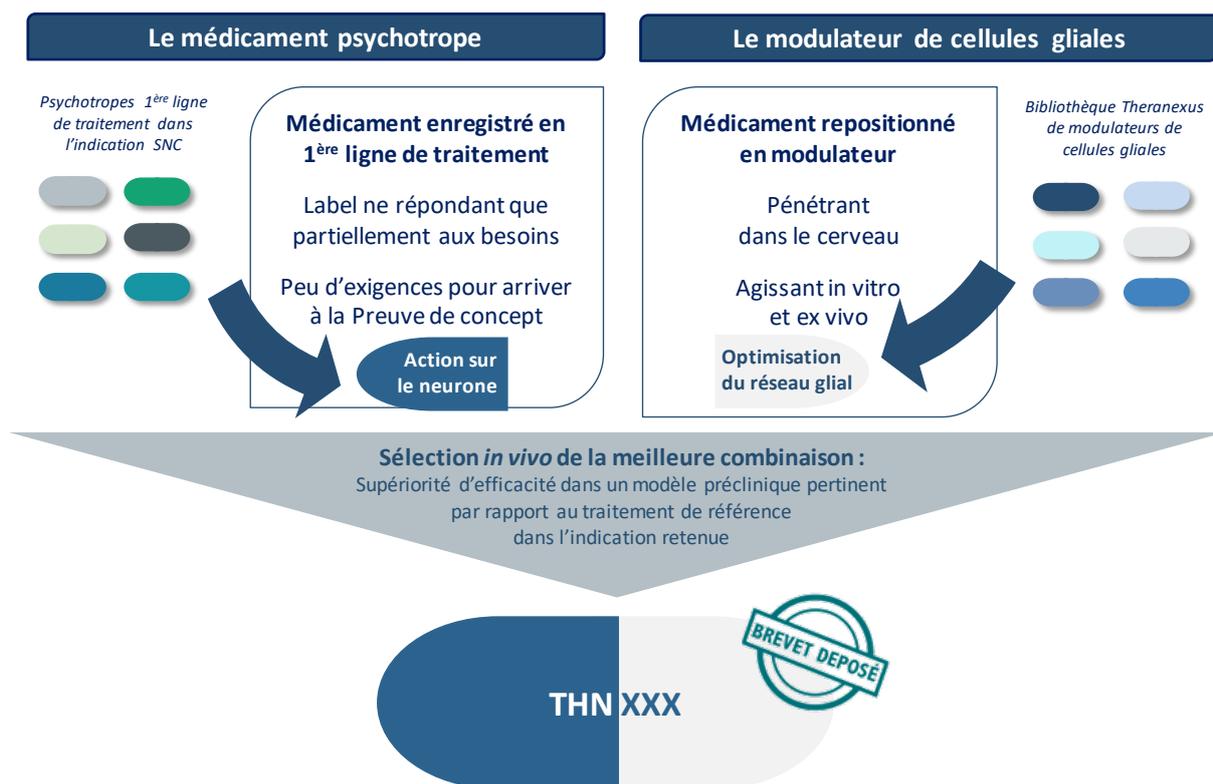


Figure 6 : La capacité de génération de candidats-médicaments

Theranexus a annoncé début 2019 le lancement d'une nouvelle plateforme appelée NeuroLead. Cette nouvelle génération de plateforme de découverte de candidats médicaments combinant les dernières innovations en neurosciences et l'intelligence artificielle, vise à généraliser et à systématiser le concept thérapeutique porté par Theranexus, en amplifiant ses capacités d'applications thérapeutiques des interactions neurone-glie. NeuroLead va également permettre d'optimiser le potentiel de valeur médicale des candidats médicaments, en intégrant l'identification et la qualification fine du besoin médical, dès leur conception et tout au long de leur développement.

6.1.6 Un portefeuille diversifié de projets à fort potentiels

Depuis sa création en 2013, la Société a pu démontrer la pertinence de ses choix, illustrée par le degré d'achèvement de son portefeuille, à savoir trois programmes propriétaires:

- le THN102 (combinaison modafinil/flécaïnide) pour le traitement des troubles de l'éveil dans la narcolepsie et la maladie de Parkinson. C'est le candidat-médicament le plus avancé de la Société. Ayant atteint sa preuve de concept clinique chez des volontaires sains privés de sommeil, ce candidat-médicament a complété une étude de phase II chez des patients atteints de narcolepsie et est en cours d'étude de phase II chez des patients atteints de somnolence diurne excessive dans maladie de Parkinson. Le THN102 est couvert par la Famille de brevets III qui expirera en 2034 ;
- le THN201 (combinaison donépézil/méfloquine) est un candidat médicament pour le traitement des troubles neurocognitifs dans la maladie d'Alzheimer et vient de rentrer en phase 1b en septembre 2018. Le recrutement est en cours, il inclura 150 volontaires sains sur 8 centres en France. A la date de publication des résultats annuels 2018 (17 avril 2019), plus du tiers des 150 volontaires sains avaient été

recrutés dans l'étude. Les résultats seront disponibles fin 2019. Ce candidat-médicament est couvert par la Famille de brevets II qui expirera en 2032 ;

- le THN101 (combinaison amitriptyline/méfloquine) pour le traitement de la douleur neuropathique. Ce candidat médicament est en phase 1a relatif à la sécurité, tolérance et pharmacocinétique et un programme de phase 2 chez les patients atteints de douleurs neuropathiques est déjà défini. Ce candidat-médicament est couvert par la Famille de brevets IV qui expirera en 2036.

L'enjeu de ces trois programmes s'inscrit dans une volonté d'optimisation du chemin de création de valeur de la Société, à savoir :

- l'atteinte du point d'inflexion de valeur de manière rapide et fiable pour chacun des trois programmes (une combinaison optimale par programme) ;
- la validation clinique du caractère déclinable de la technologie et de la plateforme sur différentes voies de neurotransmission, sur des typologies de marché et segments d'aire thérapeutique diversifiés.

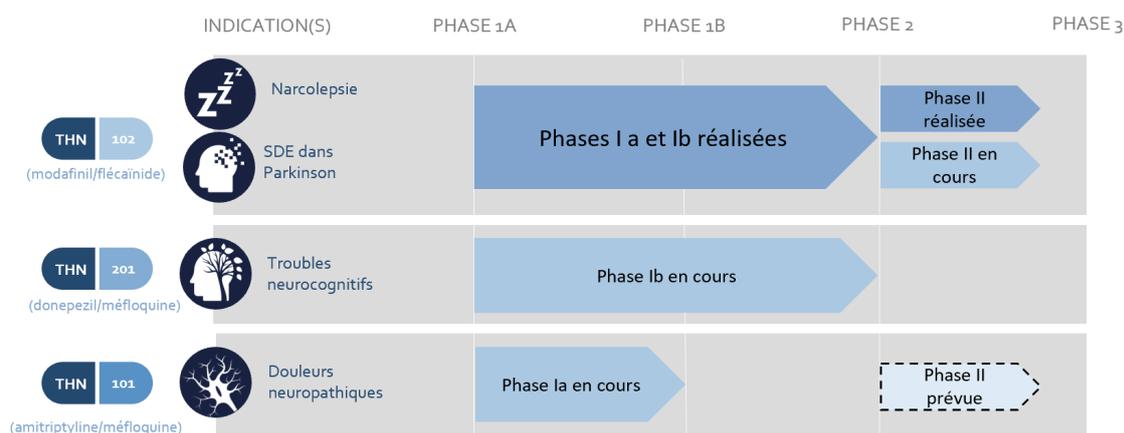


Figure 7 : Vue générale et stade d'avancement du portefeuille de projets de Theranexus

La Société dispose enfin de 3 nouveaux couples indication/médicament psychotrope qui pourraient rentrer dans la logique de la plateforme Theranexus dans les trois prochaines années.

THN102, UNE PREMIERE PREUVE DE SUPERIORITE CLINIQUE CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN, UN CANDIDAT-MEDICAMENT POSITIONNE DANS LA NARCOLEPSIE (PHASE II) ET DANS LA MALADIE DE PARKINSON

- Un candidat-médicament combinant le modafinil avec la flécaïnide, bien toléré et ayant bénéficié d'un développement accéléré ;

- Une première démonstration clinique de la validité de l'approche de Theranexus avec une supériorité atteinte par rapport au psychostimulant de référence dans une étude de privation de sommeil chez les volontaires sains ;
- Une première démonstration de la capacité de la technologie Theranexus à traduire chez l'homme les résultats obtenus dans des modèles précliniques ;
- Un développement dans deux indications à fort potentiel : la maladie de Parkinson et la narcolepsie;
- La narcolepsie : une maladie rare où le modafinil constitue la première ligne de traitement avec de forts besoins médicaux insatisfaits, un marché de 2 Mds\$. Une étude de phase II dans la Narcolepsie et dont les résultats ont été annoncés en Février 2019 n'a pas permis d'établir la supériorité du THN102 contre le modafinil (médicament de référence) chez une population de patients présentant une somnolence résiduelle importante sous traitement. Nous attendons les résultats de notre étude de phase II dans du THN102 dans la maladie de Parkinson pour évaluer la pertinence d'une poursuite éventuelle du développement du THN102 Narcolepsie ;
- La somnolence diurne excessive, un symptôme non moteur handicapant sans traitement aujourd'hui et qui touche 30% des patients atteints de la maladie de Parkinson - deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente ;
- Une Phase II en cours (à date du présent document de référence, plus du tiers des patients ont été recrutés) chez des patients parkinsoniens et l'opportunité d'une forte création de valeur à l'horizon 2019.
- Ce candidat-médicament est couvert par la Famille de brevets III qui expirera en 2034.

6.1.7 Développement préclinique, clinique et en cours avec THN102

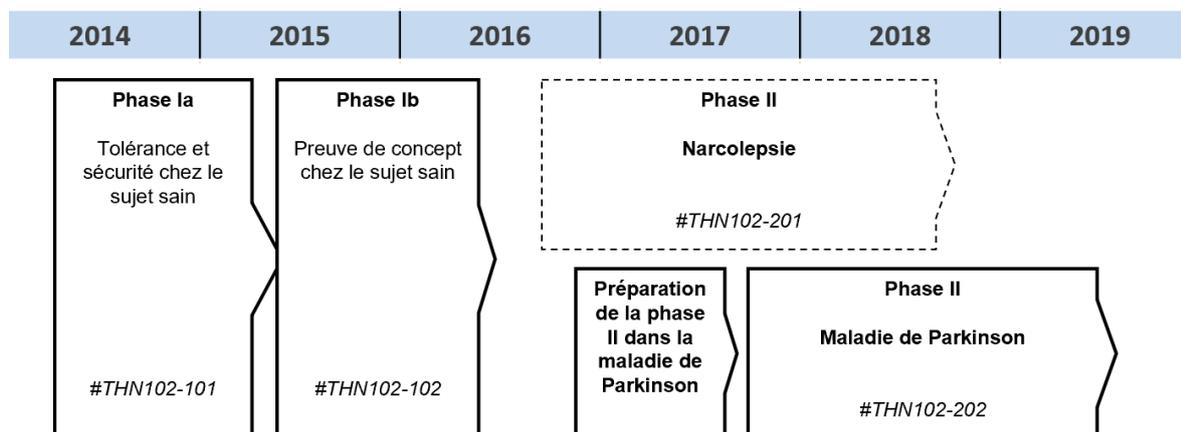


Figure 8 : Plan de développement passé et en cours du candidat-médicament THN102 chez le patient atteint de somnolence diurne excessive dans la narcolepsie ou dans la maladie de Parkinson.

6.1.7.1 Un profil de supériorité dans des modèles précliniques

L'efficacité de THN102, en comparaison avec le modafinil, traitement de référence dans la somnolence diurne excessive, a tout d'abord été démontrée dans divers modèles précliniques, en lien avec des unités académiques de renommée internationale (Collège de France, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon). Tel que présenté en Figure 9, la combinaison THN102 présente un meilleur profil sur l'éveil et sur l'attention que le modafinil utilisé seul, paramètres dégradés chez le patient atteint de somnolence diurne Excessive²⁷.

En outre, THN102 permet de réduire les épisodes de cataplexie (perte brusque, totale ou partielle, du tonus musculaire déclenchée par des émotions et correspondant à une entrée directe et subite en phase de sommeil paradoxal) dans un modèle préclinique narcoleptique, alors que le modafinil utilisé seul est inactif sur ce symptôme, tant chez le patient narcoleptique que dans les modèles précliniques.

En conclusion, ces données constituent la toute première démonstration, au sein de la communauté scientifique, de la supériorité à ce stade de développement d'un candidat-médicament par rapport au traitement de référence, le modafinil, dans les pathologies présentant une somnolence diurne excessive (SDE) telles que la maladie de Parkinson et la narcolepsie.

²⁷ Dauvilliers, Y., Arnulf, I., and Mignot, E. (2007). Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 369(9560), 499-511.

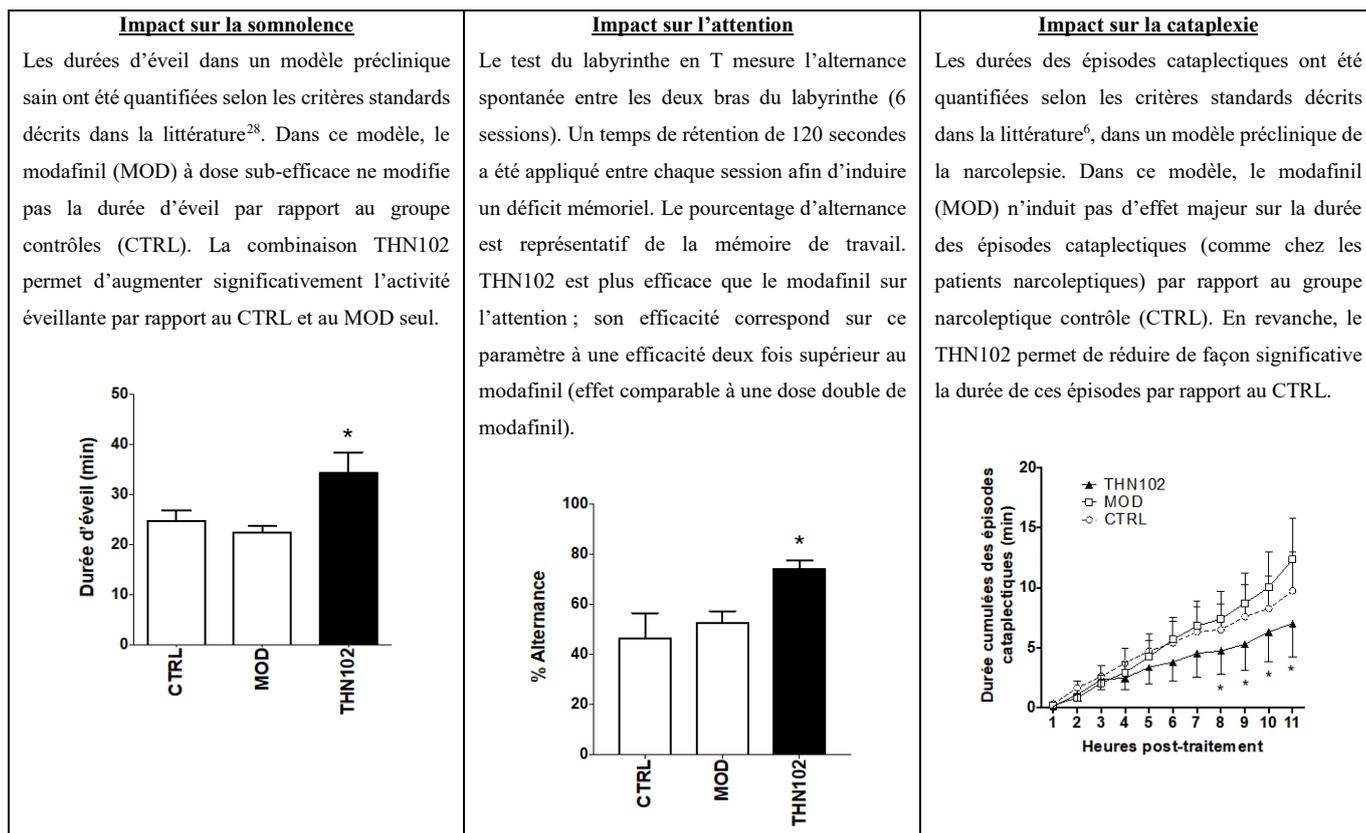


Figure 9 : THN102, un candidat-médicament plus efficace que le modafinil (Adapté de Duchêne et al, 2016²⁹), dans divers modèles précliniques. CTRL : contrôles, groupe recevant le véhicule, MOD : modafinil, THN102 : modafinil + flectanide. Différences significatives entre les groupes THN102 et CTRL (*). Données Theranexus.

6.1.7.2 Un nouveau mécanisme d'action

D'après les études menées par nos chercheurs et nos partenaires de laboratoires académiques (Collège de France, Centre de Recherches en Neurosciences de Lyon), il semblerait que le candidat-médicament THN102 repose sur un mécanisme d'action nouveau dans le domaine³⁰. Tel que présenté en Figure 10, le modafinil améliore l'éveil en agissant sur les circuits neuronaux de l'éveil et notamment par la modulation des voies noradrénergiques et dopaminergiques (1). Le modafinil présente une seconde action sur le réseau astrocytaire, en augmentant le couplage intercellulaire au travers des connexines (2). Les données générées indiquent que cette augmentation du couplage, induite par le modafinil, viendrait réduire l'impact du modafinil sur les circuits neuronaux de l'éveil (3). Le modafinil induirait ainsi une boucle de rétro-contrôle sur ses cibles neuronales (1, 2, 3). Le candidat-médicament THN102, activant les circuits neuronaux et restaurant un équilibre physiologique sur les connexines astrocytaires pourrait ainsi être plus efficace que le modafinil sur les circuits neuronaux de l'éveil, de l'attention et de la vigilance (4), paramètres réduits dans les pathologies neurologiques de l'éveil et du sommeil.

²⁸ Parmentier, R., Ohtsu, H., Djebbara-Hannas, Z., Valatx, J.L., Watanabe, T., and Lin, J.S. (2002). Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *J Neurosci* 22(17), 7695-7711.

²⁹ Duchêne, A., Perier, M., Zhao, Y., Liu, X., Thomasson, J., Chauveau, F., et al. (2016). Impact of Astroglial Connexins on Modafinil Pharmacological Properties. *Sleep*.

³⁰ Duchêne, A., Perier, M., Zhao, Y., Liu, X., Thomasson, J., Chauveau, F., et al. (2016). Impact of Astroglial Connexins on Modafinil Pharmacological Properties. *Sleep*.

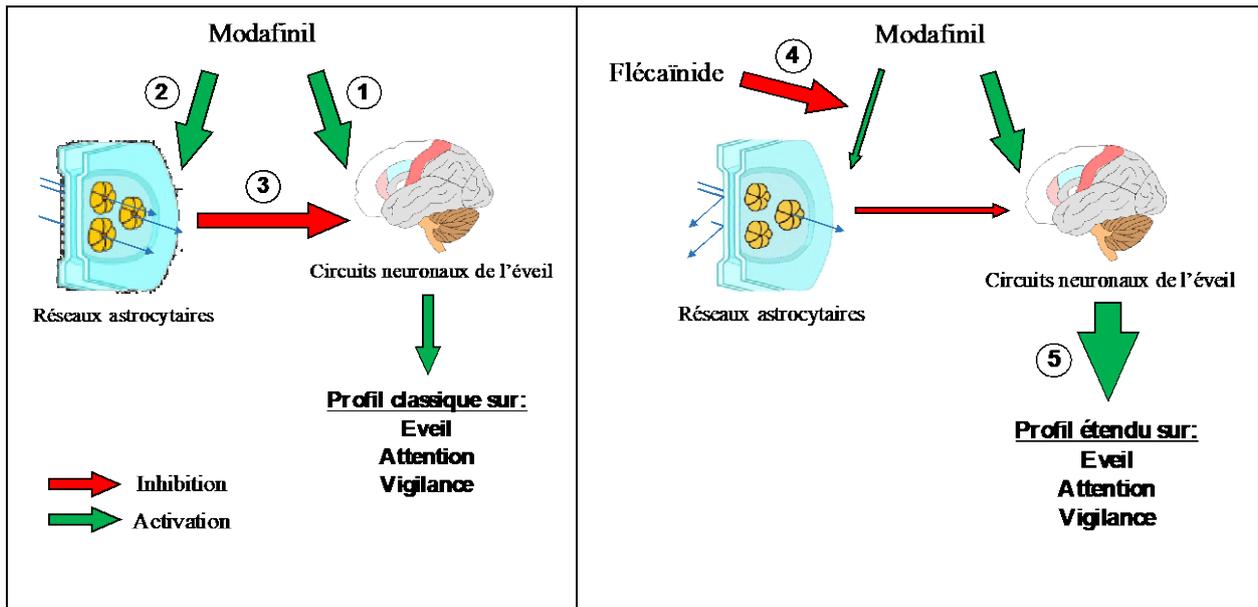


Figure 10 : Mécanisme d'action du candidat-médicament THN102 dans la somnolence diurne excessive, décrit dans Duchêne et al, 2016 (proposition de mécanisme d'action, Theranexus)

Nos chercheurs, en lien avec nos collaborateurs académiques, ont récemment pu démontrer que ce candidat-médicament présente un profil d'activation cérébral unique. Ces données ont été présentées au congrès IGJC 2017 (International Gap Junction Congress, 2017) et publiées en 2018 (Vodovar et al, 2018). En effet, THN102 présente une meilleure activation métabolique de trois zones dans le cerveau, le cortex, le striatum et l'amygdale, sites impliqués dans les processus complexes de maintien de l'éveil, de l'attention et de la cognition, tel que présenté en Figure 11. La technique employée pour mesurer cet impact, la Tomographie par Emission de Positons (TEP), à l'aide d'un analogue radioactif du glucose (^{18}F -FDG), est la même que celle utilisée chez l'homme en routine en imagerie cérébrale.

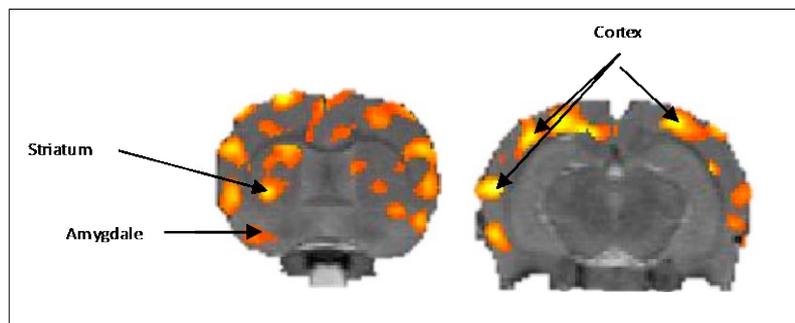


Figure 11 : Activité du candidat-médicament THN102 dans le cerveau, en comparaison avec le traitement de référence (narcolepsie) chez le rat, par imagerie médicale PET FDG (Tomographie par Emission de Positons, à l'aide d'un analogue radioactif du glucose). Les zones en jaune-orange sont les zones dans lesquelles le métabolisme cérébral est intensifié entre le candidat-médicament THN102 et le modafinil (données présentées par Theranexus au congrès IGJC 2017).

6.1.7.3 Une tolérance établie dans un modèle préclinique

Un avis scientifique auprès de l'Agence nationale des médicaments et produits de santé (ANSM) a été obtenu par Theranexus en juillet 2013. Il a été alors convenu, en lien avec ces autorités, de n'effectuer en préambule des études cliniques qu'une unique étude, soit une étude préclinique de pharmacologie de sécurité, par télémetrie, sur une durée de 24 heures. Les signes vitaux, la température corporelle, l'activité motrice ainsi que

l'électrocardiogramme et la pression artérielle ont été enregistrés, pour étudier l'impact de différentes doses du candidat-médicament THN102, et notamment des doses supérieures à celles envisagées chez l'homme. Cette étude a été réalisée en 2013-2014 en suivant les règles du domaine, les Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL), les recommandations éthiques et européennes³¹ en la matière.

Traitement (dose)		Exposition plasmatique par rapport à l'exposition clinique ciblée (=100%) *		Paramètres cardiovasculaires (5h post dose, en % de changement par rapport au groupe véhicule)		
Modafinil	Flecainide	Modafinil	Flecainide	Pression artérielle moyenne	Rythme cardiaque **	Segment QTc
50 mg/kg	3 mg/kg	~ x1,5	~ x1,25	+5% (NS)	+17% (NS)	-2% (NS)
50 mg/kg	9 mg/kg	~ x1,5	~ x10	+3% (NS)	+35% (NS)	-2% (NS)
75 mg/kg	9 mg/kg	~ x2	~ x10	+3% (NS)	+36% (NS)	0% (NS)

Tableau 1 : Présentation des paramètres cardiovasculaires et pharmacocinétiques de l'étude préclinique de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire (étude THN102-SPPK01). NS : non significatif vs groupe véhicule.

* Données permettant d'établir la marge clinique pour les études cliniques et notamment la première étude chez l'homme.

** Augmentation attribuée à l'aspect éveillant du modafinil par rapport au véhicule (données Theranexus)

Après analyse il apparaît que le candidat-médicament présente une excellente tolérance sur la fonction cardiovasculaire, dans les conditions expérimentales prévues (voir Tableau 1). Le modèle préclinique étant habituellement considéré comme très sensible au niveau cardiaque, et compte tenu la nature des résultats obtenus, Theranexus a pu obtenir de la part de l'ANSM et des comités éthiques l'autorisation de tester le candidat-médicament THN102 chez l'homme, dès 2014.

6.1.7.4 Une démonstration de la bonne tolérance chez l'homme

La sécurité et la tolérance de THN102 chez l'homme ont été étudiées en 2014-2015 dans une étude randomisée et en double aveugle chez 9 volontaires sains, comparant le THN102 (400 mg de modafinil + 50 mg de flécaïnide) au modafinil (400 mg) et au placebo. Cette étude clinique fut réalisée, selon les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

Traitement (dose)		Pharmacocinétique dans le plasma (t _{1/2} et t _{max} en heures ; C _{max} en µg/mL)						Paramètres cardiovasculaires (8h post dose, en % de changement par rapport au groupe véhicule)		
Modafinil	Flécaïnide	Modafinil			Flecainide			Pression artérielle (syst.)	Rythme cardiaque	Segment QTc
		t _{1/2}	C _{max}	t _{max}	t _{1/2}	C _{max}	t _{max}			
400 mg	0 mg	15,9	8,1	2	n/a			+8%	+20%	+1% (NS)
400 mg	50 mg	15,9	8,7	2	11,1	0,045	3	+6%	+23%	+1% (NS)

Tableau 2 : Présentation des paramètres cardiovasculaires et pharmacocinétiques de l'étude clinique de sécurité et de tolérance, réalisée sur 9 hommes volontaires sains (étude THN102-101). NS : non significatif vs groupe placebo (modafinil 0 mg / flécaïnide 0 mg). C_{max} : concentration maximale observée dans le plasma, au temps t_{max} (pic

³¹ ICH S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals (November 2000) ; ICH S7B The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarisation (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals (May 2005).

plasmatiche), t1/2 : temps de demi-vie dans le plasma, QTc : temps de repolarisation ventriculaire corrigé par le rythme cardiaque, n/a : non adapté. (données Theranexus)

Les doses choisies (400 mg de modafinil et 50 mg de flécaïnide) correspondent à des doses couvrantes pour les études ultérieures chez le sujet sain et chez les patients atteints de maladies neurologiques avec somnolence diurne excessive et troubles de l'attention. Dans cette étude de phase I (THN102-101), aucune différence notable sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque n'a été identifiée entre le THN102 et le modafinil. Le profil de sécurité cardiovasculaire et de tolérance pour les événements indésirables a été bon et similaire pour le THN102 et le modafinil seul ; aucune indication d'arythmie ou de changements morphologiques des signaux cardiaques n'a été documentée pour THN102 et modafinil contre placebo. La flécaïnide n'a eu aucun impact sur le profil pharmacocinétique du modafinil et les paramètres mesurés étaient similaires au modafinil administré seul.

6.1.7.5 Une première démonstration de supériorité de THN102 par rapport au psychostimulant de référence (le modafinil)

Pourquoi utiliser le modèle de privation de sommeil ?

Le modèle de privation de sommeil sur le sujet sain est un modèle classiquement utilisé par les industriels pour démontrer les effets éveillants d'un produit³². Ce modèle est également classiquement utilisé pour mesurer les effets éveillants de produits utilisés dans la somnolence diurne excessive^{33,34} et notamment le modafinil³⁵. Enfin, la somnolence induite par la privation de sommeil chez des volontaires sains présente les mêmes caractéristiques que la somnolence diurne excessive^{36,37}.

Comment a été construite l'étude clinique et quels étaient ses objectifs ?

L'étude clinique de phase Ib, portant le code THN102-102 et réalisée entre 2015 et 2016, a inclus 20 sujets sains, privés de sommeil pendant 40 heures consécutives, correspondant à une journée d'activité, suivie d'une nuit blanche et d'une nouvelle journée sans dormir³⁸. Ces 20 sujets sains ont suivi trois fois le même protocole de privation de sommeil, chaque période de test étant suivie d'une période de repos d'un mois (design de type « cross-over »). Ils ont été traités, à chacune de leur période, de façon aléatoire, par l'un des cinq traitements suivants : placebo (PBO), modafinil 100 mg (MOD100), THN102 à trois doses (100 mg de modafinil et 1, 3, 9 mg de flécaïnide).

³² Iannone, R., Palcza, J., Renger, J.J., Calder, N., Cerchio, K., Gottesdiener, K., et al. (2010). Acute alertness-promoting effects of a novel histamine subtype-3 receptor inverse agonist in healthy sleep-deprived male volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 88(6), 831-839.

³³ Lagarde, D., Batejat, D., Sicard, B., Trocherie, S., Chassard, D., Enslin, M., et al. (2000). Slow-release caffeine: a new response to the effects of a limited sleep deprivation. *Sleep* 23(5), 651-661.

³⁴ Wesensten, N.J., Killgore, W.D., and Balkin, T.J. (2005). Performance and alertness effects of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil during sleep deprivation. *J Sleep Res* 14(3), 255-266.

³⁵ Lagarde, D., Batejat, D., Van Beers, P., Sarafian, D., and Pradella, S. (1995). Interest of modafinil, a new psychostimulant, during a sixty-hour sleep deprivation experiment. *Fundam Clin Pharmacol* 9(3), 271-279.

³⁶ Helms, T., Rosenthal, L., Bishop, C., Roehrs, T., Syron, M.L., and Roth, T. (1997). The alerting effects of short and long naps in narcoleptic, sleep deprived, and alert individuals. *Sleep* 20(4), 251-257.

³⁷ Hood, B., and Bruck, D. (2002). A comparison of sleep deprivation and narcolepsy in terms of complex cognitive performance and subjective sleepiness. *Sleep Med* 3(3), 259-266.

³⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03182413>

Les objectifs de l'étude étaient de comparer l'effet de THN102 sur l'attention, la mémoire et la cognition, par rapport au modafinil et au placebo, lors d'une dégradation de ces paramètres induite par la privation de sommeil. Elle a été réalisée par l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées³⁹, dans l'Hôpital Percy, sous la promotion de Theranexus.

Les différents tests sélectionnés dans cette étude de privation de sommeil, évaluant divers processus, capturent diverses informations sur l'attention, la vigilance, l'inhibition mentale et la flexibilité mentale. Ces processus sont altérés pendant la privation de sommeil et chez les patients atteints de somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson, soulignant le caractère translationnel des tests :

- L'attention est altérée chez le patient narcoleptique⁴⁰ et le patient parkinsonien⁴¹, et de la même manière chez le sujet sain privé de sommeil⁴². Elle est mesurée par le test PVT (*Psychomotor Vigilance Test*).
- La mémoire de travail (type de mémoire à court terme, mesurée par le test du *2-back*) est dégradée tant pendant la privation de sommeil⁴³ que dans le cadre de patients atteints de somnolence diurne excessive notamment dans la maladie de Parkinson⁴⁴.
- De même, la capacité à se rendre compte qu'une erreur est commise (flexibilité mentale, mesurée par le *Wisconsin Sorting Card Test*) est nettement réduite dans ces différentes situations (privation de sommeil⁴⁵, patients atteints de somnolence diurne excessive notamment dans la maladie de Parkinson⁴⁶).
- La capacité à retenir une action (flexibilité mentale, *Go/NoGo*) est également altérée chez les patients atteints de somnolence diurne excessive notamment sans la maladie de Parkinson⁴⁷, ou lors d'une privation de sommeil⁴⁸.

Quels sont les résultats obtenus ?

³⁹ <http://www.defense.gouv.fr/sante/notre-expertise/recherche-biomedicale/recherche-biomedicale>

⁴⁰ Thomann, J., Baumann, C.R., Landolt, H.P., and Werth, E. (2014). Psychomotor vigilance task demonstrates impaired vigilance in disorders with excessive daytime sleepiness. *J Clin Sleep Med* 10(9), 1019-1024.

⁴¹ Dujardin, K., Auzou, N., Lhomme, E., Czernecki, V., Dubois, B., Fradet, A., et al. (2016). French consensus procedure for assessing cognitive function in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 172(11), 696-702.

⁴² Wesensten, N.J., Belenky, G., Kautz, M.A., Thorne, D.R., Reichardt, R.M., and Balkin, T.J. (2002). Maintaining alertness and performance during sleep deprivation: modafinil versus caffeine. *Psychopharmacology (Berl)* 159(3), 238-247.

⁴³ Thomas, R.J., and Kwong, K. (2006). Modafinil activates cortical and subcortical sites in the sleep-deprived state. *Sleep* 29(11), 1471-1481.

⁴⁴ Dujardin, K., Auzou, N., Lhomme, E., Czernecki, V., Dubois, B., Fradet, A., et al. (2016). French consensus procedure for assessing cognitive function in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 172(11), 696-702.

⁴⁵ Almklov, E.L., Drummond, S.P., Orff, H., and Alhassoon, O.M. (2015). The effects of sleep deprivation on brain functioning in older adults. *Behav Sleep Med* 13(4), 324-345.

⁴⁶ Georgiev, D., Dirnberger, G., Wilkinson, L., Limousin, P., and Jahanshahi, M. (2016). In Parkinson's disease on a probabilistic Go/NoGo task deep brain stimulation of the subthalamic nucleus only interferes with withholding of the most prepotent responses. *Exp Brain Res* 234(4), 1133-1143.

⁴⁷ Georgiev, D., Dirnberger, G., Wilkinson, L., Limousin, P., and Jahanshahi, M. (2016). In Parkinson's disease on a probabilistic Go/NoGo task deep brain stimulation of the subthalamic nucleus only interferes with withholding of the most prepotent responses. *Exp Brain Res* 234(4), 1133-1143.

⁴⁸ Almklov, E.L., Drummond, S.P., Orff, H., and Alhassoon, O.M. (2015). The effects of sleep deprivation on brain functioning in older adults. *Behav Sleep Med* 13(4), 324-345.

Les volontaires traités par THN102 ont montré une amélioration statistiquement significative de leurs niveaux de vigilance (PVT avec la vitesse comme critère d'évaluation primaire, voir Figure 12) - le critère principal de l'étude - par rapport au modafinil seul. Les points d'évaluation secondaires évaluant la cognition (flexibilité mentale, inhibition mentale, mémoire de travail) ont démontré de façon complémentaire une supériorité significative de THN102 par rapport au modafinil seul.

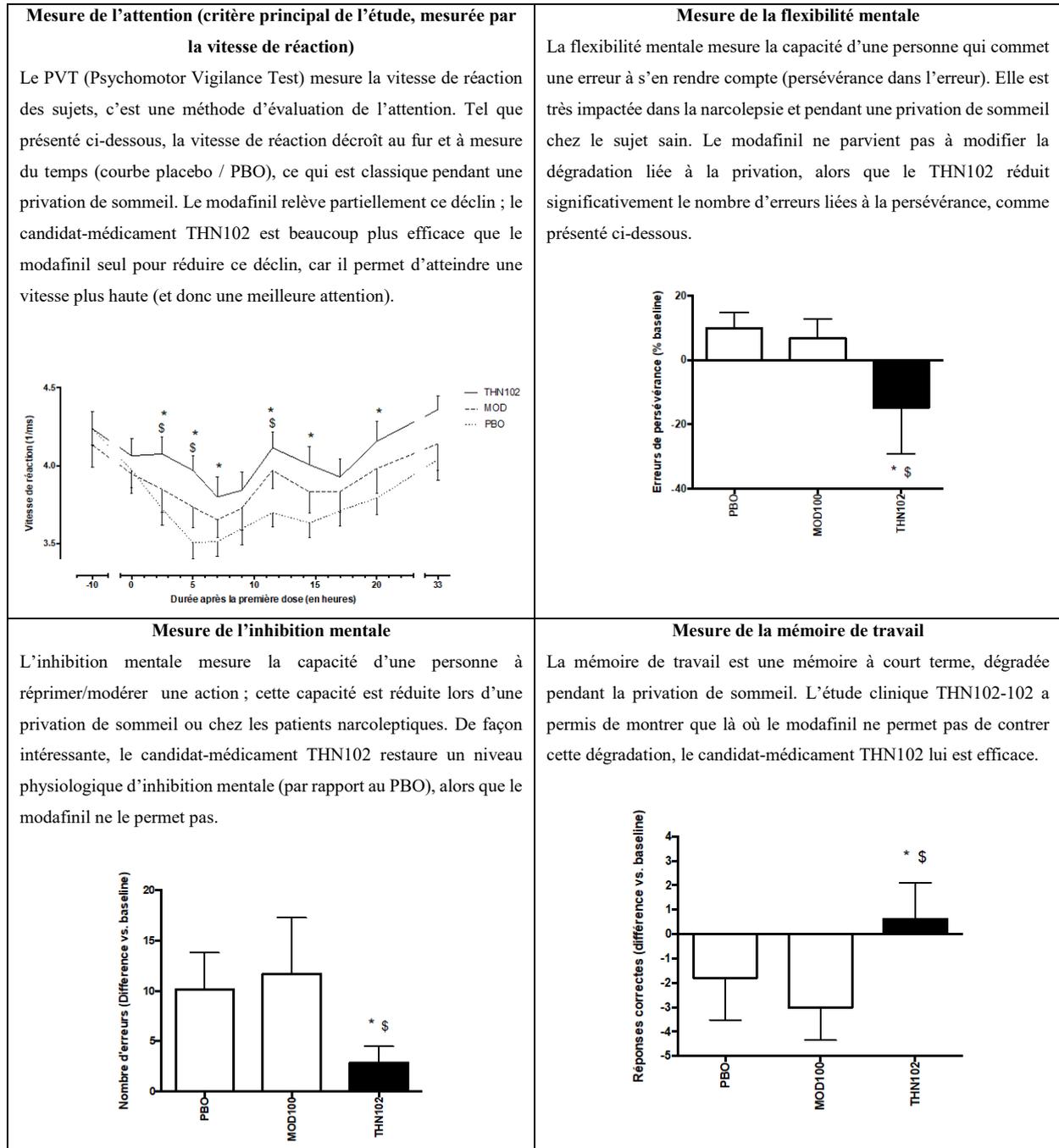


Figure 12 : Profil du candidat-médicament THN102 par rapport au modafinil (MOD) et au placebo (PBO) chez le sujet sain privé de sommeil pendant 40 heures (étude THN102-102). Sont présentés dans ce graphique les résultats obtenus à THN102 à la plus faible dose (100 mg de modafinil + 1 mg de flécaïnide). Différences significatives vs. PBO (*) ou vs MOD (\$). Données présentées : moyenne \pm erreur moyenne standard de la moyenne (données Theranexus)

En outre et comme présenté en Tableau 3, THN102 a présenté un meilleur profil de tolérance, notamment concernant les effets secondaires suivants : nausées, maux de tête, fatigue et somnolence. Aucun effet secondaire sérieux n'a été relevé et aucun sujet n'a arrêté le protocole pendant l'étude.

	MOD 100 (n=12)	THN102 (n=35)
Somnolence	75%	66%
Fatigue	83%	70%
Maux de tête	50%	23%
Nausées	33%	14%

Tableau 3 : Présentation des effets secondaires chez les sujets sains privés de sommeil pendant 40 heures (étude THN102-102). La donnée indique le pourcent de sujets ayant présenté chaque symptôme, en fonction du traitement correspondant à la période (données Theranexus)

Ces données ont été présentées à la communauté scientifique lors du 23^{ème} Congrès de la Société Européenne de Recherche sur le Sommeil⁴⁹.

Quelles sont les conclusions de l'étude ?

Ces résultats confirment pour la première fois chez l'homme l'intérêt de THN102 pour le traitement de la Somnolence Diurne Excessive (SDE), un symptôme invalidant affectant un certain nombre de patients atteints de troubles du système nerveux central tels que la narcolepsie ou la maladie de Parkinson. Ils sont également la première validation chez l'homme de la technologie développée par Theranexus, et à la connaissance de la Société la première description de supériorité d'un candidat-médicament par rapport au modafinil, traitement psychostimulant de référence.

⁴⁹ European Sleep Research Society, Septembre 2016

6.1.7.6 Une démonstration chez le patient atteint de narcolepsie en cours (phase II)

Comment a été construite l'étude clinique et quels étaient ses objectifs ?

Cette étude de phase II chez le patient atteint de narcolepsie a été lancée en 2016⁵⁰. Elle vise à démontrer la supériorité de THN102, par rapport au traitement de référence (modafinil) chez des patients narcoleptiques présentant, en dépit de leur traitement, une somnolence diurne excessive résiduelle. Cette étude menée en double aveugle (ni le patient ni le médecin ne sait quel traitement est en cours d'évaluation), compare trois traitements (modafinil 300 mg/jour seul ou combiné à deux doses de flécaïnide, 3 et 27 mg/jour) en cross-over à trois périodes : chaque patient reçoit, de façon aléatoire et pendant trois périodes de 2 semaines chacune, chacun des trois traitements. Sept sites cliniques ont été ouverts (Montpellier, Paris, Lille, Bordeaux, Dijon, Erpent en Belgique). L'investigateur coordinateur de l'étude, le Pr Yves Dauvilliers, est le responsable du Centre National de Référence dans la narcolepsie⁵¹.

Le critère principal de l'étude de phase II est mesuré par l'échelle de somnolence ESS (Epworth Sleepiness Scale). Les autres critères d'efficacité mesurent notamment la fatigue par une échelle de fatigue, l'impression de l'atteinte du patient et de son amélioration est mesurée par une échelle administrée par le clinicien (CGI : Clinical Global Impression) et par le patient lui-même (PGI : Patient Global Impression). La sécurité et la tolérance sont également évalués.

Quels sont les résultats obtenus ?

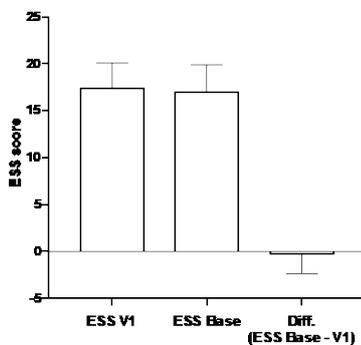
L'étude a été réalisée sur 51 patients randomisés (dont 3 ayant abandonné au début de l'étude). 48 patients ont donc pu participer aux différentes étapes du protocole avec 47 patients qui ont complété la totalité des étapes et des investigations. Les patients inclus dans l'étude présentent une histoire d'au moins 2 mois de traitement à dose stable de Modafinil avec une insuffisance de réponse objectivée par une mesure de l'échelle de somnolence ESS ≥ 14 points. Une mesure des différents paramètres d'efficacité est réalisée avant et après la période en ouvert de stabilisation du modafinil à 300 mg/jour. Après période de stabilisation, les patients rentrent dans les trois périodes d'investigation en double aveugle. Quelle que soit la période, aucune différence d'efficacité entre THN102 (combinaison de modafinil et flécaïnide) et le modafinil seul, sur le critère principal de l'étude (échelle de somnolence d'Epworth) n'a pu être constatée. Des observations similaires ont été enregistrées sur les autres paramètres d'efficacité. Par ailleurs, le profil de sécurité et de tolérance du THN102 a été jugé très satisfaisant. Aucun événement indésirable sérieux, ni aucune anomalie électrocardiographique ou biochimique n'a été rapportée. Le profil de tolérance est similaire à celui du modafinil seul.

⁵⁰ Clinicaltrials.gov, NCT02821715, 2016

⁵¹ Inserm, Centre National de Référence Narcolepsie et Hypersomnie

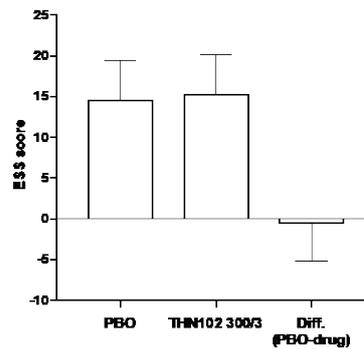
Evaluation de la période de stabilisation

La moyenne des mesures de somnolence par l'échelle d'ESS avant la période de stabilisation est de 17,5 points correspondant à une population de patients sévères (alors même que ces patients sont sous traitement de référence à dose active, les autres études rapportant quant à elles ce même niveau moyen de somnolence élevée dans leur population de patients mais sans aucun traitement (ref?)). Après la période de stabilisation, la moyenne des mesures de somnolence par l'échelle d'ESS demeure statistiquement inchangé avec 17,1 points, témoignant d'aucun effet de la période de stabilisation sur ce paramètre principal d'efficacité.

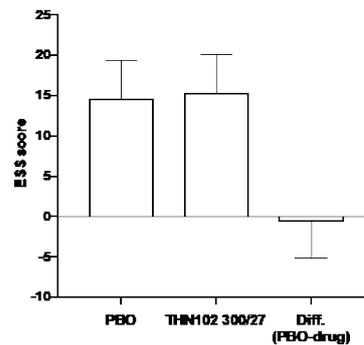


Evaluation des périodes d'investigation

Modafinil (300 mg/jour) +Placebo vs THN102 (Modafinil 300 mg/jour + Flécaïnide 3 mg/j)



Modafinil (300 mg/jour) +Placebo vs THN102 (Modafinil 300 mg/jour + Flécaïnide 27 mg/j)



Que ce soit pour la période de modafinil seul (300mg/jour) ou la période de combinaison THN102 (à dose de 300mg/jour de modafinil et 3mg/jour de Flécaïnide ou à dose de 300mg/jour de modafinil et 27mg/jour de Flécaïnide), la réduction moyenne des mesures de somnolence par l'échelle d'ESS est identique et limitée à 2 points similaire à un effet « non-pharmacologique » de prise en charge.⁵² Ainsi, les résultats ne permettent pas de constater de différence d'efficacité entre THN102 (combinaison de modafinil et flécaïnide) et le modafinil seul, sur le critère principal de l'étude (échelle de somnolence d'Epworth).

Figure 13 : Résultats principaux de l'étude intitulée « Tolérance et efficacité du THN102 sur la somnolence chez des patients narcoleptiques »

⁵² Moyenne des études récentes comportant un bras modafinil et un bras placebo : Thorpy et al. 2019, Bogan et al. 2015, Dauvilliers et al. 2013, et Fry et al. 1998

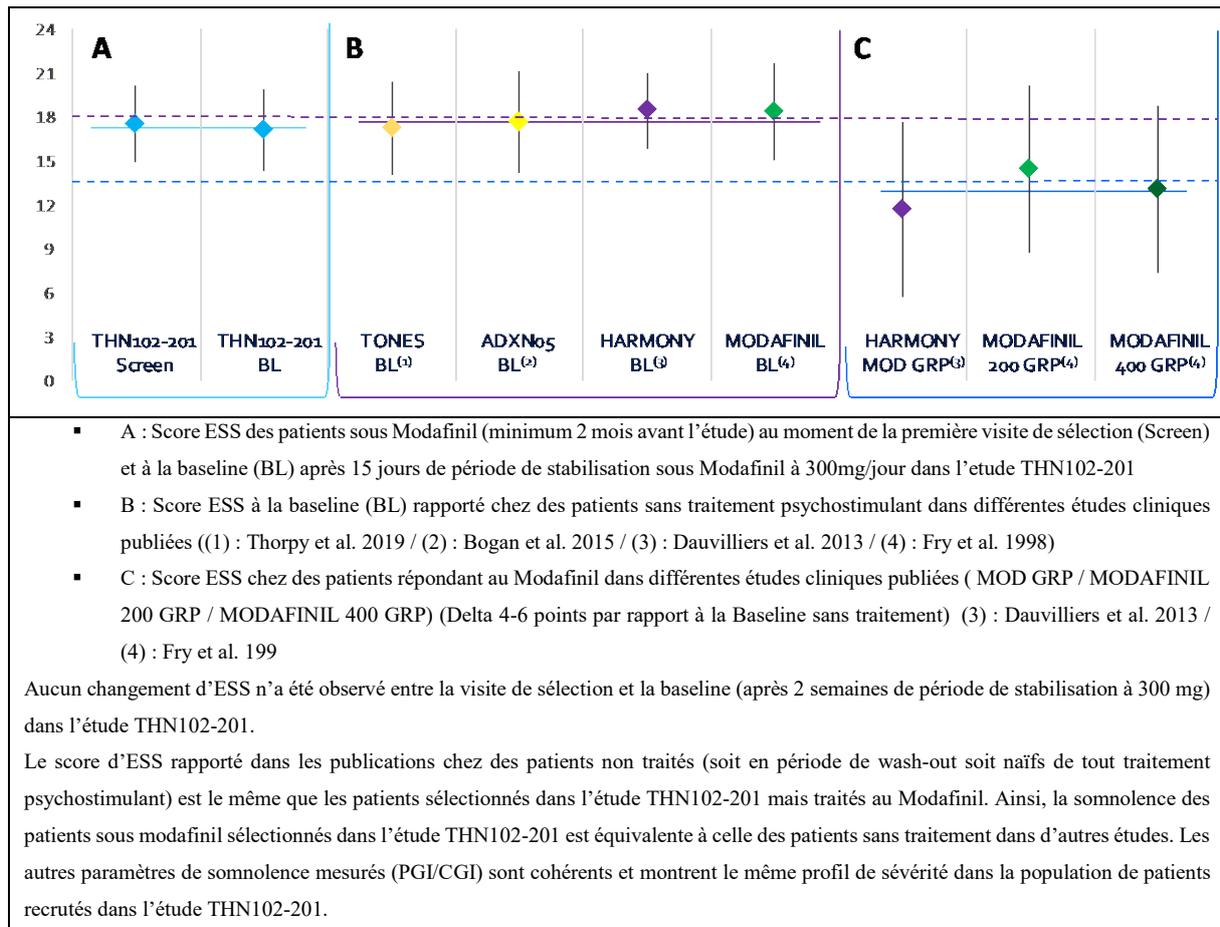


Figure 14 : Profil de sévérité sous traitement modafinil dans la population sélectionnée dans l'étude THN102-201

Quelles sont les conclusions de l'étude ?

Les résultats de l'étude rapportent une surreprésentation de patients narcoleptiques restant sévères sur le symptôme de somnolence (ESS>17) en dépit de dose stable de traitement de référence (Modafinil). Ce niveau de somnolence sévère étant classiquement observé chez les patients narcoleptiques sans aucun traitement⁵³. Ce niveau de somnolence sévère sous traitement de référence à dose stable illustre la faible capacité de réponse au Modafinil de la population de patients sélectionnés. Le principe de la combinaison THN102 est de renforcer la réponse neuronale au Modafinil en agissant, à l'aide de la Flécaïnide, sur l'activité des cellules gliales environnantes. Compte tenu de la très faible réponse clinique au Modafinil observable dans la population de patients sélectionnés dans l'étude, la réponse neuronale au Modafinil serait trop faible pour permettre à la Flécaïnide de supporter la pleine activité de la combinaison. Ainsi, la trop faible réponse au modafinil chez les patients inclus dans l'étude ne permettrait pas d'établir de supériorité du THN102.

⁵³ Moyenne des études récentes comportant un bras modafinil et un bras placebo : Thorpy et al. 2019, Bogan et al. 2015, : Dauvilliers et al. 2013, et Fry et al. 1998

6.1.8 Poursuite du développement de THN102

A ce stade, le programme Narcolepsie est en attente des résultats dans la maladie de Parkinson. En effet, un programme de phase II chez le patient atteint de maladie de Parkinson a été initié. Ce programme vise à démontrer la sécurité et l'efficacité de THN102, par rapport au placebo chez le patient parkinsonien présentant une Somnolence Diurne Excessive. Cette étude, menée en double aveugle (ni le patient ni le médecin ne sait quel traitement est en cours d'évaluation), comparer deux doses de THN102 (modafinil 200 mg + flécaïnide 2 et 18 mg) au placebo, en cross-over à trois périodes, sur environ 60 patients. Une partie l'étude est réalisée aux USA ; Le statut d'IND (Investigational New Drug) a été obtenu auprès de la FDA (Food and Drug Administration) pour inclure des patients américains dans l'étude, qui comprend 3 sites aux Etats-Unis. Par ailleurs l'obtention de cet IND a été l'occasion pour la Société de confirmer l'éligibilité du THN102 au statut 505b(2), qui permettant d'alléger les travaux nécessaires pour l'enregistrement aux Etats-Unis.

Cette étude de phase 2 en cours vise à démontrer la tolérance de THN102 et son efficacité sur les paramètres de somnolence, d'attention et de cognition dans la maladie de Parkinson. En effet, le THN102, avait déjà démontré un bénéfice clinique significatif par rapport au Modafinil sur ces paramètres lors de l'étude clinique de phase 1b de privation de sommeil chez le sujet sain. De surcroît, à la différence de l'étude dans la narcolepsie, l'étude de phase 2 chez les patients parkinsoniens est menée contre placebo sur une population de patients ne bénéficiant d'aucun traitement pour ces symptômes, évitant ainsi la surreprésentation de patients trop faiblement répondeurs. Le scénario central de la poursuite du programme THN102 après la phase 2 dans la maladie de Parkinson est de s'adosser à un partenaire industriel solide qui sera en mesure d'amener le candidat-médicament sur le marché dans les meilleures conditions et délais possibles. De ce fait, le plan qui sera adopté post-études de phase II dans la maladie de Parkinson réussies fera l'objet d'une discussion entre Theranexus et le partenaire au cours de la négociation de l'accord liant les sociétés autour de ce projet commun. Un tel plan de développement dans la maladie de Parkinson pourrait être similaire à celui présenté ci-dessous :

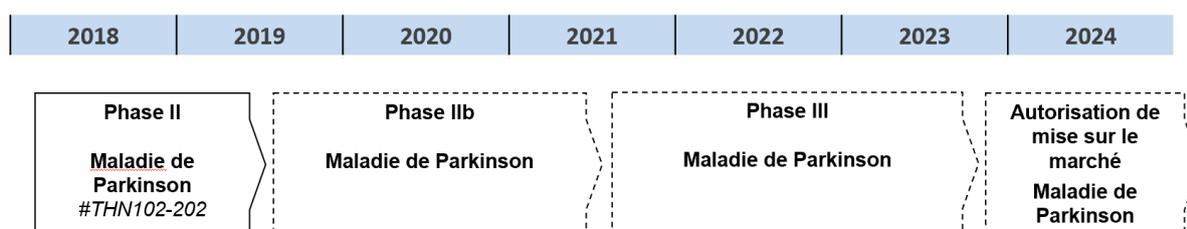


Figure 15 : Proposition de plan de développement du THN102 dans la maladie de Parkinson

6.1.9 La narcolepsie

- Une maladie rare touchant environ 300'000 patients en Europe et aux Etats-Unis ;
- Des prix de traitement élevés (EU : 2'500 – 12'500 US\$ / US : 8'500 – 120'500 US\$) ;
- 4 médicaments sur le marché ;
- Des besoins médicaux toujours importants :
- Plus de 90% des patients traités par un psychostimulant ;
- Plus de 90% de ces patients traités continuent de percevoir la somnolence comme leur symptôme le plus handicapant.

6.1.9.1 Description de la maladie

La narcolepsie ou « maladie de Gélineau » est une maladie neurologique rare, caractérisée par une somnolence diurne excessive et incontrôlable, fréquemment associée à des épisodes de cataplexie (perte brusque, totale ou partielle, du tonus musculaire déclenchée par des émotions et correspondant à une entrée directe et subite en phase de sommeil paradoxal), à des paralysies du sommeil, des hallucinations hypnagogiques (état entre la veille et le sommeil), ainsi qu'à une altération du sommeil nocturne.

La maladie débute généralement à l'adolescence, aussi bien chez l'homme que chez la femme, mais peut également apparaître plus tardivement (aux alentours de 35 ans). La maladie survient suite à la destruction dans le cerveau d'une sous-population d'environ 20 000 neurones situés dans l'hypothalamus et responsables de la production d'une famille de neurotransmetteurs impliqués dans les états de veille et de sommeil, les hypocretines (également connues sous le nom d'orexines). L'hypothèse aujourd'hui la plus fréquemment citée est que celle-ci serait la résultante de la rencontre entre une susceptibilité génétique associée à certaines variantes des marqueurs HLA (Antigène des Leucocytes Humains) et un événement immunitaire entraînant une réaction auto-immune qui conduirait à la destruction spécifique de cette population de neurones.

Selon la classification internationale des troubles du sommeil, la narcolepsie est aujourd'hui classée en deux types :

- *Type 1* : caractérisé par la présence d'une somnolence diurne excessive associée à des épisodes de cataplexie ou un dosage de l'hypocrétine dans le liquide céphalorachidien inférieur à 110 pg/mL. Il s'agit d'un diagnostic positif et c'est également la forme la plus fréquente de la maladie avec 70% des patients narcoleptiques appartenant à ce type⁵⁴;
- *Type 2* : caractérisé par la présence d'une somnolence diurne excessive, une absence de cataplexie et un dosage de l'hypocrétine dans le liquide céphalorachidien supérieur à 110 pg/mL. Il s'agit d'un diagnostic

⁵⁴ Thorpy et al., 2015

par élimination et la forme la moins fréquente de la maladie avec 30% des patients narcoleptiques appartenant à ce type.

6.1.9.2 Épidémiologie de la narcolepsie

La narcolepsie est une maladie rare dont la prévalence globale est estimée à 56 cas pour 100 000⁵⁵ aux Etats-Unis et à 47 cas pour 100 000 dans l'Union Européenne⁵⁶. Ces taux de prévalence se traduisent par un nombre estimé à plus de 300 000 patients sur les 5 principaux marchés européens (France, Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Espagne) et les Etats-Unis.

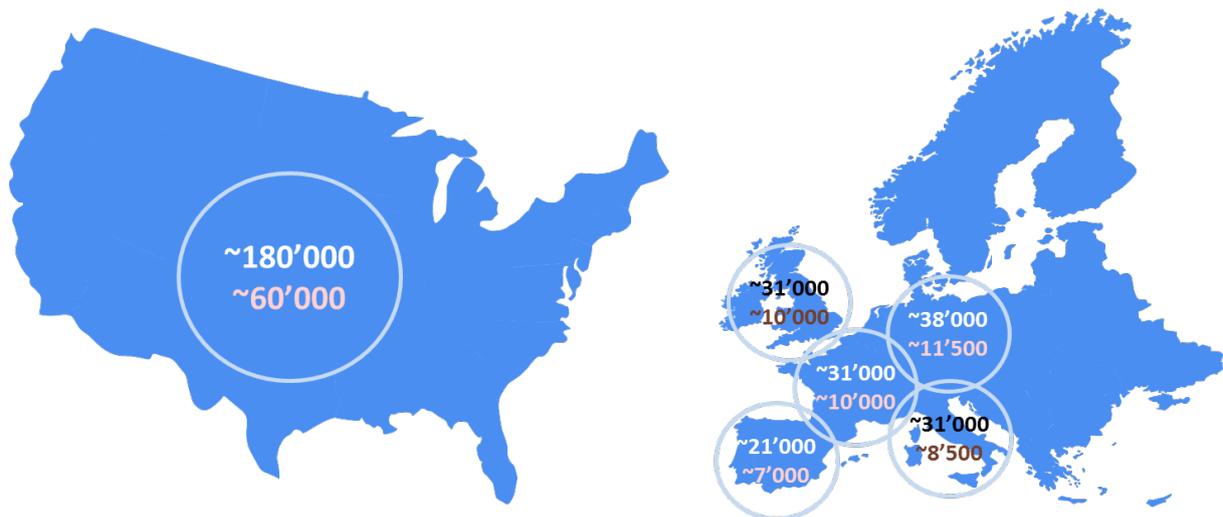


Figure 16 : Prévalence (blanc/noir) et diagnostic (rose/rouge) de la narcolepsie aux Etats-Unis et sur les 5 principaux marchés européens^{55, 56, 57}

6.1.9.3 Algorithme de traitement et besoin médical insatisfait

Il existe aujourd'hui des traitements adressant chacun des deux principaux symptômes de la narcolepsie, c'est-à-dire la Somnolence Diurne Excessive (ci-après désignée SDE) et les épisodes de cataplexie, répartis en première, deuxième et troisième ligne de traitement.

Concernant la SDE, la première ligne de traitement est le modafinil (Modiodal® / Provigil®) et son dérivé l'armodafinil (Nuvigil®). En cas d'efficacité jugée insuffisante ou d'intolérance et si le patient présente par ailleurs des épisodes de cataplexie, il pourra alors être proposé à ce dernier de passer sous pitolisant (Wakix®) ou Xyrem®. Si tel n'est pas le cas, le patient pourra se voir proposer un traitement par méthylphénidate (Ritaline®). Enfin, en

⁵⁵ Silber et al. ; Sleep 2002;25:197-202

⁵⁶ Ohayon et al. ; Neurology 2002;58:1826-33

⁵⁷ Jazz présentation investisseurs 06/2017

cas de résistance, il pourra être proposé au patient un traitement par mazindol (Diminex®) ou par une amphétamine.

Concernant les épisodes de cataplexie, ceux-ci sont traités en première intention par un antidépresseur utilisé hors Autorisation de Mise sur le Marché (« off-label »), la venlafaxine (Effexor®). Il peut également être proposé dès ce niveau un traitement par pitolisant ou par Xyrem® en cas d'insatisfaction du traitement par modafinil / armodafinil sur le versant somnolence excessive et/ou d'insatisfaction ou contre-indication à l'utilisation de la venlafaxine. En cas d'efficacité jugée insuffisante ou d'intolérance, le patient se verra proposer d'autres antidépresseurs tels que la fluoxétine (Prozac®), le citalopram (Seropram®) ou la clomipramine (Anafranil®).

Bien que la population des patients narcoleptiques bénéficie de traitements existants et disponibles, il reste encore un besoin médical important dans cette indication. Ainsi, la Food and Drug Administration (FDA) - l'agence en charge de la mise sur le marché des médicaments aux Etats-Unis - a conduit en 2013 une enquête auprès de patients narcoleptiques afin de comprendre s'il restait un besoin médical à satisfaire dans l'indication et si oui quel était-il. Ainsi, 96,4% des patients interrogés déclaraient recevoir un traitement éveillant qu'il soit de première, deuxième ou troisième intention. Cependant, plus de 90% de ces patients déclaraient dans le même temps que le symptôme qui restait le plus handicapant de leur maladie était toujours la somnolence excessive.

6.1.9.4 Taille de marché, prix et acteurs présents

Le marché actuel mondial de la narcolepsie est estimé à 1,46 Mds\$. Ce marché est principalement réparti entre les ventes du modafinil / armodafinil (270 M\$⁵⁸), première ligne de traitement de la somnolence excessive, et celles de Xyrem® (1 187 M\$⁵ - Jazz Pharmaceuticals), traitement de choix des épisodes de cataplexie.

Les produits sur le marché spécialement labélisés et promus pour le traitement de la narcolepsie sont :

- Le modafinil (Provigil®) et son énantiomère (R) l'armodafinil (Nuvigil®) sont devenus la propriété des laboratoires Teva, suite au rachat en 2011 pour 6,8 Mds\$ des laboratoires Cephalon qui avaient eux-mêmes eu accès à ce médicament grâce à l'acquisition en 2001 des laboratoires Lafon, société française qui a découvert et mis sur le marché le modafinil. Il est à noter que l'armodafinil ne détient pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sur le territoire européen. Le modafinil / armodafinil est aujourd'hui la première ligne de traitement dans la prise en charge de la Somnolence Diurne Excessive (SDE) et le produit présentant le meilleur rapport bénéfice risque dans le traitement de ce symptôme⁵⁹. Il n'a cependant aucun effet sur les épisodes de cataplexie⁶⁰. Les deux produits sont désormais génériques, mais continuent à bénéficier d'un prix relativement important avec un coût annuel de traitement aux Etats-Unis pour une posologie de 400mg/j de 20 500 \$ pour Provigil® et de 6 500 \$ pour le Nuvigil®.

⁵⁹ Avis de la Commission de Transparence CT-4626 - Xyrem

⁶⁰ Avis de la Commission de Transparence CT-2921 – Modiodal

- L'oxybate de sodium (Xyrem®) est un sel de l'acide gamma hydroxybutyrique (GHB) qui était historiquement utilisé dans les anesthésies de courte durée en orthopédie et qui a été testé pour la première fois chez des patients narcoleptiques sur la base de son effet hypnotique pour améliorer le sommeil nocturne à la fin des années 70. Au milieu des années 90, la FDA a demandé à la société Orphan Medical d'amener le produit sur le marché pour le traitement de la narcolepsie sur la base de l'Orphan Drug Act. Le produit a ainsi été autorisé au début des années 2000 et la société Orphan Medical a été rachetée par Jazz Pharmaceuticals en 2005. Le Xyrem® est le traitement de choix dans la prise en charge de la cataplexie et est enregistré pour la prise en charge des deux symptômes mais avec un rapport bénéfice risque jugé moins intéressant que celui du modafinil/armodafinil ⁶¹ dans celle de la somnolence excessive. Le traitement est donné à une dose comprise entre 4,5 g et 9 g par jour administrée en deux prises, une au couché et la seconde 4h plus tard, demandant ainsi au patient de se relever au milieu de la nuit afin de bénéficier à plein de l'effet anti-cataplectique le lendemain. Enfin, le prix annuel du traitement par Xyrem® aux Etats-Unis est compris entre 81 250 \$ et 162 500 \$ selon le dosage prescrit. Les brevets couvrant l'utilisation du Xyrem® dans le traitement de la narcolepsie expirent en 2019⁶². Une première demande d'autorisation pour un générique du Xyrem a été délivrée au laboratoire Hikma, la mise sur le marché de ce générique étant repoussée en 2023 suite à un accord trouvé entre ce laboratoire et Jazz Pharmaceuticals.
- Le pitolisant est un produit commercialisé par le laboratoire français Bioprojet sous la marque Wakix®. Ce produit, qui a été approuvé en Europe en mars 2016, est à la connaissance de la Société disponible de façon commerciale dans un nombre limité de pays européens incluant le Royaume-Uni et l'Allemagne. Le produit n'a par ailleurs pas fait à ce stade l'objet d'une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis, territoire pour lequel il a été concédé une licence à la société Harmony Biosciences pour un montant resté confidentiel. Ce produit est le premier représentant d'une nouvelle classe de médicaments qui est celle des agonistes inverses / antagonistes des récepteurs à histamine H3 dans le cerveau. Au cours de son développement clinique, le pitolisant a montré une assez bonne tolérance. Par ailleurs, le pitolisant a démontré son efficacité sur la réduction de la fréquence des épisodes cataplectiques mais il n'a pas atteint le critère de non-infériorité en comparaison avec le modafinil lors des essais de phase III sur la Somnolence Diurne Excessive⁶³. Le pitolisant est prescrit en escalade de dose (titration) en partant de 4,5 mg/j pour atteindre 36 mg/j – le coût annuel du traitement à cette dose est de 12 250 \$.

⁶¹ Etude IMS Health commandée par Theranexus

⁶² Orange Book Patent US 7851506

⁶³ Avis de la Commission de Transparence CT-14970 - Wakix



		Provigil® Modafinil	Nuvigil® Armodafinil	Xyrem® SOX	Wakix® Pitolisant
Labellisation AMM 59 ;60 ;63 ;64	Somnolence	Oui	Oui	Oui	Oui
	Cataplexie	<i>Non</i>	<i>Non</i>	Oui	Oui
	Administration	<i>2 prises /jour</i>	1 prise /jour	<i>2 prises /nuit</i>	1 prise /jour
	Liste stupéfiant ANSM ⁶⁵	N/A	N/A	<i>III</i>	N/A
Prix (US\$/an) EU (moyenne sur 5 pays) ⁶⁶		2 600	-	11 850	12 250
Prix (US\$/an) US ⁶⁷		20 500	6 500	137 000	-
CA 2018 (Mn\$) ⁶⁸		700		1 400	ND
Pic de ventes (Mn\$) ⁶⁹		2 100		1 400	ND



Tableau 4 : Label des produits actuellement sur le marché; coûts annuels des traitements sur le marché (US\$ - arrondis) – Doses journalières utilisées pour le calcul du coût des traitements : modafinil : 400mg / armodafinil : 250mg / xyrem : 7g / pitolisant : 36mg

⁶⁴ Food and Drug Administration : NDA 21-875

⁶⁵ Liste des stupéfiants de l'ANSM du 15/06/2017, inclue le GHB et tous ses sels

⁶⁶ France : CNAMTS ; R-U: BNF; Italie: AIFA; Espagne: MSSSI; Allemagne: Apoteke

⁷⁹ Etude IMS Health commandée par Theranexus

⁶⁸ Présentation investisseurs Jazz Pharmaceuticals et résultats annuels Jazz Pharmaceuticals / estimation basée sur une étude de marché par LSA advisors

⁶⁹ Etude IMS Health commandée par Theranexus

6.1.9.5 Autres candidats-médicaments en développement

Société	Molécule	Marque	Stade dev.	Mécanisme d'action
Jazz pharma	JZP-110	-	Soumission US	inhibiteur recapture NA /DA
Jazz pharma	JZP-258	-	P3	Xyrem® à contenu réduit en sodium
Avadel	FT218	-	P3	Xyrem à libération prolongée
Taisho pharma	TS-091	-	P2	agoniste inverse récept. HIS H3
Balance Tptx	BTD-001	-	P2	bloqueur GABA-A
Jazz pharma	JZP-507	-	P1	Xyrem® à contenu réduit en sodium
Jazz pharma	JZP-386	-	P1	Version deutérée du Xyrem
Takeda	TAK-925	-	P1	Agoniste récept. 2 orexine
XV Laboratories	XV-10172	-	P1	Prodrug de Xyrem

Tableau 5 : Principaux médicaments et candidats-médicaments indiqués pour le traitement de la narcolepsie (données sources Informa MedTrack – juin 2017) – Com : commercialisé ; GABA : acide gamma aminobutyrique ; HIS : histamine ; NA : noradrénaline ; DA : dopamine ; 5HT : sérotonine.

Au-delà des produits déjà sur le marché et des projets de gestion de cycle de vie du Xyrem® réalisés par Jazz Pharmaceuticals et Avadel, il existe une nouvelle entité chimique ciblant spécifiquement la somnolence diurne excessive qui est le JZP-110 (INN : solriamfetol) développé par Jazz Pharmaceuticals. Ce candidat-médicament a été initialement développé par le laboratoire coréen SK Biopharmaceuticals qui en détient toujours les droits pour l'Asie. Les droits pour l'Europe et les Etats-Unis ont dans un premier temps été accordés à la biotech américaine Aerial BioPharma qui a réalisée deux essais de phase II avec le candidat-médicament avant de céder ses droits en 2014 à la société Jazz Pharmaceuticals pour un montant avoisinant les 400 M\$. Jazz Pharmaceuticals⁷⁰ a alors poursuivi le développement de cette nouvelle molécule en phase III en menant des études dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée aux apnées obstructives du sommeil en parallèle d'études réalisées dans le traitement de ce même symptôme chez le patient narcoleptique. Jazz poursuit également un programme de développement avec ce même candidat-médicament dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à la maladie de Parkinson qui est actuellement en phase II des essais cliniques. Jazz a annoncé le dépôt de sa demande d'enregistrement du JZP-110 auprès de la FDA⁷¹. Le positionnement du JZP-110 tel que décrit par Jazz est que le JZP-110 sera indiqué en seconde intention pour les patients n'ayant pas de réponse satisfaisante avec les traitements existants. Ce candidat-médicament dont l'efficacité sur la somnolence diurne excessive est incontestable, n'a pas été directement comparée à celle du modafinil / armodafinil.

⁷⁰ Communiqué de Jazz pharmaceuticals du 13/01/2014

⁷¹ Communiqué de Jazz pharmaceuticals du 21/12/2017

6.1.10 La somnolence, un des symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson

- Deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente ;
- 30% à 50% des patients parkinsoniens souffrent de somnolence diurne excessive ;
- Aucun traitement disponible aujourd'hui et à ce jour peu de concurrents au stade du développement clinique ;
- Les symptômes non moteurs représentent dans leur globalité la prochaine étape clé, avec la neuroprotection, dans la prise en charge de la maladie.

6.1.10.1 Les symptômes non-moteurs, ou la face cachée de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est la 2^{ème} maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Les symptômes caractéristiques sont la bradykinésie (trouble moteur caractérisé par une lenteur et une perte de finesse dans les mouvements), l'akinésie (incapacité à initier un mouvement) et les tremblements. La maladie est directement liée à la perte d'une sous-population de neurones dans le cerveau qui sont les neurones à dopamine de la substance noire - un noyau du mésencéphale.

Ces symptômes étant les plus visibles et entraînant une altération très importante de la motricité des patients, ils ont été au cœur de la recherche médicale pendant de nombreuses années. Cette recherche s'est soldée par des avancées majeures dans la prise en charge de ces symptômes moteurs, d'abord avec la découverte d'un traitement de substitution à la dopamine, la L-Dopa, puis de tout un arsenal thérapeutique visant à maintenir le plus longtemps possible l'équilibre du système dopaminergique que ce soit par la substitution (L-Dopa, agonistes de la dopamine) ou par le ralentissement des voies métaboliques de dégradation de la dopamine dans le cerveau (inhibiteurs MAO et COMT). L'amélioration considérable offerte aux patients par ces outils de contrôle des symptômes moteurs a permis une prise de conscience quant au fait que malgré ces derniers, les patients souffraient toujours d'une qualité de vie profondément altérée par la maladie. C'est de cette prise de conscience que la notion de symptômes non moteurs a commencé à prendre son essor et à être de plus en plus présente et importante au sein de la communauté de la maladie de Parkinson. Ces symptômes font également l'objet d'un accroissement d'intérêt car ils apparaissent aussi bien souvent avant les symptômes moteurs - ils pourraient alors constituer un socle permettant un diagnostic précoce de la maladie. Ainsi et à titre d'exemple, la somnolence diurne excessive s'installe en moyenne 5 ans avant l'apparition des premiers troubles moteurs.

Ces symptômes sont la résultante d'un ensemble de dysfonctionnements associés au déséquilibre dopaminergique dans les différentes régions du cerveau, et l'on retrouve des symptômes tels que la perte d'odorat, la constipation, la dépression, les troubles du sommeil et de la vigilance, les troubles cognitifs ou encore les psychoses. Il est maintenant communément admis⁷² que les symptômes non moteurs sont aujourd'hui ceux qui pèsent le plus sur la qualité de vie des patients parkinsoniens – cependant et à l'exception de la pimavanserin (Nuplazid®) développée

⁷² Schapira et al., 2017

et commercialisée par le laboratoire Acadia Pharmaceuticals pour le traitement des psychoses associées à la maladie de Parkinson, il n'existe à ce jour aucun traitement mis sur le marché pour la prise en charge de ces symptômes.

6.1.10.2 La triade somnolence, troubles attentionnels et cognition chez le patient parkinsonien

La Somnolence Diurne Excessive est un trouble fréquent chez les patients parkinsoniens. Cette somnolence diurne excessive est probablement attribuable en grande partie à la dégénérescence des mécanismes régulateurs du cycle sommeil-éveil, plus particulièrement le système réticulé activateur et les générateurs de rythmes circadiens. Toutefois, la L-Dopa, les anticholinergiques, l'amantadine et surtout les agonistes de la dopamine, peuvent causer une somnolence. Un mauvais sommeil durant la nuit peut provoquer une somnolence excessive, mais en moyenne, les patients qui en sont atteints dorment plus longtemps et « mieux » que ceux qui ne le sont pas, ce qui reflète un besoin général accru de sommeil.

La somnolence diurne excessive est un problème en soit, car elle va avoir un fort impact sur la vie du patient dans sa capacité à conduire certaines activités telles que conduire un véhicule, mais aussi sur sa capacité à interagir avec son entourage. Il est ainsi fréquent de voir cette plainte être exprimée par le conjoint du patient qui va mettre en lumière la somnolence de son/sa partenaire. Cette somnolence porte un risque de chute accru d'un facteur 6⁷³ chez des patients parkinsoniens présentant une forme de démence et par ailleurs il a été montré que chaque point additionnel au-delà du seuil de 10 sur le score ESS porte une aggravation du risque de chute de 20%⁷⁴.

Mais au-delà de l'impact immédiatement visible, les études observationnelles menées sur ce sujet montrent que la Somnolence Diurne Excessive peut être associée à d'autres conséquences tout aussi invalidantes, liées à la forte association existante entre somnolence, troubles de l'attention et déficit cognitif. La somnolence est corrélée avec des troubles de l'attention, se traduisant cliniquement par une difficulté à appréhender correctement son environnement⁷⁵. Il se trouve que chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, ces troubles de l'attention revêtent une importance toute particulière. Ainsi alors que l'attention n'est pas la dimension de la cognition la plus fréquemment altérée chez les patients parkinsoniens, elle est celle qui a le plus d'impact sur la qualité de vie de ces patients^{76, 77, 78}. Il a également été montré que chez le patient parkinsonien, les troubles attentionnels sont associés à un risque accru de chutes⁷⁹. Par ailleurs et de façon intéressante, il a été montré que la somnolence est associée à un mauvais pronostic quant à l'évolution du statut cognitif du patient parkinsonien^{54, 80, 81, 82}.

L'ensemble de ces éléments amène à construire une représentation fondée sur une triade de symptômes intimement liés qui sont la somnolence, les troubles attentionnels et les déficits cognitifs. Cette triade délétère :

⁷³ Chen et al., 2016

⁷⁴ Spindler et al., 2013

⁷⁵ Yun et al., 2015

⁷⁶ Goldman et al., 2012

⁷⁷ Lawson et al., 2016

⁷⁸ Gallagher et al., 2010

⁷⁹ Allcock et al. 2009

⁸⁰ Gjerstad et al., 2002

⁸¹ Goldman et al., 2013

⁸² Goldman et al., 2014

- favoriserait une diminution considérable et immédiate de la qualité de vie du patient à travers sa capacité à interagir correctement avec son environnement ainsi qu'avec son entourage ;
- serait un facteur aggravant significativement les risques de chutes et d'évolution des troubles cognitifs vers un stade de démence.

Ces points sont particulièrement importants lorsque l'on sait qu'ils constituent, avec les psychoses, les trois causes majeures conduisant à l'institutionnalisation des patients.

6.1.10.3 Épidémiologie de la somnolence excessive chez le patient parkinsonien

Sous sa forme la plus sévère, caractérisée par des tests objectifs tel que le test de latence d'endormissement, et qui présente des caractéristiques extrêmement proches de la narcolepsie de type 2 - au point que ces patients sont qualifiés de « phénotype narcoleptique » par les praticiens, la somnolence diurne excessive affecte entre 10% et 15% des patients parkinsoniens^{83, 84}. Sous sa forme la plus commune caractérisée par une évaluation de sa somnolence par le patient lui-même grâce à l'utilisation de l'échelle ESS, il apparaît alors qu'entre 30 et 50%⁸⁵ des patients parkinsoniens présentent une somnolence diurne excessive, c'est-à-dire un score de somnolence sur l'ESS dépassant les 10 (sur un maximum de 24). Globalement, il est communément admis que la proportion de patients parkinsoniens souffrant d'une somnolence diurne excessive serait assez proche de 30%⁸⁶.

En appliquant ce taux aux différentes estimations de prévalence faites pour la maladie de Parkinson, le nombre de cas de somnolence diurne excessive estimés sur les 7 principaux territoires de l'industrie pharmaceutique (USA, Japon, France, Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne) serait de l'ordre de 800 000 patients.

6.1.10.4 Algorithme de traitement et besoin médical insatisfait

Il n'existe aujourd'hui aucun traitement labélisé pour la prise en charge de la somnolence diurne excessive chez le patient parkinsonien. Le schéma thérapeutique actuel consiste avant tout à revoir dans un premier temps l'hygiène de sommeil du patient et à chercher d'autres facteurs explicatifs d'une somnolence qui puissent être immédiatement et simplement corrigés (tel qu'une apnée obstructive du sommeil par exemple). Dans un second temps, il peut être envisagé de modifier le traitement par agonistes de la dopamine. Cette modification pourra alors être soit un changement d'agent, soit un passage vers la L-dopa, soit une diminution de la dose. Dans tous les cas, ce type d'approche s'accompagne du risque de la perte du contrôle des symptômes moteurs, entraînant ainsi le patient dans une détresse supplémentaire. Enfin s'il s'avère que la somnolence est trop handicapante et/ou que les modifications du régime de traitement par agonistes de la dopamine sont trop déstabilisantes, il sera alors proposé au patient d'utiliser un psychostimulant hors label qui pourra être soit le modafinil/armodafinil, soit le méthylphénidate, soit éventuellement de la caféine à haute dose. Il se trouve qu'en l'absence d'autorisation de mise sur le marché spécifique, la prise en charge de ces traitements stimulants par les systèmes assurantiels est souvent complexe et n'est effective qu'après que le patient et le médecin aient fourni aux assurances un dossier

⁸³ Cochen et al., 2014

⁸⁴ Ylikoski et al., 2016

⁸⁵ Knie et al., 2011

⁸⁶ Chen et al. 2015

complet justifiant du handicap représenté par la somnolence pour le patient dans son activité quotidienne et que toutes les autres approches (modulation des doses d'agonistes de la dopamine) aient été envisagées.

Et pourtant, la somnolence diurne excessive est un véritable besoin médical pour les patients parkinsoniens, besoin d'autant plus important si on l'associe aux troubles attentionnels et déficits cognitifs. Tout comme pour la narcolepsie, la maladie de Parkinson a été le sujet d'une enquête récente par la FDA⁸⁷ et l'on pourrait résumer les résultats de cette enquête dont des extraits sont présentés ci-dessous, par cette citation d'un leader d'opinion britannique au sujet de la somnolence diurne excessive dans le parkinson: « c'est un problème majeur – beaucoup de personnes âgées sont aujourd'hui en « bonne santé » et ont de fait, le désir légitime d'être aussi actifs qu'auparavant et ce malgré la maladie ».

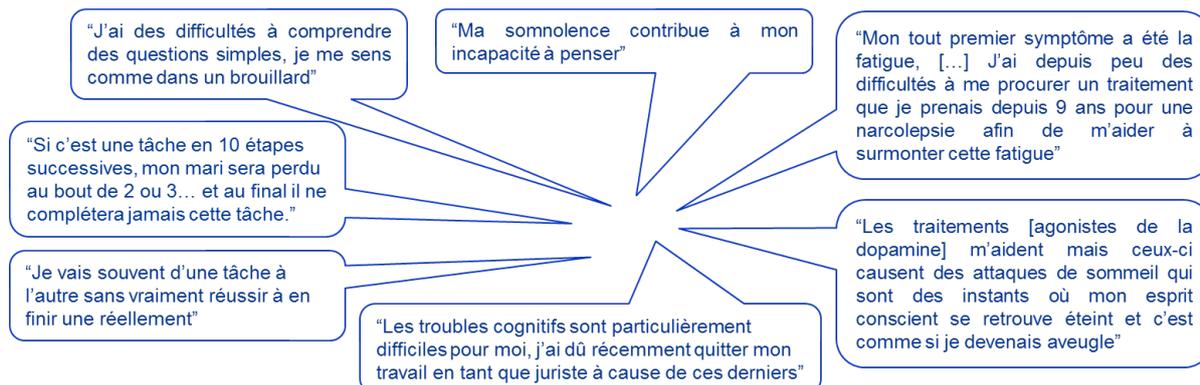


Figure 20 : Citations de patients parkinsoniens extraites de la consultation *Voice of Patients* de la FDA

6.1.10.5 Taille de marché, prix et acteurs présents

La taille de marché globale pour le traitement de la maladie de Parkinson aujourd'hui est uniquement centrée sur le traitement des symptômes moteurs et était de 3,5 Mds\$ en 2019. Il est anticipé que ce marché va croître sur les prochaines années pour atteindre les 8,7 Mds\$ en 2026⁸⁸. Il s'agit d'un marché mature où la plupart des produits disponibles sont aujourd'hui génériques, le seul produit restant protégé aujourd'hui étant la rasagiline (Azilect®) de Teva indiquée dans la réduction des fluctuations d'effet de la L-dopa (périodes ON/OFF).

Globalement, la recherche médicale dans la maladie est développée autour de quatre axes principaux :

- la thérapie cellulaire visant à repeupler en neurones les zones lésées par la maladie ;
- le ralentissement de la progression de la maladie à travers des approches ciblant spécifiquement les protéines supposées clés dans les mécanismes de neurodégénérescence (α -synucleine, LRRK2, Parkin) ;
- le contrôle des fluctuations d'efficacité de la L-dopa sur les symptômes moteurs (périodes ON/OFF) ;
- la prise en charge des symptômes non moteurs de la maladie.

Sur ce dernier axe, il est important de noter que celui-ci s'est matérialisé pour la première fois d'un point de vue commercial en juin 2016, lorsque la pimavanserin (Nuplazid®) du laboratoire américain Acadia Pharmaceuticals

⁸⁷ FDA Voice of the Patients, 2016

⁸⁸ Données Global Data 2019

a été approuvée et a obtenu un prix sur le marché aux Etats-Unis pour le traitement des psychoses associée à la maladie de Parkinson. Or, le Nuplazid® est commercialisé à un prix de traitement annuel de 24 000 \$ dans un marché globalement mature avec des produits essentiels tels que la L-Dopa maintenant disponibles à un prix relativement faible (par exemple aux Etats-Unis, la L-Dopa sous sa forme combinée avec la carbidopa est disponible à un prix de traitement annuel de l'ordre 1 000 \$). Cet ordre de grandeur modifie profondément l'opportunité de marché représentée par les traitements des symptômes non moteurs et pour rester sur l'exemple du Nuplazid® les analystes lui prédisent un pic de ventes estimé à US\$ 2 261⁸⁹.

Les enquêtes menées auprès d'un total de 23 leaders d'opinion européens et nord-américains montrent que 72% d'entre eux jugent que la somnolence et les troubles de l'attention chez le patient parkinsonien constituent un besoin médical d'une importance similaire à celle décrite pour la psychose.

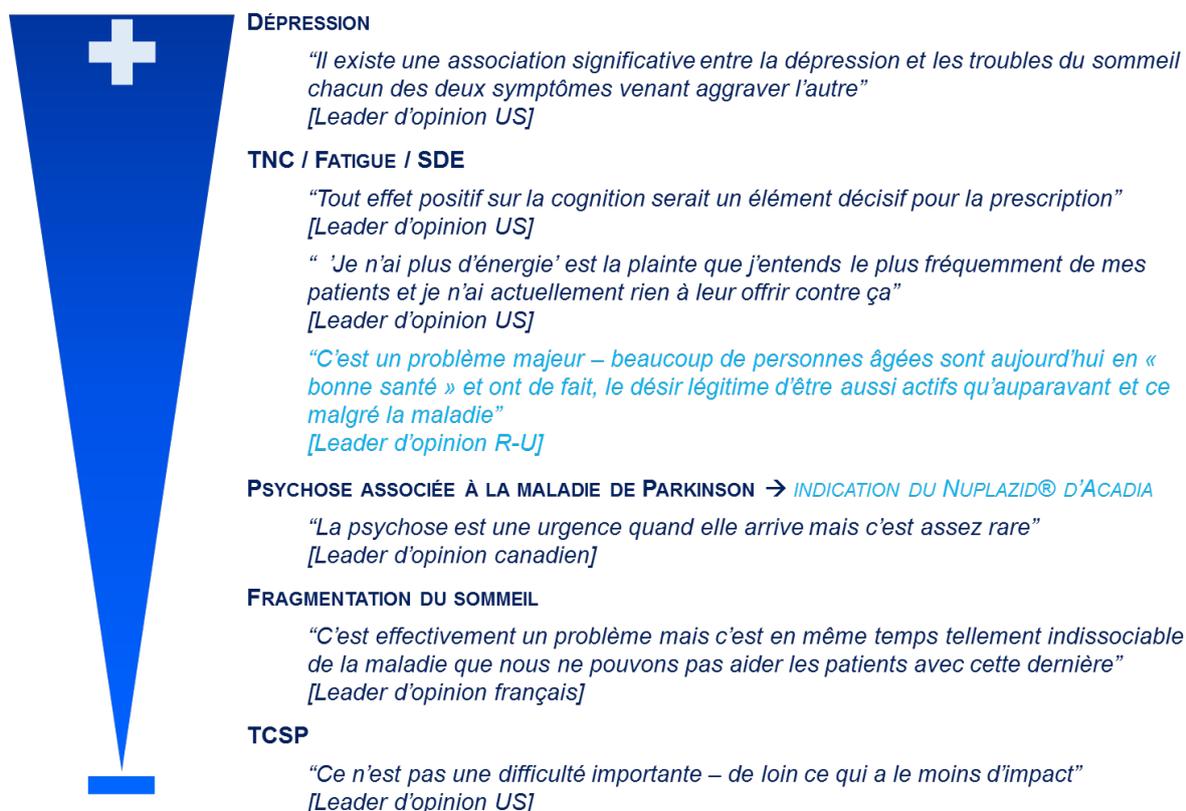


Figure 21 : Evaluation faite par des leaders d'opinion du besoin médical en comparaison avec d'autres symptômes non moteurs (du plus important au moins important); TNC : troubles neuro-cognitifs, SDE : somnolence diurne excessive ; TCSP : troubles du comportement du sommeil paradoxal. (Enquête Theranexus menée auprès de 5 experts internationaux complétée par une enquête menée par le cabinet spécialisé LSA advisors auprès de 18 experts européens et US)

6.1.10.6 Médicaments utilisés hors label

Une étude de marché (en cours de réalisation par Theranexus auprès de leaders d'opinion en matière de prise en charge de cette triade de symptômes non moteurs dans la maladie de Parkinson) rapporte de façon préliminaire que faute de traitement enregistré, le Modafinil et l'Armodafinil sont utilisés en prescription hors label chez

⁸⁹ Données Global Data

environ 15% de cette population de patients. Cela confirme le besoin médical important dans la prise en charge de cette triade de symptômes invalidants chez les patients atteints de Parkinson ainsi que l'opportunité industrielle.



		Provigil® Modafinil	Nuvigil® Armodafinil
	Prix (US\$/an) EU (moyenne sur 5 pays) ⁹⁰	2 600	-
	Prix (US\$/an) US ⁹¹	36 000	7 370
	CA 2016 (Mn\$) ⁹²	270	1 187
	Pic de ventes (Mn\$) ⁹³	2 100	

6.1.10.7 Candidats-médicaments en développement

Société	Molécule	Marque	Stade dév.	Mécanisme d'action
Jazz pharma	JZP-110	-	P2	Inhibiteur recapture NA /DA
Benevolent AI	Bavisant	-	P2	Antagoniste récept. HIS H3
Novartis	LML134	-	P1	Agoniste inverse récept. HIS H3
Eli Lilly	LY3154207	-	P1	Modulateur allostérique RD1

Tableau 6 : Principaux médicaments et candidats-médicaments indiqués pour le traitement de la somnolence excessive dans la maladie de Parkinson (Global Data – clinicaltrials.gov mars 2019); HIS : histamine ; NA : noradrénaline ; DA : dopamine ; DIR : récepteur D1 à la dopamine.

Globalement, la compétition sur cette indication est encore émergente et à un stade de développement relativement proche de celui de THN102. La capacité à arriver parmi les premiers acteurs sur le marché avec un mécanisme d'action différent et surtout une combinaison de molécules pour lesquelles il existe une véritable connaissance, particulièrement en termes de sécurité d'utilisation, sont des atouts clés qui devraient permettre de positionner THN102 comme un traitement de référence dans l'indication.

⁹⁰ France : CNAMTS ; R-U: BNF; Italie: AIFA; Espagne: MSSSI; Allemagne: Apoteke

⁷⁹ Etude IMS Health commandée par Theranexus

⁹² Présentation investisseurs Jazz Pharmaceuticals et résultats annuels Jazz Pharmaceuticals

⁹³ Etude IMS Health commandée par Theranexus

LE THN201 POUR TRAITER LES TROUBLES NEURO-COGNITIFS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

- Un candidat-médicament bien toléré dans les modèles précliniques, combinant le donépézil avec la méfloquine ;
- Une première démonstration préclinique de supériorité par rapport au traitement de référence dans les troubles neuro-cognitifs ;
- Un candidat-médicament en cours d'étude clinique de phase Ib visant à confirmer chez l'homme la supériorité de ce candidat-médicament par rapport au traitement de référence ;
- Un marché dynamique estimé à plus de 3 Mds\$ en 2015.

Le THN201 est une combinaison donépézil / méfloquine développée pour le traitement des troubles neurocognitifs dans la maladie d'Alzheimer. Ce candidat-médicament est couvert par la Famille de brevets II qui expirera en 2032.

6.1.11 Développement préclinique, clinique et en cours avec THN201

6.1.11.1 Un candidat-médicament plus efficace que le traitement de référence sur les capacités cognitives

La maladie d'Alzheimer est une pathologie touchant divers types de mémoire chez l'homme. On distingue la mémoire à long terme, stockant les informations sur une période de l'ordre de plusieurs années, la mémoire à court terme ou les informations sont stockées sur une durée plus limitée (jours, semaines) et la mémoire de travail permettant le stockage et manipulation des informations sur une période très courte, allant jusqu'à quelques minutes.

Il n'existe pas de modèles précliniques spontanés représentatifs de la pathologie ; aussi ont été développés de nombreux modèles expérimentaux dit « induits », mimant les différents processus de la pathologie et notamment les dégradations des différents types de mémoire. Parmi eux, deux modèles sont couramment utilisés, le modèle induit par la scopolamine et le modèle induit par le peptide amyloïde- β (A β) :

- La scopolamine, est un anticholinergique indiqué chez l'homme comme spasmolytique ou dans la prise en charge du mal des transports. Dans le système nerveux, elle se lie aux récepteurs de l'acétylcholine et va ainsi, empêcher l'action de ce neurotransmetteur. Le donépézil, un inhibiteur de la dégradation de

l'acétylcholine et traitement de référence de la maladie d'Alzheimer⁹⁴, permet de réverser les effets de la scopolamine à la fois chez l'homme⁹⁵ et chez l'animal⁹⁶ ;

- L'accumulation d'amyloïde- β formant les « plaques séniles » est l'une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Une des conséquences de l'accumulation de ce peptide est la baisse de l'efficacité de la transmission synaptique cholinergique. Ce peptide, administré dans les modèles expérimentaux, entraîne une altération de l'apprentissage et de la mémoire⁹⁷ reversée par le donépézil⁹⁸.

La quantification comportementale i) de l'altération des fonctions cognitives et ii) de leurs réversions par le donépézil a été fréquemment décrite dans la littérature et fait de ces deux modèles expérimentaux des modèles considérés comme prédictifs de la maladie d'Alzheimer. Ainsi l'efficacité du candidat-médicament THN201 par trois tests comportementaux de référence⁹⁹ a-t-elle été évaluée de la façon suivante :

- Le test du labyrinthe en Y permettant d'évaluer la mémoire de travail ;
- Le test de reconnaissance d'un nouvel objet évaluant la mémoire à court terme ;
- Le test de la piscine de Morris évaluant l'apprentissage et la mémoire à plus long terme.

Tel que présenté en figure 22, le candidat-médicament THN201 démontre une efficacité supérieure sur les performances cognitives analysées par les différents tests comportementaux en comparaison du traitement de référence (donépézil). Plus particulièrement, il permet d'augmenter l'ensemble des performances mnésiques (mémoire à court et long terme, mémoire de travail) tant dans le modèle scopolamine que dans le modèle A β alors que le donépézil seul est inefficace sur les déficits cognitifs.

En conclusion, ces données montrent une efficacité de THN201 sur les différentes formes de mémoire, dans les modèles précliniques présentés en Figure 22, est comparable à une dose 4 à 5 fois supérieure de donépézil.

⁹⁴ Rogers, S.L., Farlow, M.R., Doody, R.S., Mohs, R., and Friedhoff, L.T. (1998). A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 50(1), 136-145.

⁹⁵ Snyder, P.J., Bednar, M.M., Cromer, J.R., and Maruff, P. (2005). Reversal of scopolamine-induced deficits with a single dose of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor. *Alzheimers Dement* 1(2), 126-135.

⁹⁶ Klinkenberg, I., and Blokland, A. (2010). The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies. *Neurosci Biobehav Rev* 34(8), 1307-1350.

⁹⁷ Nabeshima, T., and Nitta, A. (1994). Memory impairment and neuronal dysfunction induced by beta-amyloid protein in rats. *Tohoku J Exp Med* 174(3), 241-249.

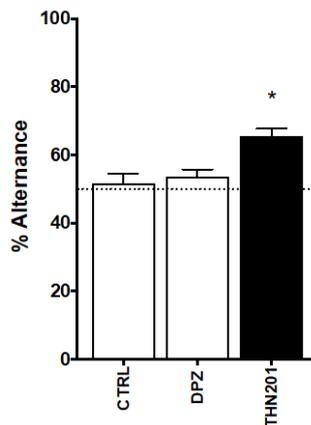
⁹⁸ Dong, H., Yuede, C.M., Coughlan, C.A., Murphy, K.M., and Csernansky, J.G. (2009). Effects of donepezil on amyloid-beta and synapse density in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res* 1303, 169-178.

⁹⁹ Wolf, A., Bauer, B., Abner, E.L., Ashkenazy-Frolinger, T., and Hartz, A.M. (2016). A Comprehensive Behavioral Test Battery to Assess Learning and Memory in 129S6/Tg2576 Mice. *PLoS One* 11(1), e0147733.

Modèle de démence induite par injection de scopolamine

Mesure de la mémoire de travail

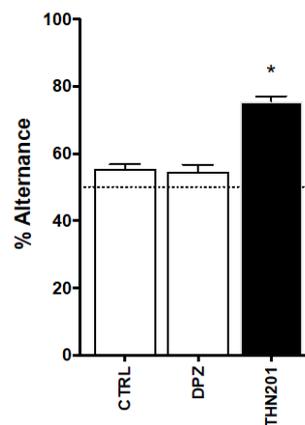
Le test du labyrinthe Y mesure l'alternance des entrées dans les différents bras du labyrinthe, représentatif de la mémoire de travail. Cette figure révèle que l'injection de scopolamine sans principe actif (CTRL) induit une chute des performances cognitives. Le donépézil ne permet pas de restaurer ces performances alors que le THN201 démontre une importante efficacité.



Modèle de démence induite par injection d'amyloïde-β

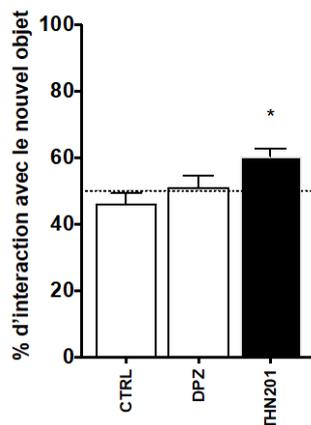
Mesure de la mémoire de travail

Tel que présenté ci-dessous, le test du labyrinthe Y montre une altération des performances cognitives après injection du peptide Aβ sans principe actif (CTRL). Le donépézil ne parvient pas à restaurer ces déficits, alors que le candidat-médicament THN201 augmente la mémoire de travail.



Mesure de la mémoire à court terme

Le test de reconnaissance d'objet mesure la capacité du modèle préclinique à reconnaître un objet antérieurement présenté, reflet de sa mémoire à court terme. Le modèle Aβ présente une forte réduction de sa mémoire à court terme (CTRL). Ce déficit est reversé par le THN201 ;



Mesure de la mémoire spatiale à long terme

Le test de la piscine de Morris permet la mesure de la mémoire à long terme, fortement altérée par l'injection d'amyloïde-β. L'administration de donépézil ne permet pas de restaurer cette mémoire à long terme. Le THN201 présente une efficacité nécessaire à la restauration de cette mémoire.

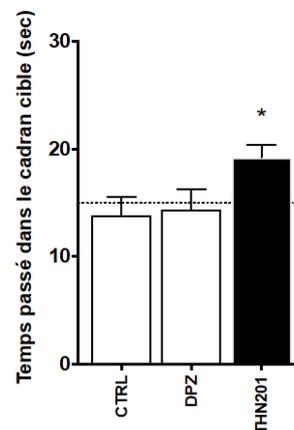


Figure 22 : Evaluation des effets de THN201 sur les performances cognitives mesurées dans les différents tests comportementaux dans des modèles précliniques. L'ensemble des groupes a reçu une administration soit de scopolamine soit de peptide amyloïde-β. CTRL : Contrôle, injection sans principe actif ; DPZ : Donépézil. * différence significative en comparaison du CTRL (données Theranexus).

6.1.11.2 Un candidat-médicament sécurisé sur le plan de la fonction cardiovasculaire

La tolérance cardiovasculaire au candidat-médicament THN201 a été analysée avant les études cliniques. Les effets hémodynamiques (pression artérielle, rythme cardiaque), électrophysiologiques (différents intervalles des courbes d'électrocardiogramme) ainsi que physiologiques (signes vitaux, température corporelle) ont été évalués après administration répétées (plus de 9 jours) de THN201 avec des dispositifs de suivis au niveau cardiaque dans un modèle préclinique reconnu. Les recommandations européennes ont été suivies (ICH S7A et ICH S7B), ainsi que les règles éthiques. L'étude a été réalisée en suivant les Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL). L'analyse des différents paramètres permettant d'évaluer la fonction cardiovasculaire a révélé une très bonne tolérance du candidat-médicament THN201 après deux périodes de traitements répétés à différentes doses et couvrant largement l'exposition plasmatique de THN201 envisagée chez l'homme.

Traitement (dose)		Exposition plasmatique par rapport à l'exposition clinique ciblée (=100%) *		Paramètres cardiovasculaires (4h post dose, en % de changement par rapport au groupe véhicule)		
Donépézil	Méfloquine (LD / MD)	Donépézil	Méfloquine	Pression artérielle moyenne	Rythme cardiaque	Segment QTc
3 mg/kg	1 / 0.3 mg/kg	~ x1.3	~ x1.5	-9% (NS)	+11% (NS)	-1% (NS)
3 or 5 mg/kg	0.5 mg/kg	~ x2.5	~ x2.4	+8% (NS)	+5% (NS)	+2% (NS)

Tableau 7 : Présentation des paramètres cardiovasculaires et pharmacocinétiques de l'étude préclinique de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire (étude THN201-SPPK01). LD : loading dose, dose de charge ; MD : maintenance dose, dose de maintien ; NS : non significatif vs. groupe véhicule. * Données permettant d'établir la marge clinique pour les études cliniques et notamment la première étude chez l'homme, les facteurs sont calculés à partir des Tmax obtenus suite à un traitement répété de 10 jours (données Theranexus)

6.1.11.3 Un candidat-médicament en développement clinique

Comme présenté précédemment, THN201 a démontré un très bon profil de supériorité par rapport au traitement de référence (Figure 22) et une bonne tolérance préclinique (Figure 22). Le candidat-médicament est jugé comme prêt à rentrer dans la prochaine étape de développement, celle du développement clinique. Avant d'aller dans une étude chez le patient, Theranexus propose tout d'abord d'évaluer la sécurité et sa tolérance de THN201, puis de démontrer sa supériorité par rapport au traitement de référence, à l'aide de marqueurs prédictifs de l'effet chez le patient atteint de maladie d'Alzheimer.

- Etude THN01-101 : Une étude de phase Ia, visant à évaluer la pharmacocinétique de THN01 (méfloquine), modulateur glial rentrant dans la combinaison THN201 a établi la dose permettant d'atteindre l'exposition plasmatique recherchées ;
- Etude THN201-102 (phase Ib, preuve de concept vs. traitement de référence) : cette étude sera réalisée sous la promotion de Theranexus, au sein du service de pharmacologie du Pr Régis Bordet (CHU Lille), coordinateur du programme européen PharmaCog¹⁰⁰, spécialiste du développement précoce de

¹⁰⁰ <http://www.alzheimer-europe.org/Research/PharmaCog>, partenariat entre des équipes de recherche européennes se focalisant sur le développement de nouvelles approches dans le développement de thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer

médicaments dans l'Alzheimer¹⁰¹ et de la caractérisation du donépézil chez le sujet sain¹⁰². L'effet pharmacodynamique du THN201 sera comparé à celui du donépézil, grâce à divers marqueurs reconnus comme l'électroencéphalographie¹⁰³. De surcroît et comme démontré dans les modèles expérimentaux (voir Figure 22), un challenge à la scopolamine sera réalisé. Induisant un déficit cognitif transitoire et réversible chez le sujet sain¹⁰⁴, le test à la scopolamine permettra de comparer l'efficacité du THN201 et du donépézil sur les capacités cognitives, en préparation des études ultérieures de développement chez le patient : les tests qui pourront être utilisés sont des tests validés chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer^{105,106,107,108,109,110} et déjà décrit chez le sujet sain traité à la scopolamine¹¹¹. L'effet du Donépézil sur les processus mesurés par ces tests est également connu^{112,113,114} offrant une validation de l'intérêt du candidat-médicament THN201 par rapport au donépézil seul.

Les études seront agencées tel que présenté dans la Figure 23 ci-dessous. L'étude de phase II, prévue pour débiter à partir de 2020 et sous réserve de validation de la sécurité, de la tolérance et des effets pharmacodynamiques de THN201, visera à comparer l'efficacité et la sécurité de ce candidat-médicament par rapport au traitement de référence chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer (étude THN201-201).

¹⁰¹ Deguil, J., Ravasi, L., Lamberty, Y., Auffret, A., Payoux, P., Leroy, C., et al. (2016). Early Development of Symptomatic Drugs in AD: A Systematic Review of the Use of Biomarkers. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 15(7), 823-836.

¹⁰² Leroy, C., Bourriez, J.L., Dujardin, K., Molae-Ardekani, B., Babiloni, C., Deplanque, D., et al. (2015). A 15-day course of donepezil modulates spectral EEG dynamics related to target auditory stimuli in young, healthy adult volunteers. *Clin Neurophysiol*.

¹⁰³ Leroy, C., Bourriez, J.L., Dujardin, K., Molae-Ardekani, B., Babiloni, C., Deplanque, D., et al. (2015). A 15-day course of donepezil modulates spectral EEG dynamics related to target auditory stimuli in young, healthy adult volunteers. *Clin Neurophysiol*.

¹⁰⁴ Snyder, P.J., Bednar, M.M., Cromer, J.R., and Maruff, P. (2005). Reversal of scopolamine-induced deficits with a single dose of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor. *Alzheimers Dement* 1(2), 126-135.

¹⁰⁵ Egerhazi, A., Berecz, R., Bartok, E., and Degrell, I. (2007). Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31(3), 746-751.

¹⁰⁶ Junkkila, J., Oja, S., Laine, M., and Karrasch, M. (2012). Applicability of the CANTAB-PAL computerized memory test in identifying amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 34(2), 83-89.

¹⁰⁷ Swainson, R., Hodges, J.R., Galton, C.J., Semple, J., Michael, A., Dunn, B.D., et al. (2001). Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks. *Dement Geriatr Cogn Disord* 12(4), 265-280.

¹⁰⁸ Kuzmickiene, J., and Kaubrys, G. (2015a). Selective Ability of Some CANTAB Battery Test Measures to Detect Cognitive Response to a Single Dose of Donepezil in Alzheimer Disease. *Med Sci Monit* 21, 2572-2582.

¹⁰⁹ Kuzmickiene, J., and Kaubrys, G. (2015b). Cognitive Results of CANTAB Tests and Their Change Due to the First Dose of Donepezil May Predict Treatment Efficacy in Alzheimer Disease. *Med Sci Monit* 21, 3887-3899.

¹¹⁰ Kuzmickiene, J., and Kaubrys, G. (2016). Specific Features of Executive Dysfunction in Alzheimer-Type Mild Dementia Based on Computerized Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) Test Results. *Med Sci Monit* 22, 3605-3613.

¹¹¹ Robbins, T.W., Semple, J., Kumar, R., Truman, M.I., Shorter, J., Ferraro, A., et al. (1997). Effects of scopolamine on delayed-matching-to-sample and paired associates tests of visual memory and learning in human subjects: comparison with diazepam and implications for dementia. *Psychopharmacology (Berl)* 134(1), 95-106.

¹¹² Kuzmickiene, J., and Kaubrys, G. (2015b). Cognitive Results of CANTAB Tests and Their Change Due to the First Dose of Donepezil May Predict Treatment Efficacy in Alzheimer Disease. *Med Sci Monit* 21, 3887-3899.

¹¹³ Kuzmickiene, J., and Kaubrys, G. (2015a). Selective Ability of Some CANTAB Battery Test Measures to Detect Cognitive Response to a Single Dose of Donepezil in Alzheimer Disease. *Med Sci Monit* 21, 2572-2582.

¹¹⁴ Buccafusco, J.J. (2009). "The Revival of Scopolamine Reversal for the Assessment of Cognition-Enhancing Drugs," in *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*, ed. J.J. Buccafusco. 2nd ed (Boca Raton (FL)).

6.1.12 Calendrier du programme de développement de THN201 dans la maladie d'Alzheimer

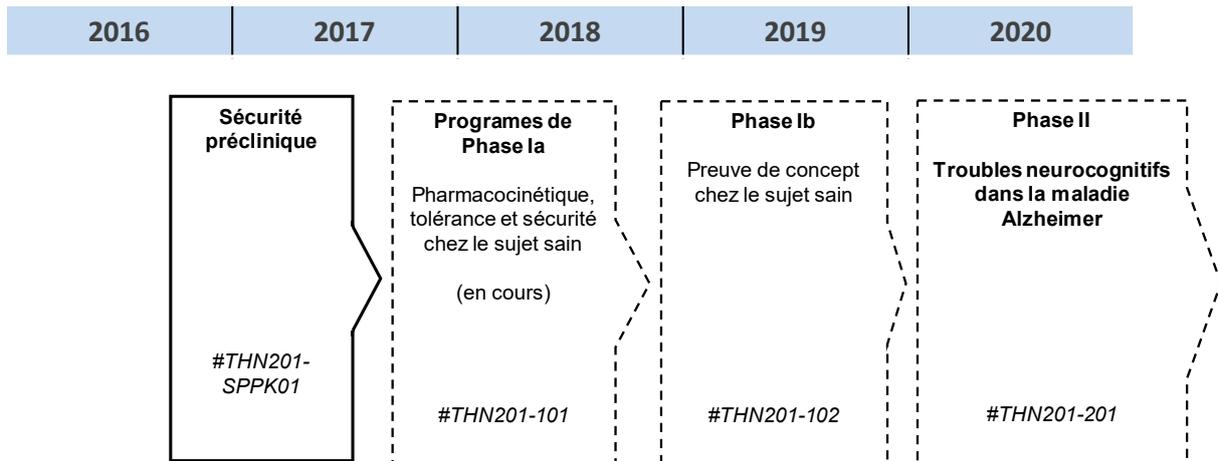


Figure 23 : Proposition de plan de développement du candidat-médicament THN201 dans les troubles neurocognitifs (maladie d'Alzheimer)

6.1.13 Les troubles neuro-cognitifs (TNC) dans la maladie d'Alzheimer

6.1.13.1 Les Troubles Neuro-Cognitifs (TNC)

Les Troubles Neuro-Cognitifs (TNC, anciennement appelés syndrome de démence) sont des troubles généralement chroniques ou évolutifs, dans lesquels on observe une altération de la fonction cognitive (capacité d'effectuer des opérations de pensée), plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement normal. Ces troubles affectent la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement. La conscience n'est pas touchée. Une détérioration du contrôle émotionnel, du comportement social ou de la motivation accompagne souvent, et parfois précède, les TNC.

Ces TNC sont causés par un ensemble de maladies et de traumatismes qui affectent principalement ou dans une moindre mesure le cerveau. La cause la plus courante des TNC est la maladie d'Alzheimer, cette dernière étant responsable de 60 à 70% des cas de TNC¹¹⁵, mais on trouve également parmi les causes fréquentes, les accidents vasculaires cérébraux, la maladie de Parkinson et démences à corps de Lewy ainsi que les démences fronto-temporales.

Les TNC sont l'une des principales causes de handicap et de dépendance parmi les personnes âgées dans le monde. La démence est particulièrement éprouvante, non seulement pour les malades, mais aussi pour les soignants et les familles. C'est une réalité méconnue qui suscite l'incompréhension, ce qui engendre une stigmatisation et des obstacles au diagnostic et aux soins. La maladie a des conséquences qui peuvent être physiques, psychologiques, sociales ou économiques pour les proches.

Les TNC touchent différemment chaque personne atteinte, mais globalement, les signes et les symptômes peuvent être classés en 3 stades : initial (souvent inaperçu), intermédiaire et avancé.

¹¹⁵ OMS, aide-mémoire N°362

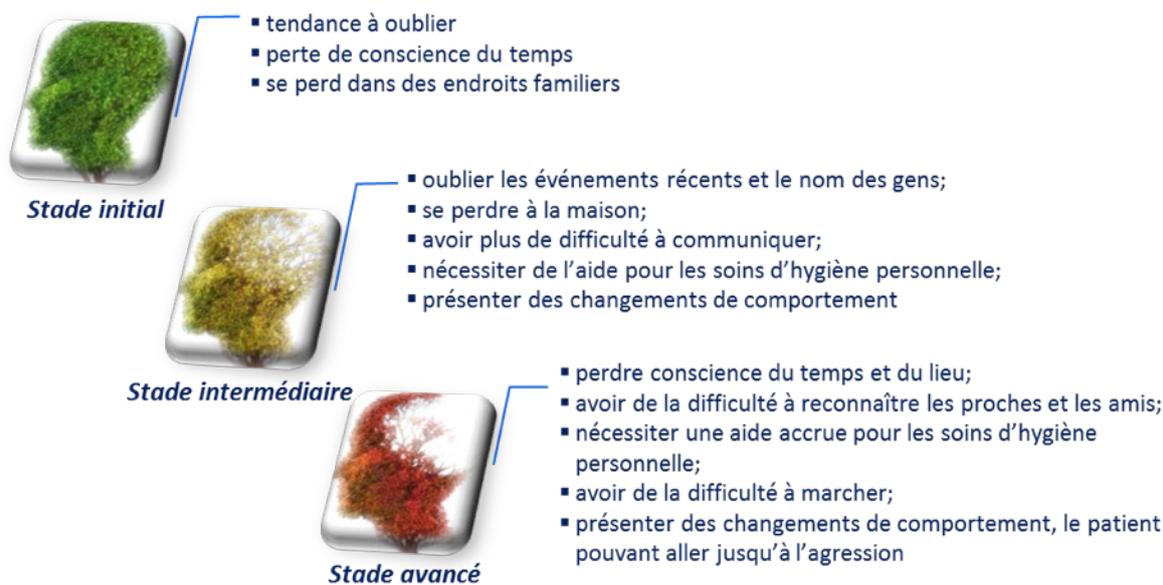


Figure 24 : Stades d'avancement des troubles neuro-cognitifs, OMS, aide-mémoire N°362

6.1.13.2 La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une lente dégénérescence des neurones, qui débute au niveau de l'hippocampe puis s'étend au reste du cerveau. Elle se caractérise par des troubles de la mémoire à court terme, des fonctions d'exécution et de l'orientation dans le temps et l'espace. Le malade perd progressivement ses facultés cognitives et son autonomie.

L'étude du cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer montre l'existence de deux types de lésions qui signent avec certitude le diagnostic : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Ces deux types de lésions sont chacune associée à un composé protéique, lui-même associé à la survenue et la progression de la maladie : le peptide bêta amyloïde pour les plaques amyloïdes, et la protéine tau phosphorylée pour les dégénérescences neurofibrillaires.

La protéine bêta amyloïde, naturellement présente dans le cerveau, s'accumule au fur et à mesure des années sous l'influence de différents facteurs génétiques et environnementaux, jusqu'à former des plaques amyloïdes (aussi appelées "plaques séniles"). Selon l'hypothèse de la "cascade amyloïde", c'est un enchaînement de processus qui conduit à une mort neuronale massive affectant particulièrement une structure cérébrale, l'hippocampe, qui constitue le siège de la mémoire à court terme. La façon dont ces processus pathologiques s'enchaînent reste encore à découvrir. Les chercheurs suspectent des phénomènes d'agrégation anormale de ces protéines (a-bêta et tau), qui pourraient ainsi diffuser de cellule en cellule et s'étendre à l'ensemble du cerveau, depuis la région de l'hippocampe jusqu'à l'ensemble du cortex cérébral.

Cette dégénérescence va particulièrement déstabiliser les voies dites cholinergiques - c'est-à-dire impliquant l'acétylcholine comme neurotransmetteur. C'est cette déstabilisation qui se manifeste à travers les troubles neuro-cognitifs et qui est partiellement contrée par les traitements actuels.

6.1.14 Marché, opportunité et concurrence des TNC dans la maladie d'Alzheimer

6.1.14.1 Épidémiologie des troubles neuro-cognitifs (TNC) chez le patient atteint de la maladie d'Alzheimer

En 2015, la prévalence des TNC dans les pays du G7 (Etats-Unis, Canada, Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie et Japon) a été estimée à 15 millions de patients, portée jusqu'à 37 millions en considérant l'ensemble des pays du G20. La tendance est à la hausse au cours des prochaines années principalement due au vieillissement de la population, avec des prévisions approchant les 19 millions de personnes atteintes de TNC dans les pays du G7 d'ici 2030. Cependant, le taux de diagnostic reste relativement bas, tout particulièrement sur les formes les plus précoces de la maladie. Ainsi un taux de diagnostic de 45% est mesuré chez les patients ayant déclarés une maladie d'Alzheimer, contre 15% chez les patients prodromiques¹¹⁶.

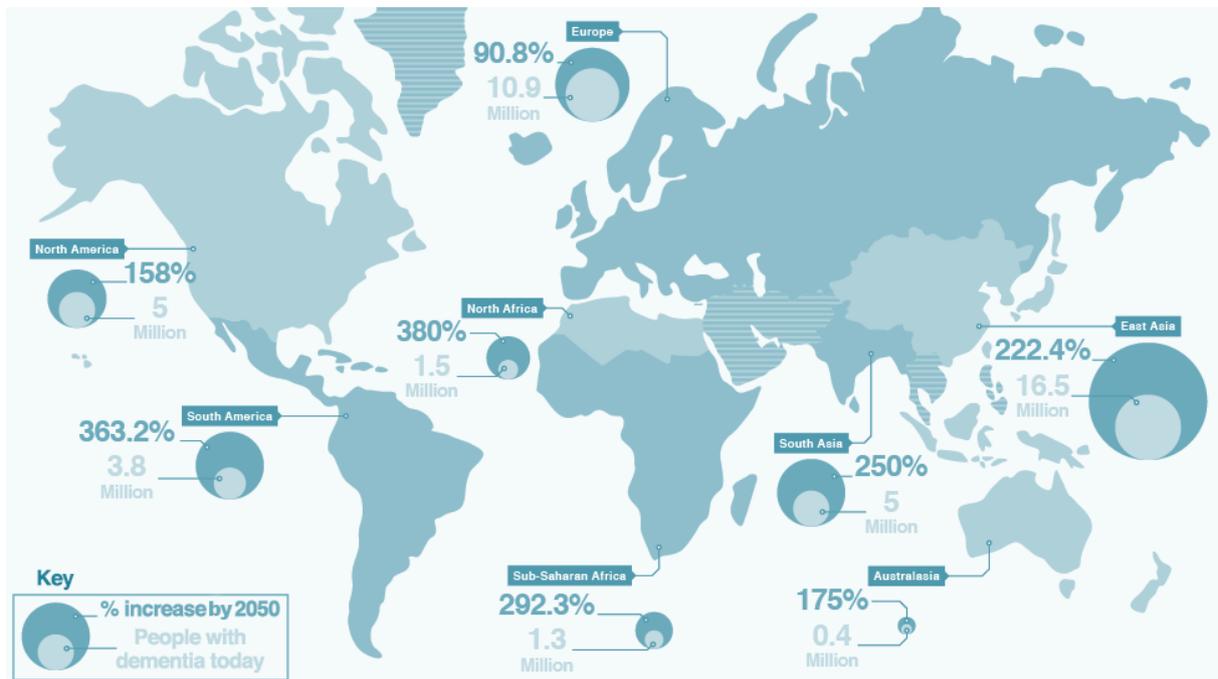


Figure 25 : *The Global Impact of Dementia 2013–2050*, Alzheimer's Disease International (December 2013)

¹¹⁶ The Global Impact of Dementia 2013–2050, Alzheimer's Disease International (December 2013)

6.1.14.2 Algorithme de traitement et besoins médicaux

Médicaments \ Stade	Léger	Modéré	Modérément sévère	Sévère
Donépézil (Aricept®)*	•	•	•	
Galantamine (Reminyl® et Reminyl® LP)*	•	•	•	
Rivastigmine (Exelon® et Exelon® dispositif transdermique)*	•	•	•	
Mémantine (Ebixa®)		•	•	•

* Médicaments anticholinestérasiques

Figure 26 : Recommandations HAS (Haute Autorité de Santé) dans le traitement des TNC / ordre d'utilisation au choix du médecin prescripteur.

Selon l'algorithme de traitement et le stade de la maladie, le patient se voit proposé :

- Aux stades modéré et léger de la maladie : une monothérapie par un anticholinestérasique (donépézil, galantamine ou rivastigmine) peut être envisagée en première intention. En cas d'intolérance à l'un des anticholinestérasiques, le remplacement par un autre peut être proposé ;
- Aux stades modéré et modérément sévère, la mémantine peut représenter une alternative aux anticholinestérasiques chez certains patients ;
- Au stade sévère de la maladie, seule la mémantine est actuellement indiquée en France. Néanmoins, selon certains experts, la poursuite d'un anticholinestérasique bien toléré est envisageable.

Ces traitements permettent une amélioration modeste et transitoire des troubles cognitifs en maintenant la capacité du patient à effectuer ses activités quotidiennes ainsi que son état comportemental. Cependant, la marge d'amélioration de l'efficacité de ces traitements demeure importante si bien qu'il réside encore un besoin médical important dans la prise en charge des symptômes liés à la maladie d'Alzheimer.

6.1.14.3 Taille de marché, prix et acteurs présents

Le marché global des traitements dans la maladie d'Alzheimer était estimé à 2,95 Mds\$ en 2016¹¹⁷. Après une décroissance marquée associée à un véritable "creux" d'innovation atteignant le marché dans cette maladie, un nouveau pic de 3 Mds\$ est attendu à l'horizon 2022 grâce à l'adoption de nouveaux traitements.

¹¹⁷ GlobalData : Pharmapoint – Alzheimer's Disease – Global Drug Forecast and Market Analysis to 2026 (2017)

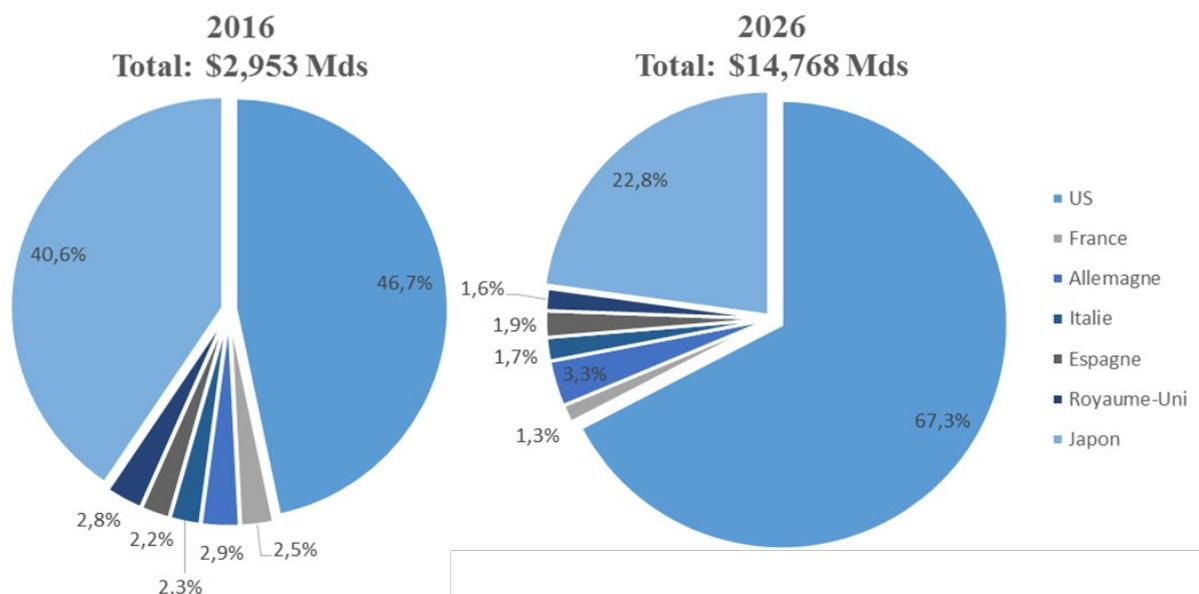


Figure 27 : Chiffre d'affaires estimé des traitements des TNC dans la maladie d'Alzheimer (Informa Medtrack)

Il existe actuellement 4 molécules sur le marché ayant obtenu une AMM pour le traitement des TNC dans la maladie d'Alzheimer, ces produits sont¹¹⁸ :

- Donepezil (Aricept®, Eisai/Pfizer – pic de ventes 4 210 M\$ en 2010 ;
- Rivastigmine (Exelon®, Novartis – pic de ventes 2 130 M\$ en 2012 ;
- Galantamine (Razadyne®, J&J/Shire – pic de ventes 575 M\$ en 2008 ;
- Memantine (Ebixa®, Allergan / Merz / Lundbeck / Daiichi Sankyo – pic de ventes 2 346 M\$ en 2013) ;
- Combinaison memantine / donepezil (Namzaric®, Allergan).

6.1.14.4 Autres candidat-médicament en développement

L'identification et le développement de nouveaux traitements luttant contre les symptômes et la progression de la maladie d'Alzheimer restent un axe majeur de la R&D en neurosciences de l'industrie pharmaceutique. Ainsi pas moins de 119 projets aujourd'hui en développement clinique toutes approches confondues sont dénombrés. En se focalisant uniquement sur les approches ciblant les TNC, ce sont 16 projets qui sont en cours de développement cliniques.

P1	P2	P3	Marché
5	8	3	5
16 projets ciblant les TNC dans la maladie d'Alzheimer sont au stade de développement clinique à la connaissance de la Société (GlobalData – mars 2018).			

Nombre de projets ciblant les TNC dans chaque phase de développement clinique et sur le marché

118 Informa Medtrack

LE THN101, UN CANDIDAT-MÉDICAMENT DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE

- Un candidat-médicament innovant, bien toléré dans les modèles précliniques, combinant la méfloquine utilisée à faible dose avec l'amitriptyline, l'antidépresseur de référence dans les douleurs neuropathiques, une indication où seul un patient sur quatre ressent une diminution notable de sa douleur sous traitement ;
- Une première démonstration préclinique de supériorité par rapport au traitement de référence dans les douleurs neuropathiques, l'amitriptyline seule ;
- Un candidat-médicament en cours d'étude de phase 1a de tolérance, sécurité, pharmacocinétique chez l'homme pour rentrer dans un programme de Phase 2 déjà défini ;
- Un marché adressé de plus de 3 Mds\$ en 2015.

Le THN101 est une combinaison amitriptyline/méfloquine développée pour le traitement de la douleur neuropathique. Ce candidat-médicament est couvert par la Famille de brevets IV qui expirera en 2036.

6.1.15 Développement préclinique, clinique et en cours avec THN101

6.1.15.1 Un candidat-médicament plus efficace que le traitement de référence des douleurs neuropathiques dans les modèles précliniques

Les symptômes les plus couramment perçus par les patients atteints de douleur neuropathique sont l'allodynie (douleur ressentie suite à un stimulus non douloureux, tel le contact d'un vêtement sur la peau) et l'hyperalgie (hypersensibilité suite à un stimulus douloureux, par exemple lors d'un pincement de la peau).

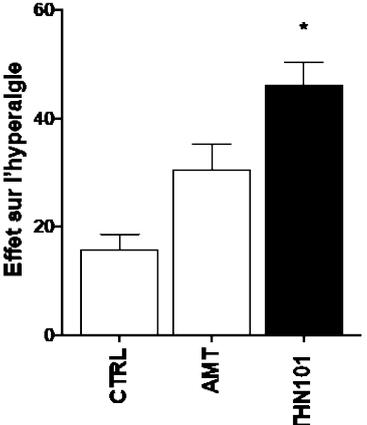
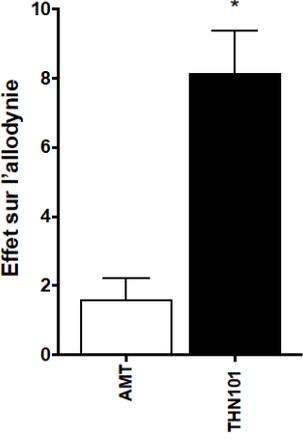
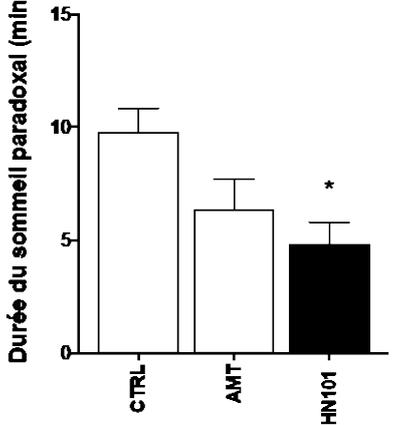
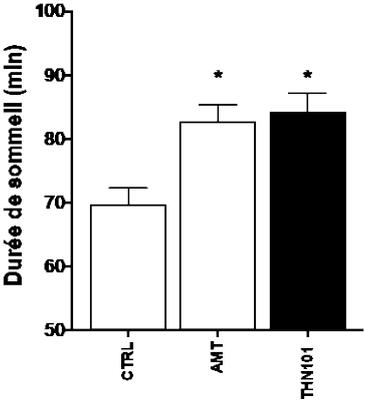
THN101 démontre une efficacité supérieure en comparaison au traitement de référence (amitriptyline), dans des modèles précliniques pathologiques, sur les deux principaux symptômes caractérisant les douleurs neuropathiques, l'hyperalgie et l'allodynie (Figure 28).

Les antidépresseurs sont également décrits, chez l'homme¹¹⁹ et l'animal¹²⁰, pour moduler le sommeil paradoxal ; en outre les doses modifiant ce sommeil sont les doses efficaces dans la douleur neuropathique. De façon intéressante, THN101 permet de réduire de manière significative la durée de sommeil paradoxale par rapport à l'amitriptyline.

¹¹⁹ Chalon, S., Pereira, A., Lainey, E., Vandenhende, F., Watkin, J.G., Staner, L., et al. (2005). Comparative effects of duloxetine and desipramine on sleep EEG in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 177(4), 357-365.

¹²⁰ Obal, F., Jr., Benedek, G., Lelkes, Z., and Obal, F. (1985). Effects of acute and chronic treatment with amitriptyline on the sleep-wake activity of rats. *Neuropharmacology* 24(3), 223-229.

Enfin, l'amitriptyline est connue pour son activité sédatrice, considérée comme l'un de ses principaux effets secondaires¹²¹. La sédation dans le modèle préclinique liée au candidat-médicament THN101 n'est pas modifiée en comparaison à l'amitriptyline seule, indiquant que le profil d'effet secondaire de l'amitriptyline n'est pas renforcé par l'addition de méfloquine dans le candidat-médicament THN101.

<p style="text-align: center;"><u>Effet sur l'hyperalgie</u></p> <p>Le test de Randall et Selitto mesure l'hyperalgésie mécanique. Tel que présenté ci-dessous, le THN101 présente une efficacité sur l'hyperalgie que ne possède pas l'amitriptyline.</p>  <table border="1"> <caption>Effet sur l'hyperalgie</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Effet sur l'hyperalgie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CTRL</td> <td>~15</td> </tr> <tr> <td>AMT</td> <td>~30</td> </tr> <tr> <td>THN101</td> <td>~45*</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Effet sur l'hyperalgie	CTRL	~15	AMT	~30	THN101	~45*	<p style="text-align: center;"><u>Effet sur l'allodynie</u></p> <p>Le test de Von Frey permet la mesure de l'allodynie mécanique. La figure met en avant que l'AMT ne réduit pas l'allodynie. En revanche, THN101 réduit significativement ce symptôme.</p>  <table border="1"> <caption>Effet sur l'allodynie</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Effet sur l'allodynie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AMT</td> <td>~1.5</td> </tr> <tr> <td>THN101</td> <td>~8*</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Effet sur l'allodynie	AMT	~1.5	THN101	~8*		
Group	Effet sur l'hyperalgie																
CTRL	~15																
AMT	~30																
THN101	~45*																
Group	Effet sur l'allodynie																
AMT	~1.5																
THN101	~8*																
<p style="text-align: center;"><u>Effet sur le sommeil paradoxal</u></p> <p>Le sommeil paradoxal a été mesuré par polysomnographie. THN101 réduit la durée du sommeil paradoxal alors que l'AMT ne le permet que très légèrement (le sommeil paradoxal peut être considéré comme un marqueur prédictible de l'effet dans la douleur neuropathique).</p>  <table border="1"> <caption>Durée du sommeil paradoxal (min)</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Durée du sommeil paradoxal (min)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CTRL</td> <td>~10</td> </tr> <tr> <td>AMT</td> <td>~6</td> </tr> <tr> <td>THN101</td> <td>~5*</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Durée du sommeil paradoxal (min)	CTRL	~10	AMT	~6	THN101	~5*	<p style="text-align: center;"><u>Effet sur la sédation</u></p> <p>La durée du sommeil a également été évaluée par polysomnographie. La figure ci-dessous montre que le THN101 montre le même profil de sédation que l'amitriptyline, donc que la méfloquine ne renforcerait pas la sédation induite par l'amitriptyline.</p>  <table border="1"> <caption>Durée de sommeil (min)</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Durée de sommeil (min)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CTRL</td> <td>~70</td> </tr> <tr> <td>AMT</td> <td>~82*</td> </tr> <tr> <td>THN101</td> <td>~84*</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Durée de sommeil (min)	CTRL	~70	AMT	~82*	THN101	~84*
Group	Durée du sommeil paradoxal (min)																
CTRL	~10																
AMT	~6																
THN101	~5*																
Group	Durée de sommeil (min)																
CTRL	~70																
AMT	~82*																
THN101	~84*																

¹²¹ Moore, R.A., Derry, S., Aldington, D., Cole, P., and Wiffen, P.J. (2015). Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (7), CD008242.

Figure 28 : Evaluation, dans des modèles précliniques des effets de THN101 sur divers symptômes de la douleur neuropathique (hyperalgie, allodynie), sur le sommeil paradoxal et sur la sédation, en comparaison avec l'antidépresseur de référence (amitriptyline). CTRL : Contrôle, sans principe actif; AMT : amitriptyline. * différence significative en comparaison du CTRL (données Theranexus).

6.1.15.2 Un candidat-médicament présentant une bonne sécurité cardiovasculaire

Afin d'évaluer les effets de THN101 sur la fonction cardiovasculaire, dans le cadre d'une étude préclinique réglementaire, les principaux paramètres hémodynamiques, électrophysiologiques et physiologiques ont été enregistrés (pression artérielle, rythme cardiaque, PR, QRS, QTc, température corporelle, signes vitaux), à des doses supérieures aux doses cibles prévues chez l'homme.

Les différents paramètres enregistrés lors de cette étude ont permis d'évaluer l'impact de THN101 sur la fonction cardiovasculaire. L'analyse de ces paramètres a permis de démontrer une bonne tolérance du candidat-médicament THN101 aux différentes doses reçues (doses supérieures d'un facteur >2 par rapport aux doses d'exposition ciblées pour les prochaines études chez l'homme).

Traitement (dose)		Exposition plasmatique par rapport à l'exposition clinique ciblée (=100%) *		Paramètres cardiovasculaires (4h post dose après un traitement répété de 8 à 9 jours, en % de changement par rapport au groupe véhicule)		
Amitriptyline	Méfloquine (LD / MD)	Amitriptyline	Méfloquine	Pression artérielle moyenne	Rythme cardiaque	Segment QTc
10 mg/kg	1 / 0.5 mg/kg	~ x2.9	~ x4.7	+11% (NS)	+17% (NS)	+3% (NS)
15 mg/kg	1.5 / 0.75 mg/kg	~ x5.4	~ x7.6	+1% (NS)	+4% (NS)	+3% (NS)

Tableau 8 : Présentation des paramètres cardiovasculaires et pharmacocinétiques de l'étude préclinique de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire (étude THN101-SPPK01). LD : loading dose, dose de charge ; MD : maintenance dose, dose de maintien ; NS : non significatif vs. groupe véhicule. * Données permettant d'établir la marge clinique pour les études cliniques et notamment la première étude chez l'homme, les facteurs sont calculés à partir des Tmax obtenus suite à un traitement répété de 9 à 10 jours (données Theranexus)

L'analyse des différents paramètres permettant d'évaluer la fonction cardiovasculaire par des experts indépendants a révélé une excellente tolérance du candidat-médicament THN101 après deux périodes de traitements répétés à différentes doses et couvrant largement l'exposition plasmatique de THN101 envisagée chez l'homme.

6.1.15.3 Un plan de développement clinique en cours

L'objectif de Theranexus est de démontrer la supériorité d'efficacité de THN101 par rapport au traitement de référence dans les douleurs neuropathiques, l'amitriptyline, à l'aide de divers marqueurs reconnus. Un plan de développement clinique à deux étapes sous-tend cet objectif, visant tout d'abord à évaluer la sécurité du candidat-médicament THN101, puis à établir la supériorité clinique par rapport au traitement de référence, en mesurant les effets pharmacodynamiques notamment en lien avec la douleur neuropathique :

- Un programme de phase I, intégrant :
 - Une étude de pharmacocinétique de THN01 (méfloquine), modulateur glial rentrant dans la combinaison THN201 a établi la dose permettant d'atteindre l'exposition plasmatique recherchées ; et
 - Une étude de tolérance/sécurité qui vise à évaluer la sécurité et la tolérance du candidat-médicament THN101, par rapport à l'amitriptyline. Menée chez le sujet sain et compte tenu de la nature du candidat-médicament à l'étude, elle se focalise sur les principaux effets secondaires et risques liés à l'utilisation de l'amitriptyline, même si ceux-ci sont limités. Ainsi seront explorés plus en détails la fonction cardiovasculaire, le profil d'effets secondaires notamment au niveau du système nerveux central (nausées, céphalées, bouche sèche, sédation, etc.), ainsi que la pharmacocinétique du THN101 dans le sang, notamment à des doses supérieures à celles envisagées dans la suite du développement pour couvrir les prochaines études en termes de sécurité et tolérance.

Une étude chez le patient atteint de douleur neuropathique sera prévue, sur base des données de pharmacocinétique, sécurité, tolérance de THN101 en comparaison à l'amitriptyline (cf. Figure 28). Cette étude inclura 370 patients souffrant de douleurs neuropathiques d'origine diabétique ou post-zostérienne (suivant un zona) dans 40 à 45 sites d'investigation en Europe. Le critère principal de cette étude sera basé sur une autoévaluation régulière de sa douleur par le patient lui-même avec l'utilisation d'une échelle numérique. Le programme réglementaire de phase 2 sera lancée courant 2019.

6.1.16 Calendrier du programme de développement de THN101 dans les douleurs neuropathiques

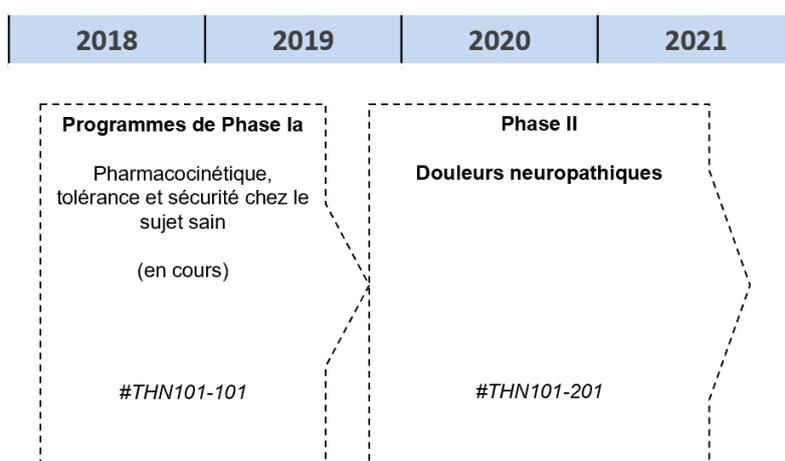


Figure 28 : Proposition de plan de développement du candidat-médicament THN101 dans les douleurs neuropathiques

6.1.17 Les douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques sont définies par l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) comme « des douleurs initiées ou causées par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux ». Autrement dit ces douleurs sont toutes celles générées par une lésion du système nerveux central ou périphérique quelle qu'en soit la cause et on dénombre plus de 100 causes à ce jour. Ainsi les douleurs neuropathiques peuvent résulter par exemple d'une hernie discale, d'une lésion de la moelle épinière, d'une amputation, d'un zona, d'un diabète, de douleurs post-chirurgicales, d'une sclérose en plaques, d'un accident vasculaire cérébral, etc. Ces douleurs vont le plus souvent avoir un caractère chronique et lancinant avec des sensations de coups de poignard, de brûlures, de fourmillements / démangeaisons, ou encore de chocs électriques. Les causes des paroxysmes douloureux sont également multiples et ceux-ci peuvent être induits par un simple effleurement ou une variation de température – c'est-à-dire des stimuli normalement non douloureux mais qui sous l'effet de la lésion le deviennent. On parlera alors d'allodynie. Le patient peut également sur-réagir à un stimulus normalement faiblement douloureux, on parlera alors d'hyperalgie.

Le diagnostic des douleurs neuropathiques est basé sur un interrogatoire du patient complété par un examen clinique visant à établir l'origine neurologique de la douleur au-delà d'une éventuelle origine strictement nociceptive. L'interrogatoire du patient peut être facilité grâce à des outils comme le DN4 (douleur neuropathique en quatre questions). Cet interrogatoire vise à obtenir une description des douleurs, leur contexte de survenue, l'aire douloureuse concernée et la présence de signes neurologiques positifs (ex : allodynie) ou négatifs (ex : déficit moteur). L'examen clinique vise à établir l'origine de la lésion et à mieux caractériser la voie nerveuse atteinte.

6.1.18 Marché, opportunité et concurrence des douleurs neuropathiques

6.1.18.1 Épidémiologie des douleurs neuropathiques

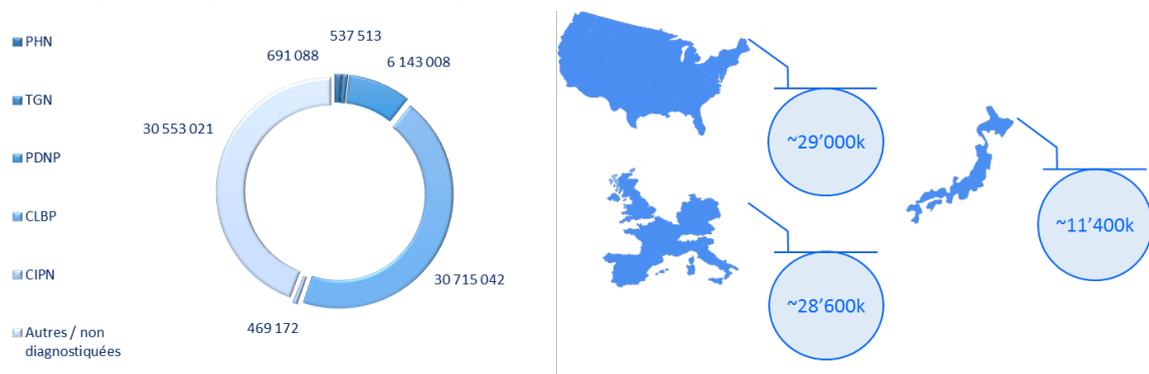


Figure 29 : Épidémiologie des douleurs neuropathiques dans le monde^{122,123,124,125,126,127}

Il est globalement estimé que la prévalence des douleurs neuropathiques toutes étiologies confondues dans la population générale est de 7%¹²⁸, cette fréquence se traduit par un nombre estimé de 70 millions de patients dans les 7 principaux marchés de l'industrie pharmaceutique (Etats-Unis, France, Royaume-Unis, Allemagne, Espagne,

¹²² Bouhassira et al., 2008

¹²³ De Moraes Vieira et al., 2012

¹²⁴ Tothe et al., 2009

¹²⁵ Torrance et al., 2006

¹²⁶ Yawn et al., 2009

¹²⁷ Gustorff et al., 2007

¹²⁸ Bouhassira et al.; 2008

Italie, Japon). Une grande partie de ces patients (près de 50%) souffrent de lomboradiculalgie, les plus fréquentes étant les sciatiques chroniques et les cruralgies. La seconde étiologie la plus fréquente est la douleur neuropathique périphérique associée au diabète. Enfin la distribution géographique de ces douleurs semble être relativement homogène entre les différents territoires considérés.

6.1.18.2 Algorithme de traitement

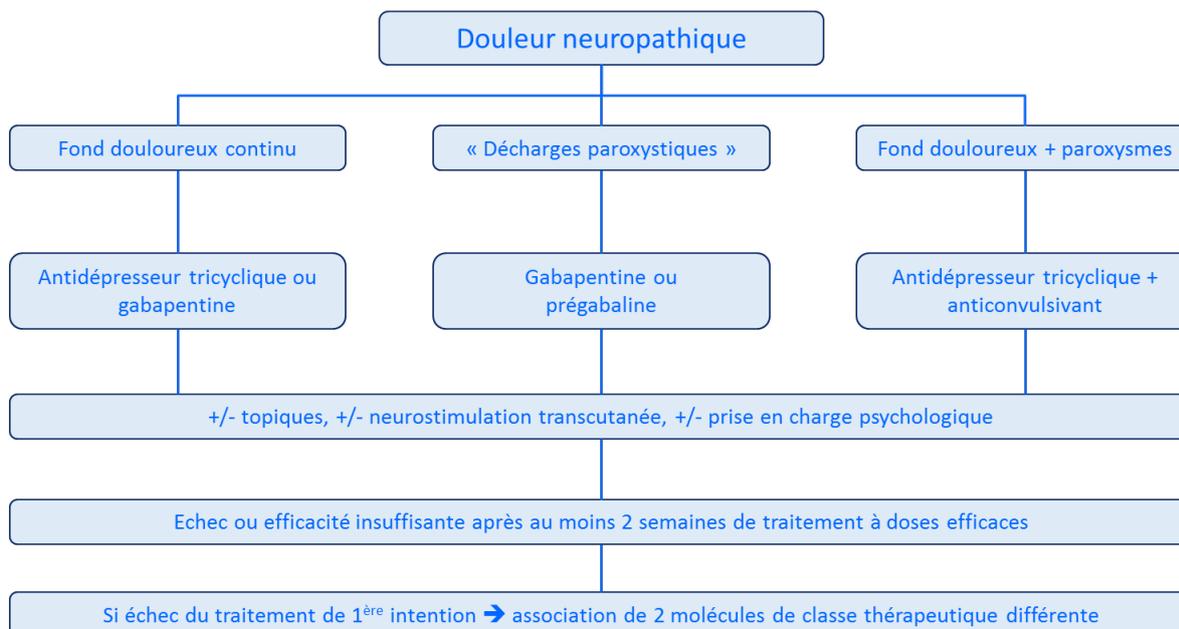


Figure 30 : Algorithme de traitement¹²⁹

Selon la nature des douleurs évoquées par le patient, le traitement sera soit initialement basé sur l'utilisation d'un anti-convulsivant (gabapentine ou prégabaline), soit sur l'utilisation d'un antidépresseur tricyclique tel que l'amitriptyline, soit directement sur une combinaison des deux. En cas d'échec de traitement, il pourra être proposé au patient l'utilisation d'approches complémentaires ainsi que l'essai des différents médicaments des mêmes classes disponibles selon un processus itératif jusqu'à l'obtention de la meilleure réponse possible au traitement. En dépit des traitements disponibles, la part des patients atteignant une réduction notable de leur douleur (soit une réduction d'au moins 50% de l'intensité de leur douleur) n'est que de 10% à 25%, laissant donc 75% à 90% sans une solution leur permettant de réduire significativement leur douleur au quotidien¹³⁰.

6.1.18.3 Taille de marché, prix et acteurs présents

Le marché global des douleurs neuropathiques est actuellement estimé à 3 Mds\$ et celui-ci devrait croître pour atteindre les 3,5 Mds\$ d'ici 2021. Cette croissance serait principalement portée par l'adoption de la mirogabalin du laboratoire japonais Daiichi-Sankyo dans les prochaines années. Un autre facteur de croissance pourrait être porté par l'adoption accrue de la forme à libération prolongée du tapentadol (Nucynta ER®) particulièrement sur le marché des Etats-Unis.

¹²⁹ Observatoire des médicaments des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMEDIT)

¹³⁰ Moore et al. 2015

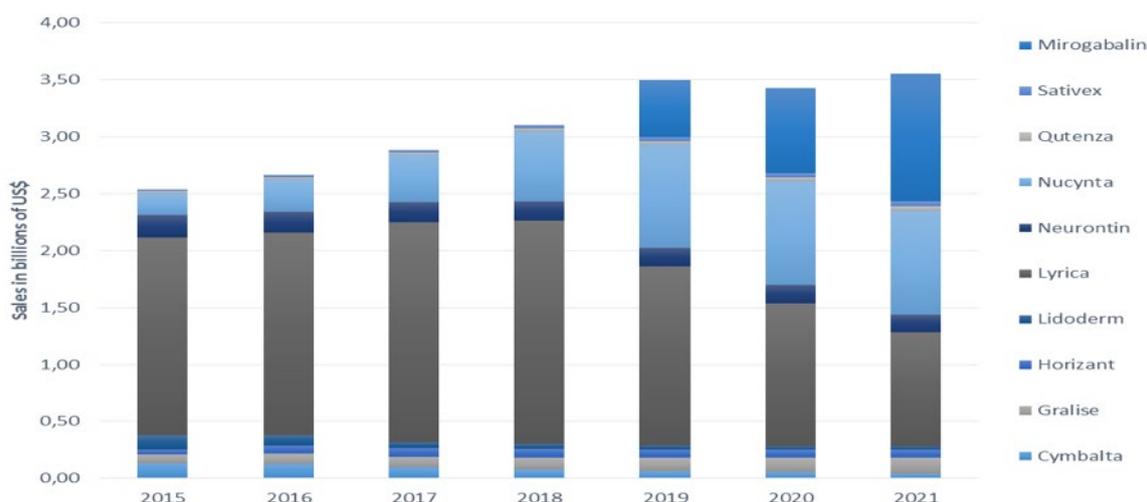


Figure 31 : Chiffre d'affaires estimé des traitements des douleurs neuropathiques (données sources Informa Medtrack)

6.1.18.4 Autres candidats-médicaments en développement

L'identification et le développement de nouveaux traitements luttant contre les douleurs neuropathiques est un enjeu essentiel pour l'industrie pharmaceutique, qui doit par ailleurs, dans le domaine de la douleur, faire face au risque « d'épidémie opiacée » telle que celle qui est actuellement vécue aux Etats-Unis. Il y a donc un besoin urgent d'offrir de nouvelles solutions aux patients et l'industrie prend la mesure de ce besoin en investissant lourdement dans ce domaine. Ce sont ainsi pas moins de 54 projets de recherche qui sont au stade du développement clinique dans ce domaine.

P1	P2	P3	Marché
15	17	6	10
32 projets ciblant les douleurs neuropathiques sont au stade de développement clinique à la connaissance de la Société.			

Tableau 9 : Nombre de projets ciblant les douleurs neuropathiques dans chaque phase de développement clinique et sur le marché (source GlobalData – mars 2018)

STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT DES AFFAIRES

Après l'atteinte de jalons cliniques significatifs, Theranexus ne s'interdit pas d'évaluer l'opportunité d'un partenariat industriel au moment qu'elle jugera opportun pour chacun de ses projets. Les formes de partenariat possibles vont de la licence (globale ou régionale) à la fusion/acquisition en passant par la cession d'actifs. Dans cette optique, Theranexus a déjà commencé à présenter ses candidats-médicaments ainsi que sa plateforme à plusieurs sociétés cibles, la Société construisant ainsi son image auprès des grands acteurs du secteur. L'objectif de cette approche en amont est, au moment où l'un des projets atteint un des jalons précédemment évoqués, de pouvoir solliciter dans les meilleurs délais un groupe d'industriels présélectionnés. A titre d'exemple et en gardant à l'esprit que chaque accord est réalisé sur la base d'un produit spécifique avec un corps de données qui lui sont propres et dans un environnement donné, plusieurs exemples d'accords récents dans les domaines d'intérêt pour Theranexus peuvent être cités :

INDICATION	DATE	VENDEUR	ACHETEUR	PROFIL	STADE DE DÉVELOPPEMENT	UP FRONT (MUS\$)	MILESTONES (MUS\$)	ROYALTIES (MUS\$)
Narcolepsie	2014	Aerial	Jazz	NEC	Phase II	125	272	NC
	2013	Concert	Jazz	MCV	Préclinique	5	115	NC
Douleurs neuropathiques	2015	Convergence	Biogen	NEC	Phase II	200	475	NC
	2015	Spinifex	Novartis	NEC	Phase II	200	500	NC
	2012	Concert	Avanir	MCV	Phase I	NC	200	NC
Alzheimer	2016	Chase Pharma	Allergan	Combinaison	Phase I/II	125	875	NC
	2013	Lundbeck	Otsuka	NEC	Phase II	150	675	NC
	2012	Adamas	Forest	Combinaison	Phase II	60	95	NC
Autres troubles neurologiques	2014	Avanir	Otsuka	Combinaison	Marché	3 500	-	-

Tableau 10 : Exemples d'accords récents dans les domaines d'intérêt de Theranexus, NEC : nouvelle entité chimique ; MCV : management du cycle de vie. Toutes les combinaisons mentionnées ici sont des combinaisons de produits déjà sur le marché, les combinaisons Chase Pharma et Avanir incluant des repositionnements Sources: communiqués des sociétés concernées.

Enfin Theranexus n'exclut pas non plus, dans la recherche de la meilleure création de valeur pour la Société et ses actionnaires, de poursuivre par elle-même le développement jusqu'à la commercialisation en marque propre d'un ou plusieurs de ses produits existants ou futurs.

ORGANISATION DE LA SOCIÉTÉ

6.1.19 Organisation des opérations

L'organisation opérationnelle de Theranexus est le fruit d'un choix délibéré : celui d'une structure associant un nombre limité de collaborateurs d'un haut niveau, experts dans leur domaine, et de ressources externes apportant les moyens techniques et matériels ainsi que certaines connaissances spécialisées (par exemple pour le réglementaire). Ce modèle permet une flexibilité importante et notamment la capacité à gérer un nombre significatif de programmes à différents stades de développement sans générer de coûts fixes importants.

Theranexus est hébergée à la pépinière Laennec à Lyon et dans les locaux du CEA, à Fontenay-aux-Roses près de Paris.

L'organisation de la Société s'articule en quatre pôles, et est représentée dans l'organigramme ci-dessous:

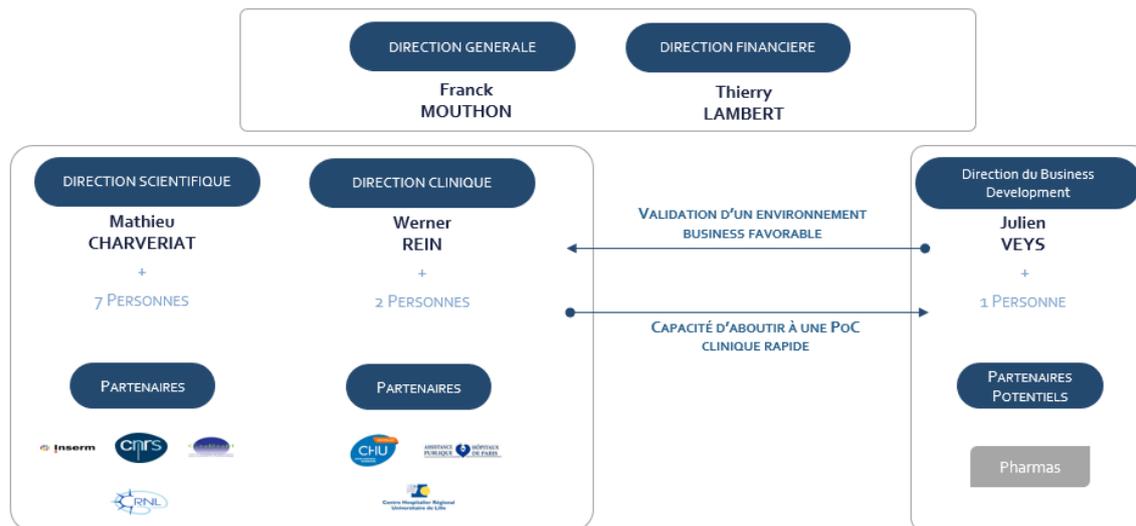


Figure 32 : Organisation de la Société (Source: Theranexus)

Direction scientifique

Le rôle de la Direction Scientifique est le développement de la plate-forme scientifique et des projets de candidats-médicaments en phase préclinique, à la fois en interne et par le développement de partenariats.

La Direction Scientifique se compose :

- D'un directeur : Mathieu CHARVERIAT
-
- De De 6 ingénieurs et doctorants en charge des projets *in vitro* et *in vivo*

La Direction Scientifique travaille en partenariat avec des institutions scientifiques de haut niveau.

Direction Médicale

Le rôle de la Direction Médicale est la gestion des phases cliniques de développement des candidats-médicaments : définition de la stratégie d'essais cliniques, design des protocoles, obtention des autorisations, partenariat avec les hôpitaux et autres organismes à même d'assurer le recrutement et les essais sur les patients et de collecter les données, analyse et synthèse des données recueillies.

La Direction Médicale se compose :

- D'un directeur: Werner REIN
- De deux responsables d'essais cliniques

La Direction Médicale coordonne le travail des hôpitaux et autres institutions réalisant le travail d'essais cliniques sur les patients, et bénéficie de l'apport de consultants spécialisés (statisticiens, spécialistes réglementaires, etc.).

Direction Business Development

Le rôle de la Direction Business Development est en charge de l'établissement de partenariats en particuliers d'accords de licences avec des laboratoires pharmaceutiques, de la veille et de l'intelligence concurrentielle et sectorielle, et influe sur les choix de développement au regard des débouchés potentiels.

La Direction Business Development se compose :

- D'un directeur : Julien VEYS

- D'un analyste

Direction Financière

Le rôle de la Direction Financière est principalement d'assurer l'établissement et le suivi de budgets, la tenue de la comptabilité, la recherche des financements permettant le développement de la Société, et post introduction en bourse, la communication financière et les relations investisseurs.

La Direction Financière se compose :

- D'un directeur : Thierry LAMBERT
- D'un comptable

Entourage de Theranexus

Au-delà du personnel salarié, Theranexus intègre dans son équipe opérationnelle les compétences d'experts dans les domaines clés du développement d'un médicament :

- Dr Alain DUGUET : Docteur en chimie analytique, pharmacien, Alain DUGUET dispose de 30 ans d'expérience dans le domaine de l'analyse et du réglementaire au sein de l'industrie pharmaceutique (en R&D comme en Industriel), expert à la Pharmacopée Américaine et Européenne. Il s'occupe pour le compte de Theranexus de la partie CMC (Chimie, Fabrication, Contrôle), en lien avec la complexité des aspects réglementaires de ce domaine.
- Eric GUEMAS : Cofondateur du cabinet Biossec, Eric GUEMAS dispose d'une expérience de plus de 25 ans en biostatistique et en développement clinique. Eric a été biostatisticien dans 2 grands laboratoires internationaux (Bayer Pharma et Boehringer Ingelheim) et directeur biométrie pour le LFB. Il est l'expert statisticien sollicité pour le design des études cliniques au sein de Theranexus.

6.1.20 Management

Franck MOUTHON, président directeur général

Franck MOUTHON est diplômé de l'Ecole Normale Supérieure (ENS-Ulm) cursus sciences du vivant, diplômé du magistère interuniversitaire de biologie ENS, Paris VI, VII et XI, diplômé du cours de virologie médicale de l'Institut Pasteur et a suivi le programme d'entrepreneuriat HEC Challenge +. Il dispose de 15 ans d'expérience de gestion d'équipes et de projet. Il rejoint la Direction des Sciences du Vivant du CEA (Commissariat à l'Energie Atomique) en 1995 où il travaille sur les maladies neurodégénératives à l'Institut des Maladies Emergentes et des Thérapies Innovantes (IMETI). Il publie plusieurs publications et dépose plusieurs brevets relatifs à la modulation de médicaments ciblant les neurones. En mars 2013, il fonde Theranexus avec Mathieu CHARVERIAT à partir de la technologie qu'ils ont identifiée au CEA, et dont il a négocié la licence exclusive et mondiale. Il est administrateur et vice-président de France Biotech. Il est en charge de la présidence du conseil d'administration et de la direction générale de la Société.

Mathieu CHARVERIAT, directeur scientifique et directeur général délégué

Mathieu CHARVERIAT, est diplômé de l'Ecole Polytechnique et des Mines Paris, il est également Docteur en Neurosciences et Biologie Cellulaire de l'Institut Pierre et Marie Curie. Il a suivi avec Franck MOUTHON le programme Challenge + d'HEC. Il rejoint le laboratoire de recherche en neurosciences du CEA (Commissariat à

l'Energie Atomique) en 2009 où il travaille aux côtés de Franck MOUTHON sur les maladies à prion et les cellules non-neuronales, publiant ensemble plusieurs publications et déposant plusieurs brevets relatifs à la modulation de médicaments ciblant les neurones. En mars 2013 il fonde Theranexus avec Franck MOUTHON où il est en charge des équipes de recherche et des partenariats scientifiques. Il est directeur scientifique, administrateur et directeur général délégué.

Julien VEYS, directeur du business development

Julien VEYS est titulaire de deux masters de l'Université Aix-Marseille : en biochimie et en gestion de l'information et veille concurrentielle, ainsi que de l'Executive MBA d'HEC. Julien VEYS cumule 15 ans d'expérience dans l'industrie de la santé - après avoir travaillé pour une CRO, il rejoint Trophos (biotech spécialisée dans le domaine des maladies neurodégénératives) en 2005, où il occupe plusieurs postes successifs dont celui de directeur du business development, jusqu'à la cession de Trophos à Roche pour 470 millions d'euro en 2015. Il rejoint Theranexus début 2016 en tant que directeur du business development.

Werner REIN, directeur médical

Werner REIN est Docteur en neurologie et en psychiatrie, a enseigné à l'Université de Tübingen en Allemagne et a été consultant à l'Hôpital Cochin. Il a ensuite tenu plusieurs postes de responsable clinique, dont notamment celui de vice-président global pour le développement clinique dans la psychiatrie chez Sanofi. Depuis 2010, il est consultant dans le cadre du développement de médicaments pour les maladies du système nerveux central. Il rejoint Theranexus en 2017 en tant que directeur médical.

Thierry LAMBERT, directeur administratif et financier

Thierry LAMBERT est diplômé en Business Administration de l'université de Birmingham et titulaire d'un MBA (Master of Business Administration) de l'INSEAD. Il est également expert-comptable et commissaire aux comptes certifié de l'ICAEW (Institute of Chartered Accountants in England and Wales). Il dispose de cinq ans d'expérience chez PricewaterhouseCoopers et de quatre ans d'expérience en financements syndiqué et corporate finance avant de devenir directeur administratif et financier successivement de deux sociétés cotées : Naturex (présente dans le domaine des ingrédients pour la santé et l'agro-alimentaire) et Safe Orthopaedics (implants pour la colonne vertébrale). Il rejoint Theranexus en 2017 en tant que directeur administratif et financier.

6.1.21 Entourage scientifique

Theranexus bénéficie d'un environnement scientifique de renom qui l'accompagne depuis ses débuts. Ci-dessous une liste non exhaustive des conseils scientifiques de la Société sur ses différents programmes :

Entourage scientifique au niveau de la plateforme :

- Dr Christian GIAUME : Chercheur émérite du CNRS au Collège de France, il est un des chercheurs les plus connus et pionnier dans le domaine des interactions entre astrocytes et neurones et celui des connexines. Christian a été très tôt impliqué dans les différents programmes de développement de Theranexus et continue de conseiller la Société pour la construction de sa plateforme de recherche.

THN102 dans la narcolepsie :

- Pr Yves DAUVILLIERS : Professeur de neurologie, Yves DAUVILLIERS est coordinateur du Centre National de Référence pour la Narcolepsie, directeur d'unité INSERM et l'un des principaux leaders d'opinion dans cette indication au niveau européen et international. Yves est actuellement l'investigateur coordinateur de l'étude de phase II promue par Theranexus dans la narcolepsie.
- Dr Jian-Sheng LIN : Directeur de recherche auprès de l'INSERM et du Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Jian-Sheng LIN est un spécialiste de l'étude du sommeil et encadre l'équipe à l'origine du développement du modafinil. Il est très impliqué dans les recherches sur les mécanismes d'action de THN102.

THN102 dans la maladie de Parkinson :

- Pr Olivier RASCOL : Professeur d'université, directeur du département de pharmacologie du CHU de Toulouse, directeur de recherche à l'INSERM, Olivier RASCOL est coordinateur du réseau français F-CRIN de l'INSERM et du réseau des centres experts français dans la maladie de Parkinson (NS-PARK). Olivier conseille Theranexus sur son programme pour étudier l'impact de THN102 sur la somnolence diurne excessive chez le patient atteint de maladie de Parkinson.

THN201 dans les troubles neurocognitifs :

- Pr Régis BORDET : Régis BORDET, professeur de pharmacologie au CHU de Lille, dispose d'une forte expertise dans toutes les formes de troubles cognitifs et en particulier Alzheimer et a réalisé de nombreux développements dans le domaine pour des acteurs prestigieux (Lundbeck, Otsuka, BMS, Novartis, etc.). Il conseille Theranexus pour le développement de THN201 chez le sujet sain puis chez le patient.

THN101 dans la douleur neuropathique :

- Pr Michel HAMON : Professeur de neuropharmacologie à l'Université Pierre et Marie Curie à Paris, Michel HAMON a créé et dirigé une unité spécialisée de l'INSERM dédiée à la neuropharmacologie, son rôle a été capital dans l'identification et la caractérisation des récepteurs de la sérotonine dans le système nerveux central, dans la dépression et la douleur neuropathique. Michel est actuellement membre correspondant de l'Académie de Médecine et de l'Académie de Pharmacie. C'est en collaboration avec son équipe que le projet THN101 a pu voir le jour dans les modèles expérimentaux.
- Pr Didier BOUHASSIRA : directeur d'unité INSERM, neurologue responsable du centre de douleur de l'Hôpital Ambroise Paré à Boulogne-Billancourt, Didier BOUHASSIRA est le président de la société française d'étude et de traitement de la douleur (SFEDT). Didier conseille la Société sur le développement de son candidat-médicament THN101 dans la douleur neuropathique.

7. ORGANIGRAMME

ORGANIGRAMME JURIDIQUE

Néant, la Société ne disposant d'aucune filiale ou participation.

SOCIETES DU GROUPE

Néant.

PRINCIPAUX FLUX INTRA-GROUPE

Non applicable.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

PROPPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS

8.1.1 Propriétés immobilières louées et mises à disposition

Les locaux utilisés par la Société sont occupés :

- A Fontenay aux Roses : bureaux sur le site du CEA
- A Lyon : 60 avenue Rockefeller, Pépinière Laennec, 69008 Lyon.

A Fontenay aux Roses, les bureaux sont mis à disposition par le CEA dans le cadre d'un accord de collaboration. A Lyon, les locaux sont loués dans le cadre d'une convention d'occupation précaire conclu avec un tiers n'ayant aucun lien avec la Société et ses dirigeants. L'immeuble Laennec, objet du bail est actuellement usage de pépinière réservée aux entreprises travaillant dans le domaine des biotechnologies. Les critères d'admission dans la pépinière ont été définis par un comité d'agrément organisé par la Communauté Urbaine de Lyon. Le dossier de Theranexus a été retenu compte tenu de ces critères d'admission. Ce comité s'assurera régulièrement que la situation de la Société relève bien à la fois de la pérennité des conditions qui ont justifié de son agrément et que l'évolution de son dossier la place toujours en situation de bénéficiaire de cet agrément.

Ce bail avait été conclu en novembre 2014 pour une durée de trois années et a été renouvelé en 2017 pour une durée de neuf ans.

QUESTION ENVIRONNEMENTALE

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

9. EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

PRESENTATION GENERALE

9.1.1 Présentation de la Société

Fondée en 2013, Theranexus est une société biopharmaceutique qui développe des candidats-médicaments pour le traitement des maladies du système nerveux central (SNC). La Société est partie du constat que les médicaments psychotropes proposés actuellement dans les troubles neurologiques (tels que l'épilepsie, la narcolepsie, la maladie de Parkinson, l'Alzheimer, les affections psychiques...) présentaient une efficacité limitée. Anciens chercheurs au CEA (Commissariat à l'Energie Atomique), les fondateurs, Franck MOUTHON et Mathieu CHARVERIAT, ont identifié le rôle important joué par les cellules non neuronales (autrement appelées « cellules gliales »), longtemps négligées dans la réponse des neurones à ces médicaments psychotropes. Leur recherche a permis de découvrir qu'en modulant l'organisation des réseaux des cellules non-neuronales, il était possible d'accroître l'efficacité de médicaments psychotropes. Cette technologie protégée, déclinable sur de multiples indications, consiste ainsi à agir simultanément sur les cellules gliales et sur les neurones. C'est cette approche unique et de rupture que Theranexus développe aujourd'hui dans quatre pathologies. En l'espace de quatre ans, la Société a déjà réalisé d'importants développements précliniques, cliniques et technologiques ayant notamment conduit à un premier candidat-médicament, le THN102, qui a déjà fait la preuve de sa supériorité d'efficacité et de sa sécurité chez l'Homme dans le cadre d'une étude clinique de phase 1b. Le THN102 est actuellement en cours de phase 2 dans la maladie de Parkinson (cf. chap 6 du présent document pour une description détaillée du programme).

A ce jour, la Société est en phase de recherche et développement et n'a donc réalisé aucun chiffre d'affaires. La Société a financé ses recherches depuis sa création par :

- des augmentations de capital, y compris dans le cadre de son introduction bourse en Octobre 2017
- une émission d'obligations convertibles (sui ont été converties en actions ordinaires simultanément à l'opération d'introduction en bourse),
- des avances remboursables/financements publics (via subventions) accordés par BPI France / OSEO,
- les remboursements reçus au titre du Crédit Impôt Recherche.
- la mise en place d'emprunts bancaires totalisant 2,5M€ auprès de trois banques

La Société possède actuellement 3 candidats-médicaments en phase clinique de développement, issus de ses programmes de recherche et générés par sa plateforme technologique : le THN102, candidat-médicament le plus avancé qui a démontré sa preuve de concept clinique, est actuellement en phase II. Les programmes cliniques de phase I sur ses autres candidats-médicaments THN201 et THN101 sont en cours.

Le présent Chapitre a pour but de présenter les résultats et la situation financière de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017.

Le lecteur est invité à lire le présent Chapitre au regard de l'ensemble du présent Document de référence. Il est particulièrement invité à consulter le descriptif détaillé de l'activité de la Société présenté au Chapitre 6 du présent Document de référence et à prendre connaissance du Chapitre 4 sur les risques potentiels.

9.1.2 Principaux facteurs ayant eu une incidence sur les résultats de la Société

Depuis sa création en 2013, la Société n'a pas généré de chiffre d'affaires. Les seuls produits d'exploitation de la société concernent les subventions qu'elle reçoit dans le cadre de ses activités de recherche.

Les activités de la Société reposent essentiellement sur les travaux de recherche et développement de ses candidats-médicaments. L'organisation de la Société repose sur une structure flexible composée d'une équipe de chercheurs et des conseils externes qui travaillent à la réalisation de ses programmes précliniques et cliniques.

En juin 2013, la Société a signé un accord de licence exclusive mondiale de brevets et de communication de savoir-faire avec le CEA et Bio-Modeling Systems (BMSystems), couvrant notamment la plateforme technologique de la Société. Cet accord vise à protéger des combinaisons thérapeutiques impliquant d'une part un agent anti-connexine et d'autre part un médicament psychotrope, pour traiter des maladies psychiatriques et neurodégénératives. Par ailleurs, le développement des candidats-médicaments peut engendrer des honoraires significatifs dus aux études précliniques et cliniques sous-traitées à des sociétés extérieures et qui ont une incidence significative sur les comptes de la Société.

**COMPARAISON DES INFORMATIONS FINANCIERES DE LA SOCIETE POUR
LES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2018 ET 31 DECEMBRE 2017**

9.1.3 Analyse du compte de résultat

	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)
Chiffre d'affaires	0	0
Autres produits d'exploitation	175 353	164 239
Produits d'exploitation	175 353	164 239
Autres achats et charges externes	4 969 019	1 477 130
Impôts, taxes et versements assimilés	21 370	10 689
Salaires et traitements	1 559 762	1 005 033
Charges sociales	557 529	364 611
Dotations aux amortissements sur immobilisations	55 202	25 937
Autres charges	2 916	32
Charges d'exploitation	7 165 799	2 883 431
Résultat d'exploitation	-6 990 445	-2 719 192
Résultat Financier	-31 302	-125 947
Résultat Courant avant impôts	-7 021 747	-2 845 139
Résultat exceptionnel		
Résultat Net	-5 300 630	-2 114 811

9.1.4 Chiffre d'affaires et produits d'exploitation

Au cours des exercices clos le 31 décembre 2018 et le 31 décembre 2017, la Société n'a pas réalisé de chiffre d'affaires. Elle a par contre enregistré des produits opérationnels essentiellement constitués de subventions d'exploitation. Les subventions d'exploitation s'élèvent à 110 929 € au 31 décembre 2018, contre 147 832 € au 31 décembre 2017. Ces subventions proviennent des aides accordées par les organismes publics pour les projets de recherche que mène la Société tels que l'ANR (Agence Nationale de la Recherche), la DGA ou BPI France.

	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)
Ventes de marchandises	0	0
Production vendue biens et services	0	0
Production stockée	0	0
Production immobilisée	0	0
Subventions d'exploitation	110 929	147 832
Reprises sur amort. et prov., transfert de charges	31 629	8 790
Autres produits	32 795	7 617
Total des produits d'exploitation	175 353	164 239

Autres produits d'exploitation

Les autres produits d'exploitation sont constitués de transferts de charges réalisés par la Société, ils ressortent à 32.795 € pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 contre 7.617 € pour l'exercice clos le 31 décembre 2017.

9.1.5 Charges d'exploitation

Autres achats et charges externes

Les autres achats et charges externes associées à l'activité de la société ont évolué de la manière suivante au cours des exercices clos le 31 décembre 2018 et le 31 décembre 2017 :

	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)
Achat d'études et prestations de recherche	4 267 918	1 232 971
Honoraires	226 609	111 720
Frais de voyage et déplacement, réception	110 849	51 911
Publicités	124 862	14 873
Divers	238 781	65 655
Autres achats et charges externes	4 969 019	1 477 130

Les autres achats et charges externes sont essentiellement constitués des frais de recherche et développement engagés par la Société. La croissance des autres achats et charges externes en 2018 par rapport à 2017 est liée au lancement de plusieurs études cliniques en 2018, notamment l'étude de phase 2 du candidat-médicament THN102 dans la maladie de Parkinson et l'étude de Phase 1b du candidat-médicament THN201 dans la Démence.

Charges de personnel

Les charges de personnel évoluent de la manière suivante entre le 31 décembre 2018 et le 31 décembre 2017 :

	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)
Salaire et traitement	1 559 762	1 005 033
Charges sociales	557 529	364 611
Charges de personnel	2 117 291	1 369 644

L'évolution des charges de personnel entre le 31 décembre 2018 et le 31 décembre 2017 s'explique par le recrutement de nouveaux collaborateurs au sein de la direction scientifique et au sein de la direction clinique. La Société bénéficie du statut de Jeune Entreprise Innovante depuis le mois d'avril 2013. Ce statut permet à la société de bénéficier de charges sociales allégées pour le personnel de recherche et développement, qui est majoritaire dans les effectifs. En conséquence, le taux de charge social moyen s'élève à 36% en 2018 et 2017. Le montant du Crédit Impôt Compétitivité Emploi (CICE) est comptabilisé en moins des charges de personnel, conformément au choix laissé par le PCG. Il s'élève à 9.712 € sur l'exercice 2018 et à 3.096 € au titre de l'exercice 2017.

Le résultat d'exploitation est passé d'une perte de 2.719.192 € au 31 décembre 2017 à une perte de 6.990.445 € au 31 décembre 2018.

9.1.6 Résultat financier

Le résultat financier est déficitaire de 31.302€ au 31 décembre 2018 contre une perte de 125.947€ au 31 décembre 2017. Le résultat financier de la Société se décompose comme suit :

	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)
Revenus de placements financiers	23 992	3 869
Reprises sur dep. Immobilisations Financières	1 153	
Total des produits financiers	25 145	3 869
Dep. Immobilisations Financières		1 153
Intérêts sur obligations convertibles		95 382
Intérêts sur autres emprunts	56 448	33 382
Total des charges financières	56 448	129 816
Résultat financier	-31 302	-125 947

9.1.7 Résultat exceptionnel

Le résultat exceptionnel évolue comme suit entre le 31 décembre 2018 et le 31 décembre 2017 :

	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)
Produits exceptionnels	0	0
Charges exceptionnelles	0	0
Résultat Financier	0	0

Il n'y a pas de résultat exceptionnel en 2018 et 2017.

9.1.8 Impôt sur les sociétés (Crédit d'Impôt Recherche)

Le Crédit d'Impôt Recherche de l'exercice 2018 s'élève à 1.706.555 € au titre de l'exercice 2018 contre 719.996 € en 2017.

9.1.9 Résultat net

Les pertes enregistrées par la Société s'élèvent à 5.300.630 € et 2.114.811 € respectivement au 31 décembre 2018 et au 31 décembre 2017. Cette hausse du déficit de l'entreprise est due à l'augmentation des frais de recherche et de développement engagés par la société ainsi que les charges de personnel.

Les déficits historiques enregistrés par la Société s'expliquent par le caractère innovant de ses activités qui implique une phase de recherche et de développement sur plusieurs années.

9.1.10 ANALYSE DU BILAN

ACTIF	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)
Concessions, brevets, droits similaires	725 822	456 318
Autres immobilisations corporelles	12 394	8 476
Autres titres immobilisés	204 211	64 078
Autres immobilisations financières	147 060	153 529
Actif immobilisé net	1 089 486	682 401
Autres créances	2 212 807	1 077 207
Charges constatées d'avance	376 366	389 776
Valeurs mobilières de placement	8 017 324	15 001 314
Disponibilités	7 153 555	3 224 770
Actif circulant	17 760 052	19 693 066
Total actif	18 849 539	20 375 467
PASSIF		
	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)
Capital social versé	779 786	779 786
Primes d'émission	22 023 067	22 023 067
Report à nouveau	-4 632 232	-2 517 421
Résultat de l'exercice	-5 300 630	-2 114 811
Capitaux Propres	12 869 991	18 170 621
Avances conditionnées	540 000	540 000
Emprunts obligataires convertibles		
Emprunts et dettes financières diverses	3 465 076	468 209
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 684 554	686 859
Dettes fiscales et sociales	289 919	493 883
Produits constatés d'avance		15 895
Emprunts et dettes assimilées	5 439 549	1664 846
Total passif	18 849 539	20 375 467

9.1.11 Actif immobilisé net

L'actif immobilisé net est principalement constitué des actifs incorporels, des actifs corporels et des immobilisations financières.

Les immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles correspondent principalement aux coûts engagés pour l'acquisition des brevets déposés par la Société et aux frais de licence avec le CEA en fonction des dépenses encourues sur les projets. En

effet, un accord de licence exclusive de brevet et de communication de savoir-faire a été signé avec le CEA le 16 juin 2013. Cet accord permet à la Société d'exploiter les différents brevets mentionnés dans le contrat pour son activité. Le montant des actifs incorporels s'élève à 725.822 € et 456.318 € respectivement au 31 décembre 2018 et au 31 décembre 2017. Ils représentent la part la plus importante des actifs immobilisés de la Société. Les montants bruts des brevets et des licences de la Société au bilan au 31 décembre 2018 sont respectivement de 158.425 € et de 695.414 €.

Les immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition et sont amorties selon le mode linéaire en fonction de la durée de vie prévue des actifs. A ce jour, elles restent faibles car la Société ne possède pas en propre les locaux et les bâtiments qu'elle utilise pour son activité.

Les immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées principalement d'un contrat de liquidité pour 204.211 euros en actions propres et 95.789 en solde espèces.

9.2.2 Actif courant

L'actif courant de la Société est constitué des disponibilités, des valeurs mobilières de placement et des autres créances associées à l'activité. Il s'élève à 17.760.052 € au 31 décembre 2018 et 19.693.066 € au 31 décembre 2017, et se décompose de la manière suivante :

	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)
Autres créances	2 589 173	1 466 982
Valeurs mobilières de placement	8 017 324	15 001 314
Disponibilités	7 153 555	3 224 770
Actif circulant	17 760 052	19 693 066

Les autres créances

Les autres créances de la Société sont essentiellement composées des impôts sur les bénéfices de la Société (correspondant au crédit d'Impôt Recherche) et des taxes sur le chiffre d'affaires.

	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)
Fournisseurs débiteurs	36 233	6 138
Personnel	8 680	4 715
Organismes sociaux		
Etat, impôts sur les bénéfices	1 730 829	733 424
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	332 242	292 843
Charges constatées d'avance	376 367	389 776
Autres	104 823	40 087
Autres créances	2 589 173	1 466 982

Les charges constatées d'avance sur les études cliniques ou R&D résultent de la facturation déjà reçue par la Société sur des études non encore réalisées. Elles sont constituées des prestations de service de recherche et

développement, des charges liées au personnel, des assurances et de charges diverses. Les charges constatées d'avance sont de 376.367 € au 31 décembre 2018 et de 389.776 € au 31 décembre 2017.

9.2.3 Capitaux propres

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à 12.869.991 € au 31 décembre 2018 et à 18.170.621 € au 31 décembre 2017. Les variations nettes des capitaux propres de la Société sur les exercices 2017 et 2018 résultent des pertes annuelles reflétant les efforts que la Société a consacrés notamment aux travaux de recherche et développement.

9.2.4 Passif non courant

Le passif non courant de la Société se décompose comme suit :

	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)
Emprunts et dettes financières diverses	3 465 076	468 209
Passif non courant	3 465 076	468 209

Le passif non courant de la Société est constitué de cinq emprunts. Un emprunt 315.000€ a été contracté par la Société auprès de BPI France en juin 2015, et un autre emprunt en octobre 2018 pour 650.000 €. Les trois autres emprunts ont été contractés en juillet 2018 auprès de la Société Générale pour 825.000€, de la Caisse d'Epargne pour 825.000€ et de la BNP pour 850.000€.

9.2.5 Passif courant

Le montant du passif courant de la Société ressort à 1.974.473 € et 1.196.637 € respectivement au 31 décembre 2018 et au 31 décembre 2017. Le passif courant se décompose de la manière suivante :

	31/12/2018 (12 mois)	31/12/2017 (12 mois)
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 684 554	686 859
Dettes fiscales et sociales	289 919	493 883
Produits constatés d'avance		15 895
Passif courant	1 974 473	1 196 637

10. CAPITAUX ET FLUX DE TRESORERIE

INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT

Au 31 décembre 2018, le montant net de la trésorerie et des équivalents de trésorerie détenus par la Société (somme de la trésorerie et des équivalents de trésorerie à l'actif et des concours bancaires courants au passif) s'élevait à 15.170.844 € contre 18.226.084 € au 31 décembre 2017.

Depuis sa création en 2013, la Société a eu recours à plusieurs sources de financement telles que synthétisées dans le tableau ci-dessous :

Année d'obtention	Intitulé	Type de financement	Montant global (en k€)	Montant versé à ce jour (en k€)
2013	Concours du Ministère de l'enseignement supérieur et de la Recherche - BPI	Subvention	150	150
2013	Prêt participatif à l'amorçage - BPI	Prêt	150	150
2013	Programme RAPID - Subvention DGA	Subvention	827	661
2014	CIR-CICE-CIF-CFD 2013	Crédit d'impôt	258	258
2014	Augmentation de capital	Fonds Propres	2 470	2 470
2014	Agence Nationale de Recherche	Subvention	284	227
2014	Prêt participatif à l'amorçage - BPI	Prêt	350	350
2015	CIR-CICE-CIF-CFD 2014	Crédit d'impôt	215	215
2016	Aide pour le développement de l'innovation - BPI	Avance remboursable	900	540
2016	Souscription des OC	Obligations Convertibles	1 168	1 168
2016	CIR-CICE-CIF-CFD 2015	Crédit d'impôt	487	487
2016	FUI - Métropole Lyon	Subvention	704	141
S2 2017	CIR-CICE-CIF-CFD 2016	Crédit d'impôt	584	584
S2 2017	Avances en compte courant	Avances	600	600
S2 2017	Emprunt BNP Paribas	Prêt	300	300
S2 2017	Introduction en bourse de la société	Fonds propres	20 397	20 397
S2-2018	Emprunt auprès de la BPI	Prêt	650	650
S2-2018	Emprunt (pool bancaire)	Prêt	2 500	2 500
		Total	29 844	28 698

10.1.1 Financement par le capital

A la constitution de la Société, en mars 2013, il a été apporté en numéraire la somme de 222.222 euros.

En octobre 2014, la Société a procédé à une augmentation de capital d'un montant nominal de 199.504 euros par l'émission, au prix de 12,38 euros l'une (prime d'émission incluse) de 199.504 actions de préférence de catégorie A d'une valeur nominale de 1 euro chacune auprès d'Auriga Partners, d'Emergence Innovation (Sofimac Régions), du CEA Investissement (via son fonds Amorçage Technologique Investissement) et de Rhône-Alpes¹³¹ Création, représentant un apport en numéraire d'un montant total de près de 2,5 M€.

¹³¹ Rhône-Alpes Création devient KREAXI en fusionnant avec Banexi Ventures Partners

A la suite de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 4 (et de la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par 4) décidée par l'assemblée générale à caractère mixte des actionnaires en date du 26 septembre 2017, le capital social était divisé à cette date en 1.686.904 actions de 0,25 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées.

En octobre 2017, la société a réalisé son introduction en bourse sur le marché Euronext Growth, et réalisé une augmentation de capital d'un montant de 19,6 M€ par émission de 1.262.194 actions ordinaires, suivie d'une deuxième augmentation de capital de 0,8 M€ par émission de 53.753 actions ordinaires en novembre 2017 du fait de l'exercice partiel de la clause de surallocation. Simultanément à l'opération d'introduction en bourse, la société a converti la totalité des obligations convertibles en 116.292 actions ordinaires, pour un montant de 1,4 M€ prime incluse.

Au 31 décembre 2018, la Société possède un capital social de 779.785,75 € constitué de 3.119.143 actions ordinaires de 0,25 € chacune.

La Société a émis des bons de souscription (BSA et BSPCE) qui, s'ils sont exercés, vont potentiellement augmenter le capital social de la Société.

10.1.2 Financement par emprunts et autorisation de découvert

10.1.2.1 Emprunts auprès de BPI France

La Société a contracté en 2015 un emprunt auprès de BPI France d'un montant de 350.000 € d'une durée de 8 ans à un taux annuel de 5,88%. Au 31 décembre 2018, cet emprunt figure pour un montant de 315 000 €.

La Société a contracté en 2018 un deuxième emprunt auprès de BPI France d'un montant de 650.000 € d'une durée de 8 ans à un taux annuel de 4,06%. Au 31 décembre 2018, cet emprunt figure pour un montant de 650.000 €.

10.1.2.2 Emprunt bancaire

La Société a contracté en Juillet 2018 des emprunts bancaires auprès de 3 banques (la BNP, la Société Générale et la Caisse d'Epargne) totalisant 2,5M€ et faisant l'objet d'un amortissement linéaire en capital sur 4 ans à compter du 1^{er} Janvier 2019. Les banques bénéficient d'un nantissement du fonds de commerce de la Société (excluant toute propriété intellectuelle) ainsi que d'une garantie partielle de BPI France (le coût de la garantie étant facturée par BPI France à la Société).

10.1.3 Financement par avances remboursables

Les avances remboursables sont comptabilisées en Autres Fonds Propres. Elles doivent être remboursées en cas de réussite commerciale des projets qu'elles financent. En cas d'échec des projets financés, elles sont alors comptabilisées au compte de résultat. L'avance remboursable a été contractée auprès de BPI France sur un montant global de 900.000 € pour un montant versé de 540.000 € au 31 décembre 2016. Cette avance est soumise à un

remboursement forfaitaire minimum de 360.000 €. La société n'a pas encore perçu le solde de l'avance remboursable.

10.1.4 Financement par le Crédit Impôt Recherche

Le Crédit Impôt Recherche est octroyé aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire. La Société bénéficie du Crédit Impôt Recherche depuis sa création. La Société a demandé le remboursement du Crédit Impôt Recherche 2018 et 2017, au titre du régime des PME communautaire conformément aux textes en vigueur. Le Crédit Impôt Recherche de l'exercice 2018 s'élève à 1 707k€ contre 720k€ en 2017.

10.1.5 Engagements hors bilan

Les principaux engagements hors bilan donnés ou à recevoir sont les suivants :

- Engagement de retraite

La provision pour départ de retraite n'est pas comptabilisée dans le bilan. Le montant de l'engagement hors bilan s'élève à :

- 38.127 € charges sociales comprises au 31/12/2017
- 42.075 € charges sociales comprises au 31/12/2018

- Engagement de licence avec le CEA

La Société a signé en juin 2013 un accord de licence exclusive mondiale de brevets et de communication de savoir-faire avec le CEA et BMSystems. Plusieurs avenants sont venus compléter cet accord initial.

Dans le cadre de cet accord, il a notamment été convenu que la Société :

- Rembourse au CEA les frais de propriété industrielle, engagés par le CEA antérieurement à la date de signature de la licence, relatifs aux brevets des familles I, II et III. Ces charges ont déjà été comptabilisées dans les comptes de la Société pour un montant total de 695 K€ ;
- Prendre en charge les frais de propriété industrielle postérieurs à la date de signature de la licence, relatifs aux brevets des familles I, II et III ;

La structure contractuelle de la contrepartie financière dépend de la catégorie du produit et de la stratégie de développement adoptée par la Société :

- S'agissant d'exploitation directe : la Société s'engage à rétrocéder au CEA une redevance annuelle basée sur le chiffre d'affaires lié aux ventes nettes de produits.
 - S'agissant d'exploitation indirecte : la Société s'engage à rétrocéder au CEA une partie des sommes perçues dans le cadre de toute sous-licence contractée avec un tiers ; Le pourcentage de rétrocession au CEA variant en fonction de l'étape de développement du produit à laquelle la sous-licence est concédée (plus le développement est avancé plus la redevance est faible). Compte tenu des programmes de développement en cours et de la stratégie adoptée par la Société, il est précisé que pour les trois candidats-médicaments présentés ci-dessus, la Société rétrocèdera au maximum au CEA une redevance à un chiffre basée sur les sommes perçues du sous-licencié.
-
- Loyers

La charge locative annuelle s'élevant à environ 2,5 k€, les engagements donnés au titre des loyers sont considérés comme non significatifs.

- Avance remboursable

Une fois le projet réalisé, la Société sera en mesure d'obtenir 360 k€ supplémentaire de la part de la BPI sur l'aide à l'innovation.

FLUX DE TRESORERIE

10.1.6 Flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles

La marge brute d'autofinancement de la Société est de (5.188.768) € au 31/12/2018 contre (2.058.908) € au 31/12/2017. Cette variation est principalement liée au démarrage des essais cliniques de phase 2 dans la maladie de Parkinson et de phase 1b dans la Démence. La variation du besoin en fonds de roulement est de (344.354) € au 31/12/2018 contre +255.298 € au 12/12/2017. Cette évolution est due à une hausse des créances et des dettes d'exploitation de la Société depuis 2018.

Au global, les flux de trésorerie générés par l'activité de la Société sont (5 538 790) € et (1.891.797) € respectivement au 31/12/2018 et au 31/12/2017.

10.1.7 Flux de trésorerie lié aux activités d'investissements

Les flux de trésorerie générés par les activités d'investissements de la Société se sont élevés à (461.134) € au 31/12/2018 contre (350.375) € au 31/12/2017. Cette variation est due à la hausse des immobilisations incorporelles au cours de l'exercice 2018.

10.1.8 Flux de trésorerie lié aux activités de financement

Les flux nets de trésorerie générés par les activités de financement de la Société se sont élevés à 2.944.688 € au 31/12/2018 et à 18.968.294 € au 31/12/2017. Cette variation de ces flux de trésorerie est due principalement à la souscription de nouveaux d'emprunts.

En euros	Déc-18	déc-17
Résultat net de l'exercice	- 5 300 630	- 2 114 811
Elimination des charges et des produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité		
Dotation aux amortissements	55 202	25 937
Dotation aux provisions	- 1 153	1 153
Plus-values de cession nettes d'impôt	-	-
Intérêt financiers nets payés	57 812	28 813
Marge brute d'auto-financement	- 5 188 768	- 2 058 908
Variation des intérêts courus sur obligations convertibles et emprunts	- 5 668	- 88 187
Variation du besoin en fond de roulement		
Variation des autres créances	1 122 191	445 383
Variation des dettes d'exploitation	777 836	700 680
Variation du besoin en fond de roulement	- 344 354	255 298
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE	- 5 538 790	- 1 891 797
Acquisition d'immobilisations		
Immobilisations incorporelles	319 920	140 497
Immobilisations corporelles	8 703	8 770
Immobilisation financières	135 512	201 108
Cessions d'immobilisations, nettes d'impôt		
Immobilisations incorporelles	-	-
Immobilisations corporelles	-	-
Immobilisation financières	-	-
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT	- 461 134	- 350 375
Augmentation de capital en numéraire		20 195 580
Souscription d'emprunts	3 150 000	-
<i>Dont Emprunts bancaires</i>	<i>2 500 000</i>	
<i>Dont Emprunts BPi</i>	<i>650 000</i>	
Intérêt financiers nets versés	- 57 812	- 28 813
Remboursement d'emprunt	- 147 500	- 1 198 474
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT	2 944 688	18 968 294
VARIATION DE TRESORERIE	- 3 055 239	16 726 121
Trésorerie d'ouverture	18 226 083	1 499 963
Trésorerie de clôture	15 170 844	18 226 083
Variation de trésorerie	- 3 055 239	16 726 121

CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

Les informations relatives au financement des activités de la Société figurent au paragraphe 10.1 « Informations sur les capitaux propres, liquidités et sources de financement » du présent document de référence.

RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX

Néant.

SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS

FUTURS

La société dispose d'une trésorerie de 15.171 k€ au 31 décembre 2018, qui doit permettre de couvrir les besoins de trésorerie sur les douze prochains mois.

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE

Depuis sa création, l'essentiel des ressources a été consacré aux activités de R&D permettant à la Société de concevoir et développer des combinaisons de médicaments dans le but d'améliorer l'efficacité et la tolérance de certains traitements à visée neurologique et psychiatrique grâce à la modulation des connexines gliales.

Le montant des charges de R&D en 2017 et 2018 s'élevait respectivement à 1.889 K€ et à 5.360 K€.

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur de la santé. S'agissant de la gestion de l'ensemble du portefeuille de brevets, de demandes de brevet et de marques et des autres questions liées à la propriété intellectuelle, la Société s'appuie sur les conseils d'un cabinet externe spécialisé en la matière.

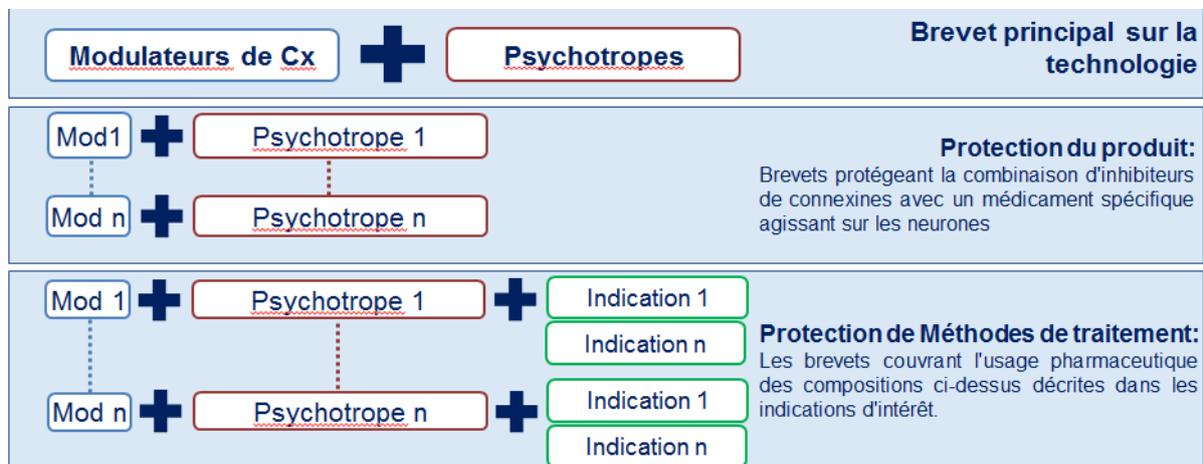
BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS

11.1.1 Politique de protection de la propriété intellectuelle

Le CEA et la société Bio-Modeling Systems (ci-après BMSystems) ont développé dans le cadre d'une collaboration libre une invention relative à l'utilisation d'agents anti-connexines pour moduler l'effet thérapeutique de molécules psychotropes. Cette invention a été protégée en septembre 2008.

Dans le cadre de leurs travaux de recherches au CEA puis en tant que fondateurs et dirigeants de Theranexus, Franck MOUTHON et Mathieu CHARVERIAT ont souhaité développer et exploiter cette invention qui constitue aujourd'hui la plateforme technologique de la Société. Les travaux de R&D de la Société consistent à concevoir et développer des candidats-médicaments, combinaisons de deux molécules : l'une ciblant l'activité neuronale (un médicament psychotrope) et la seconde optimisant le réseau des cellules gliales en agissant sur la fonction des connexines (médicament repositionné à faible dose). Les résultats obtenus à ce jour ont permis le dépôt de nouveaux brevets qui protègent des applications de cette invention.

La stratégie de propriété intellectuelle de la Société est illustrée dans le schéma ci-dessous :



La politique de protection de la Société vise à protéger les candidats-médicaments développés ainsi que les applications thérapeutiques de ceux-ci.

La politique de dépôt de brevets établie par la Société prévoit dans un premier temps d'effectuer des demandes de brevet prioritaires en Europe puis d'étendre la demande par une demande de brevet internationale via la procédure dite de « Patent Cooperation Treaty » (PCT). Le PCT est un système de dépôt centralisé permettant de couvrir, à titre conservatoire et de manière simple, un nombre important de territoires. L'office compétent pour instruire la demande internationale PCT effectue une recherche d'antériorité et transmet le rapport correspondant accompagné d'une opinion préliminaire sur le caractère brevetable de l'invention au déposant. A l'issue de la phase internationale d'une demande PCT (qui dure 30 mois à compter de la date de priorité), la Société choisit les pays/groupe de pays dans lesquels l'instruction de la demande devra être effectivement engagée, non seulement dans les territoires constituant des zones prioritaires de commercialisation comme l'Europe ou l'Amérique du Nord, mais également dans de nombreux autres pays qui constituent également des zones stratégiques où la Société entend se développer.

Le tableau ci-dessous synthétise les familles de brevets sur lesquelles la Société détient des droits :

	Description	Candidat-médicament concerné / Indications	Année de dépôt	Propriété des brevets
Famille I	Décrit la stratégie thérapeutique qui consiste à concevoir et développer des combinaisons de deux molécules : l'une ciblant l'activité neuronale et la seconde optimisant le réseau des cellules gliales en agissant sur l'activité des connexines	Brevet principal sur la technologie	2008	CEA + BMSsystems <i>Theranexus dispose d'une licence exclusive mondiale</i>
Famille II	Combinaisons thérapeutiques : un agent anti-connexine (typiquement l'acide méclofénamique ou la méfloquine) + un inhibiteur d'acétylcholinestérase (de préférence le donépézil)	THN201 Démence	2011	CEA <i>Theranexus dispose d'une licence exclusive mondiale</i>
Famille III	Combinaisons thérapeutiques : un agent anti-connexine (la flécaïnide) + une drogue psychotrope (notamment le modafinil)	THN102 Narcolepsie/Parkinson	2013	CEA <i>Theranexus dispose d'une licence exclusive mondiale</i>
Famille IV	Combinaisons thérapeutiques de deux agents inhibant les héli-canaux à connexine tels que la Méfloquine et l'Amipriptyline	THN101 Douleur neuropathique	2015	Theranexus

A la connaissance de la Société et à la date du présent Document de référence, les brevets délivrés et publiés ne font l'objet d'aucune contestation juridique ou judiciaire de la part de tiers et aucune opposition n'a été enregistrée à ce jour contre eux.

11.1.2 Famille I : la plateforme technologique

Ce portefeuille intitulé « UTILISATION D'AGENTS ANTI-CONNEXINES POUR MODULER L'EFFET THERAPEUTIQUE DE MOLECULES PSYCHOTROPES » couvre la plateforme technologique de la Société et vise à protéger des combinaisons thérapeutiques impliquant d'une part un agent anti-connexine et d'autre part une drogue psychotrope, pour traiter des maladies psychiatriques et neurodégénératives.

Cette invention a été développée dans le cadre d'une collaboration entre le CEA et la société Bio-Modeling Systems. La Société a signé en juin 2013 avec le CEA et BMSystems une licence exclusive sur ce portefeuille de brevet.

Les inventeurs sont :

- Mathieu CHARVERIAT, salarié du CEA avec mission inventive à la date de dépôt du brevet
- Franck MOUTHON, salarié du CEA avec mission inventive à la date de dépôt du brevet
- Jean-Philippe DESLYS (salarié du CEA avec mission inventive)
- François IRIS (salarié de BIO MODELING SYSTEMS avec mission inventive).

La demande de brevet a été déposée en septembre 2009 sous priorité d'une demande de brevet française qui est aujourd'hui retirée pour des motifs de stratégie de dépôt : une fois la demande de brevet internationale (PCT) déposée, les demandes de brevet nationales prioritaires peuvent être retirées, ce qui réduit les coûts sans préjudice pour le droit de priorité.

	Pays du dossier	Date de dépôt	Numéro de dépôt	Numéro de publication	Date de publication	Étape de l'Examen	Date d'expiration
	FR	10/09/2008	FR0856090			Retirée	
	PCT	10/09/2009	EP2009/061765	WO 2010/029131	18/03/2010	Engagée	
Phases PCT	AUSTRALIE	10/09/2009	2009290861	AU2009290861	18/03/2010	Délivrée	10/09/2029
	CANADA	10/09/2009	CA 2,736,623	CA 2,736,623	18/03/2010	Délivrée	10/09/2029
	CHINE	10/09/2009	200980138043.3	CN102164594	24/08/2011	Examen en cours	10/09/2029
	US	10/09/2009	14/736,004	2015-0272915-A1	01/10/2015	Examen en cours	10/09/2029 ¹
	INDE	10/09/2009	1862/DELNP/2011			Examen en cours	10/09/2029
	ISRAEL	10/09/2009	211694	IL211694	31/05/2015	Délivrée	10/09/2029
	JAPON	10/09/2009	2011-526492	JP2012502082	26/01/2012	Délivrée	10/09/2029
	EUROPE ⁴	10/09/2009	09782881.8	EP 2 344 146	20/07/2011	Délivrée et validée en : Allemagne, Belgique, Danemark, Espagne, France, Irlande, Italie, Pays-Bas, GB, Suède, Suisse	10/09/2029 ²
	HONG-KONG	10/09/2009	12100586.6	HK1160015	15/11/2013	Enregistrée ³	10/09/2029

¹ Il est possible que cette date soit modifiée ultérieurement par l'application de la réglementation américaine (PTA)

² L'obtention d'un certificat complémentaire de protection (CCP) pourrait prolonger la protection conférée aux combinaisons revendiquées à une date ultérieure

³ La procédure à Hong-Kong est un enregistrement administratif sur la base d'un brevet délivré en Europe ou en Chine. Ici le brevet à Hong-Kong a été enregistré sur la base du brevet EP délivré en 2013

⁴ Une demande de brevet en Europe est un système de dépôt centralisé permettant de couvrir les 58 pays ayant adhéré à la Convention sur le Brevet Européen (CBE). L'office compétent pour instruire cette demande est l'Office Européen des Brevets. A l'issue d'un examen centralisé, si la brevetabilité est reconnue par l'OEB, la Société choisit les pays de l'Europe dans lesquels le brevet sera effectivement reconnu valide.

Une demande divisionnaire chinoise a été déposée en 2017 pour protéger d'autres combinaisons d'intérêt que celles couvertes par CN102164594.

11.1.3 Famille II : le portefeuille « THN201 »

Le portefeuille intitulé « USE OF ANTI-CONNEXIN AGENTS FOR ENHANCING THE THERAPEUTIC EFFECT OF ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS » vise à protéger des combinaisons thérapeutiques impliquant d'une part un agent anti-connexine (typiquement l'acide méclofénamique ou la méfloquine) et d'autre part un inhibiteur d'acétylcholinestérase (de préférence le donépézil).

La demande de brevet a été déposée en octobre 2012 sous priorité d'une demande de brevet européenne qui est aujourd'hui retirée pour des motifs de stratégie de dépôt : une fois la demande de brevet internationale (PCT) déposée, les demandes de brevet nationales prioritaires peuvent être retirées, ce qui réduit les coûts sans préjudice pour le droit de priorité.

Les inventeurs sont :

- Mathieu CHARVERIAT, salarié du CEA avec mission inventive à la date de dépôt du brevet
- Franck MOUTHON, salarié du CEA avec mission inventive à la date de dépôt du brevet

Cette invention est la propriété du CEA et la Société bénéficie d'une licence exclusive de ce portefeuille de brevet.

	Pays du dossier	Date de dépôt	Numéro de dépôt	Numéro de publication	Date de publication	Étape de l'Examen	Date d'expiration
	EUROPE	31/10/2011	11306407.5	EP 2 586 436		Retirée	
	PCT	31/10/2012	EP2012/071631	WO 2013/064579	10/05/2013	Engagée	
Phases PCT	AUSTRALIE	31/10/2012	AU2012331136	AU2012331136	01/05/2014	Délivrée	31/10/2032
	CANADA	31/10/2012	CA2853325	CA2853325	10/05/2013	Examen en cours	31/10/2032
	CHINE	31/10/2012	CN2012280053256.8	CN103906511	02/07/2014	Délivré	31/10/2032
	US	31/10/2012	US/15/903662			Examen en cours	31/10/2032 ¹
	INDE	31/10/2012	IN3822/DELNP/2014			Examen en cours	31/10/2032
	ISRAEL	31/10/2012	IL232292			Examen en cours	31/10/2032
	JAPON	31/10/2012	JP2014-537665	JP2014532635	08/12/2014	Délivrée	31/10/2032
	EUROPE	31/10/2012	EP12778762	EP2773337	10/09/2014	Délivrée et validée en : Autriche, Allemagne, Belgique, Croatie, Danemark, Estonie, Espagne, Finlande, France, Irlande, Islande, Hongrie, Italie, Luxembourg, République Tchèque, Pays-Bas, GB, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Suède, Slovaquie, Turquie, Suisse	31/10/2032 ²

¹ Il est possible que cette date soit modifiée ultérieurement par l'application de la réglementation américaine (PTA)

² L'obtention d'un CCP pourrait prolonger la protection conférée aux combinaisons revendiquées à une date ultérieure

Une demande divisionnaire a été déposée en Australie en 2017 pour tenter de protéger des combinaisons impliquant d'autres inhibiteurs d'acétylcholinestérase que le donepezil.

Une demande divisionnaire a été déposée en 2018 pour tenter de protéger des combinaisons impliquant d'autres inhibiteurs d'acétylcholinestérase que le donepezil.

11.1.4 Famille III : le portefeuille « FLECAINIDE » - THN102

Le portefeuille intitulé « USE OF FLECAINIDE AS AN ANTI-CONNEXIN AGENT AND METHOD FOR POTENTIATING THE EFFECTS OF A PSYCHOTROPIC DRUG » vise à protéger des combinaisons thérapeutiques impliquant d'une part la flécaïnide en tant qu'agent anti-connexine et d'autre part une drogue psychotrope (notamment le modafinil). Il est également prévu de protéger l'utilisation de la flécaïnide seule pour traiter des pathologies impliquant les connexines.

La demande de brevet a été déposée en 2014 sous priorité d'une demande de brevet européen qui est aujourd'hui retirée pour des motifs de stratégie de dépôt : une fois la demande de brevet international (PCT) déposée, les demandes de brevet nationales peuvent être retirées, ce qui réduit les coûts sans préjudice du droit de priorité.

Les inventeurs sont :

- Mathieu CHARVERIAT, salarié du CEA avec mission inventive à la date de dépôt du brevet
- Franck MOUTHON, salarié du CEA avec mission inventive à la date de dépôt du brevet

Cette invention est la propriété du CEA et la Société bénéficie d'une licence exclusive de ce portefeuille de brevet.

Pays du dossier	Date de dépôt	Numéro de dépôt	Numéro de publication	Date de publication	Etape de l'Examen	Date d'expiration
EUROPE	24/07/2013	13306074.9			Retirée	
PCT	24/07/2014	EP2014/065975	WO 2015/011246	29/01/2015	Engagée	
<i>AUSTRALIE</i>	24/07/2014	2014295030	2014295030	25/02/2016	Délivrée	24/07/2034
<i>BRESIL</i>	24/07/2014	BR 11 2016 0014464			Examen en cours	24/07/2034
<i>CANADA</i>	24/07/2014	CA2919140	CA2919140	29/01/2015	Délivrée	24/07/2034
<i>CHINE</i>	24/07/2014	201480051866.3	CN105579041	42501	Délivrée	24/07/2034
<i>US</i>	24/07/2014	14/907,221	US2016158213	09/06/2016	Délivrée	24/07/2034 ¹
<i>INDE</i>	24/07/2014	IN1617005937			Examen en cours	24/07/2034
<i>ISRAEL</i>	24/07/2014	243746			Délivrée	24/07/2034
<i>JAPON</i>	24/07/2014	2016-528540	JP2016525140	22/08/2016	Délivrée	24/07/2034
<i>AFRIQUE DU SUD</i>	24/07/2014	2016/01146			Délivrée	24/07/2034
<i>COREE DU SUD</i>	24/07/2014	10-2016-7004739	KR20160058760	42515	Délivrée	24/07/2034
<i>RUSSIE</i>	24/07/2014	2016105971			Délivrée	24/07/2034
<i>MEXIQUE</i>	24/07/2014	MX/A/2016/001033	MX2016001049	12/08/2016	Examen en cours	24/07/2034
<i>EUROPE</i>	24/07/2014	14742249.7	EP 3 024 458	01/06/2016	Délivrée et validée en : Autriche, Allemagne, Belgique, Croatie, Danemark, Estonie, Espagne, Finlande, France, Irlande, Islande, Hongrie, Italie, Luxembourg, République Tchèque, Pays-Bas, GB, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Suède, Slovaquie, Turquie, Suisse	24/07/2034 ²
<i>HONG-KONG</i>	24/07/2014	16113515.1			Délivrée ²	24/07/2034

¹ Il est possible que cette date soit modifiée ultérieurement par l'application de la réglementation américaine (PTA)

² L'obtention d'un CCP pourrait prolonger la protection conférée aux combinaisons revendiquées à une date ultérieure

Des demandes divisionnaires ont été déposées en Europe, aux Etats-Unis, au Canada, en Israël, en Corée du Sud, en Russie et au Japon, pour tenter de protéger l'utilisation thérapeutique de la Flécaïnide seule ou en combinaison avec d'autres molécules que le modafinil, comme prévu dans la demande PCT initialement déposée.

11.1.5 Famille IV - Le portefeuille « THN101 »

Le portefeuille intitulé « USE OF AMITRIPTYLINE FOR BLOCKING BRAIN HEMICHANNELS AND METHOD FOR POTENTIATING ITS EFFECT IN VIVO » vise à protéger des combinaisons thérapeutiques efficaces pour traiter des douleurs neuropathiques, des maladies neurodégénératives, des traumatismes du cerveau et des maladies intestinales. Ces combinaisons contiennent deux agents inhibant les héli-canaux à connexine tels que la Mefloquine et l'Amitriptyline.

Les inventeurs sont :

- Tiffany JEANSON (salariée de THERANEXUS avec mission inventive)
- Mathieu CHARVERIAT (salarié de THERANEXUS avec mission inventive)
- Franck MOUTHON (salarié de THERANEXUS avec mission inventive)

Ce portefeuille est détenu exclusivement par la Société.

La demande de brevet PCT a été déposée en juillet 2016 sous priorité d'une demande de brevet européenne qui est aujourd'hui retirée pour des motifs de stratégie de dépôt : une fois la demande de brevet internationale (PCT) déposée, les demandes de brevet nationales peuvent être retirées, ce qui réduit les coûts sans préjudice du droit de priorité.

Pays du dossier	Date de dépôt	Numéro de dépôt	Numéro de publication	Date de publication	Etape de l'Examen	Date d'expiration
EUROPE	15/07/2015	15290186.4			Retirée	
PCT	15/07/2016	PCT/EP2016/066986	WO/2017/009472	19/01/2017	Engagée	15/07/2036
Phases PCT	<i>AFRIQUE DU SUD</i>	2018/00122			Examen en cours	15/07/2036
	<i>AUSTRALIE</i>	2016293117			Examen en cours	15/07/2036
	<i>BRESIL</i>	BR 11 2018 000707 2			Examen en cours	15/07/2036
	<i>CANADA</i>	2,992,162			Examen en cours	15/07/2036
	<i>CHINE</i>	201680041509.8	108024976 A	11/05/2018	Examen en cours	15/07/2036
	<i>COREE DU SUD</i>	10-2018-7003822	10-2018-0035219	05/04/2018	Examen en cours	15/07/2036
	<i>USA</i>	15/744,207	US 20180207147	26/07/2018	Examen en cours	15/07/2036 ¹
	<i>RUSSIE</i>	2018102640			Examen en cours	15/07/2036
	<i>INDE</i>	201817000356			Examen en cours	15/07/2036
<i>ISRAEL</i>	256794			Examen en cours	15/07/2036	
<i>JAPON</i>	2018-521711			Examen en cours	15/07/2036	
<i>MEXIQUE</i>	15/07/2016	MX/a/2018/000588		19/10/2018	Examen en cours	15/07/2036
<i>EP</i>	15/07/2016	16739475.8	EP 3322412	23/05/2018	Examen en cours	15/07/2036 ²

¹ Il est possible que cette date soit modifiée ultérieurement par l'application de la réglementation américaine (PTA)

² L'obtention d'un certificat complémentaire de protection (CCP) pourrait prolonger la protection conférée aux combinaisons revendiquées à une date ultérieure

CONTRATS DE COLLABORATION ET DE RECHERCHE ET CONTRATS DE LICENCE

11.1.6 Contrats de collaboration et de recherche

En complément de ses propres équipes de Recherche et Développement, la Société s'est entourée d'experts scientifiques et a mis en place des collaborations académiques et industrielles qui lui apportent des compétences complémentaires notamment pour la conception, la préparation et la réalisation des études (l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées, INSERM, CEA, ...).

11.1.7 Contrats de licence

11.1.7.1 Contrats de licence dont bénéficie la Société

Outre la licence exclusive signée avec le CEA et BMSYSTEMS (le lecteur peut se référer au paragraphe 22.1 du présent document de référence), la Société ne bénéficie d'aucun autre contrat de licence en lien avec le projet de développement détaillé dans le présent document de référence.

11.1.7.2 Contrats de licences accordés par la Société

La Société n'a accordé à ce jour aucune licence ou sous-licence en lien avec le projet de développement détaillé dans le présent Document de référence. Néanmoins, il est rappelé que la recherche de partenaires industriels de premier plan en vue de signer des accords de licence de commercialisation constitue un axe stratégique majeur.

AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE

11.1.8 Marques

La société THERANEXUS est titulaire de la marque française suivante :

Marque	Classes	Date de dépôt	N° d'enregistrement	Date d'enregistrement	Date de renouvellement	Produits et services désignés
THERANEXUS	5, 42 et 44	15/07/2009	09 3 664 058	18/12/2009	15/07/2019	CI 5 : Produits pharmaceutiques et vétérinaires ; préparations chimiques à usage médical ou pharmaceutique CI 42 : Evaluations, estimations et recherches dans les domaines scientifique et technologiques rendues par des ingénieurs ; Recherche et développement de nouveaux produits pour des tiers ; Etudes de projets techniques CI 44 : Services médicaux ; Services vétérinaires.

Cette marque avait été déposée initialement au nom de Franck MOUTHON et Mathieu CHARVERIAT, agissant pour le compte de la société THERANEXUS en cours de formation. Une inscription au profit de la Société a été enregistrée en date du 19 juin 2013.

A la connaissance de la Société et à la date du présent document de référence, la marque ne fait l'objet d'aucune contestation juridique ou judiciaire de la part de tiers et aucune opposition n'a été enregistrée à ce jour contre elle. Il est précisé qu'aucun nantissement ni aucune licence n'est inscrit sur la marque THERANEXUS.

11.1.9 Noms de domaine

La Société exploite les noms de domaine suivant :

www.theranexus.com

www.theranexus.org

www.theranexus.fr

www.theranexus.net

12. TENDANCES

TENDANCES DEPUIS LE DEBUT DE L'EXERCICE EN COURS

Depuis la fin de l'exercice clos le 31 décembre 2018, la Société a poursuivi son programme de développement clinique dont les données les plus récentes sont détaillées au chapitre 6 du présent Document de référence.

La Société a annoncé en février 2019 les résultats de son étude clinique de phase 2 chez une population de patients narcoleptiques présentant une somnolence résiduelle très importante sous traitement au modafinil. L'étude n'a pas permis de démontrer la supériorité de la combinaison THN102 sur le modafinil seul.

TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE

Néant.

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société n'entend pas faire de prévisions ou estimations de bénéfice.

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

INFORMATIONS GENERALES RELATIVES AUX FONDATEURS, DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

Jusqu'au 29 octobre 2014, la Société était constituée sous forme d'une société par actions simplifiée. L'assemblée générale du 29 octobre 2014 a décidé la transformation de la Société en société anonyme à directoire et conseil de surveillance. Le 26 septembre 2017, la Société a modifié son mode d'administration et de direction par adoption de la forme de société anonyme à conseil d'administration et a adopté de nouvelles règles de gouvernance.

Ses statuts ont également été modifiés en prévision de son introduction en bourse (certaines modifications statutaires ne devenant effectives qu'au moment de l'introduction en bourse). Un descriptif résumé des principales stipulations des nouveaux statuts de la Société figure à la section 21.2 du Document de référence.

14.1.1 Direction

Nom	Mandat	Dates de mandat	Fonction opérationnelle dans la Société	Principales fonctions opérationnelles hors de la Société
Monsieur Franck MOUTHON	Président directeur général	<u>Date de 1^{ère} nomination en qualité d'administrateur :</u> 26 septembre 2017 <u>Date d'échéance :</u> à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019 <u>Nomination en qualité de président directeur général :</u> conseil d'administration du 26 septembre 2017	Direction générale (CEO)	Néant
Monsieur Mathieu CHARVERIAT	Directeur général délégué - Administrateur	<u>Date de 1^{ère} nomination en qualité d'administrateur :</u> 26 septembre 2017 <u>Date d'échéance :</u> à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019 <u>Nomination en qualité de directeur général délégué :</u> conseil d'administration du 26 septembre 2017	Direction scientifique (CSO)	Néant

Le président directeur général et le directeur général délégué ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

L'expertise et l'expérience en matière de gestion du président directeur général et du directeur général délégué résultent des différentes fonctions salariées et de direction qu'ils ont précédemment exercées (voir la section 14.1.3 du Document de référence).

14.1.2 Composition du conseil d'administration

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

Nom	Mandat	Dates de mandat	Fonction opérationnelle dans la Société	Principales fonctions opérationnelles hors de la Société
Monsieur Franck MOUTHON	Président directeur général	<u>Date de 1^{ère} nomination en qualité d'administrateur :</u> 26 septembre 2017 <u>Date d'échéance :</u> à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019	Direction générale	Néant
Monsieur Mathieu CHARVERIAT	Directeur général délégué - Administrateur	<u>Date de 1^{ère} nomination en qualité d'administrateur :</u> 26 septembre 2017 <u>Date d'échéance :</u> à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019	Directeur général délégué - Direction scientifique	Néant
Monsieur Luc-André GRANIER	Administrateur indépendant	<u>Date de 1^{ère} nomination en qualité d'administrateur :</u> 26 septembre 2017 <u>Date d'échéance :</u> à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019	aucune	Directeur médical et président du conseil d'administration d'Advicenne
Madame Dominique COSTANTINI	Administrateur indépendant	<u>Date de 1^{ère} nomination en qualité d'administrateur :</u> 26 septembre 2017 <u>Date d'échéance :</u> à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019	aucune	Directeur général et administrateur d'OSE Immunotherapeutics

Monsieur Rodolphe BESSERVE	Administrateur indépendant	<u>Date de 1^{ère} nomination en qualité d'administrateur :</u> 10 octobre 2018 <u>Date d'échéance :</u> nomination provisoire (en remplacement de Sofimac, démissionnaire), et dont la confirmation sera soumise à l'approbation de la prochaine assemblée générale	aucune	Responsable de l'activité Start-ups & French Techs (SuFT Advisory) chez Société Générale
Monsieur Jérôme MARTINEZ	Administrateur indépendant	<u>Date de 1^{ère} nomination en qualité d'administrateur :</u> 13 décembre 2018 <u>Date d'échéance :</u> nomination provisoire (en remplacement d'Amorçage Technologique Innovation, démissionnaire), et dont la confirmation sera soumise à l'approbation de la prochaine assemblée générale	aucune	Président de BMI Systems
Auriga Partners représentée par Monsieur Sébastien Descarpentries	Administrateur	<u>Date de 1^{ère} nomination en qualité d'administrateur :</u> 26 septembre 2017 <u>Date d'échéance :</u> à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019	aucune	Associé d'Auriga Partners

Les adresses professionnelles des administrateurs autres que le président directeur général et le directeur général délégué sont les suivantes :

- Monsieur Luc-André GRANIER : 1424, route de Jonquières, le Mas des Orgnes, 30490 Montfrin,
- Madame Dominique COSTANTINI : 286, boulevard Raspail, 75014 Paris,
- Monsieur Rodolphe BESSERVE : 17 Cour Valmy (Tour SG), 92999, La Défense
- Monsieur Jérôme MARTINEZ : Immeuble le Miroir, 15-17 Boulevard du Général de Gaulle, 92120 Montrouge
- Auriga Partners représentée par Monsieur Sébastien Descarpentries: 18, avenue Matignon, 75008 Paris,

L'expertise et l'expérience en matière de gestion des membres du conseil d'administration résultent des différentes fonctions salariées et de direction qu'ils ont précédemment exercées (voir la section 14.1.3 du Document de référence).

14.1.3 Autres mandats sociaux

Autres mandats en cours exercés en dehors de la Société

Nom	Nature du mandat	Société
Direction		
Monsieur Franck MOUTHON	Administrateur	FRANCE BIOTECH
Monsieur Mathieu CHARVERIAT	-	-
CONSEIL D'ADMINISTRATION		
Monsieur Luc-André GRANIER	Président du conseil d'administration	ADVICENNE SA
Madame Dominique COSTANTINI	Présidente et administrateur Administrateur	OSE IMMUNOTHERAPEUTICS SA (COTEE) SENSORION SA (COTEE)
Monsieur Rodolphe BESSERVE	-	-
Monsieur Jérôme MARTINEZ	Administrateur	Mdoloris Medical Systems SAS
Auriga Partners	Observateur Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Membre du conseil de surveillance Administrateur Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Administrateur Administrateur Membre du conseil de surveillance	AMPLITUDE LASER GROUP SAS AMOEBA SA (COTEE) AVENI SA BONITA SOFT SA CONVERTIGO SA CYTOO SA DOMAIN THERAPEUTICS SA ENOBRAQ SAS EPTICA SA EXOPLATFORM SAS FAB'ENTECH SA FLASHCELL SAS FIRALIS SA ISOCCELL SA MILIBOO SA (COTEE) NOSOPHARM SA

Nom	Nature du mandat	Société
	Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Administrateur Administrateur	PHERECYDES PHARMA SA PYLOTE SA TXCELL SA (COTEE) VITADX INTERNATIONAL SA

Autres mandats exercés au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour

Nom	Nature du mandat	Société
Direction		
Monsieur Franck MOUTHON	-	-
Monsieur Mathieu CHARVERIAT	-	-
Conseil d'administration		
Monsieur Luc-André GRANIER	-	-
Madame Dominique COSTANTINI	Administrateur Administrateur Administrateur Président	AB SCIENCES SA (COTEE) ABIVAX SA (COTEE) THERADIAG SA (COTEE) CARTHERA SAS
Monsieur Rodolphe BESERVE	-	-
Monsieur Jérôme MARTINEZ	Administrateur	BMI SYSTEM SAS
Auriga Partners	Membre du conseil de surveillance Administrateur Administrateur Censeur Administrateur Membre du conseil de surveillance Administrateur Censeur Administrateur	AVAILPRO SA ALCHIMEDICS SA CELLNOVO GROUP SA (COTEE) CODENVY SA EKINOPS SA (COTEE) ERYTECH PHARMA SA (COTEE) EVE SA IMPLANET PARTNERS SA MEDIAN TECHNOLOGIES SA

Nom	Nature du mandat	Société
	Administrateur	MOODBYME SA
	Administrateur	STANTUM SAS
	Membre du conseil de surveillance	STREAMCORE SA
	Membre du conseil de surveillance	SUPER SONIC IMAGINE SA (COTEE)
	Administrateur	TCLAND SA
	Membre du conseil de surveillance	WALLIX GROUP SA (COTEE)

14.1.4 Déclarations relatives aux membres de la direction et aux membres du conseil d'administration

A la connaissance de la Société, il n'existe, entre les personnes énumérées ci-dessus, aucun lien familial.

A la connaissance de la Société, aucune de ces personnes, au cours des cinq dernières années :

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

14.1.5 Biographies sommaires des membres de la direction et du conseil d'administration

Direction

Monsieur Franck MOUTHON, président directeur général et administrateur,

Voir la section 6.1.20 du Document de Référence

Monsieur Mathieu CHARVERIAT, directeur général délégué et administrateur,

Voir la section 6.1.20 du Document de Référence

Conseil d'administration

Monsieur Luc-André GRANIER, administrateur,

Luc-André Granier a obtenu ses diplômes de Docteur en médecine et de Docteur ès sciences (en biochimie et en Biologie moléculaire et cellulaire) à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, France. Il est membre de plusieurs sociétés scientifiques nationales et internationales, en particulier dans les domaines de la douleur (SFETD, IHS, IASP), de l'épilepsie (ILAE), et des maladies rénales (IPNA, ASN, ISN, ESPN).

Luc-André Granier est un expert des développements cliniques de produits pharmaceutiques de produits thérapeutiques innovants dans le domaine du système nerveux central (SNC) avec plus de 25 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique (Eli Lilly and Co) et de biotechnologie (Synt:em, Forenap). Il a conduit un grand nombre d'études cliniques et a mené de nombreux programmes de développement de médicaments pour le traitement de désordres neurologiques, principalement dans les domaines de la douleur, la migraine, les troubles du sommeil et de l'éveil, dans l'épilepsie, les maladies neurodégénératives et les désordres psychiatriques. En particulier, il a conduit avec succès l'étude de preuve de concept du « Blockbuster » duloxetine (Cymbalta, Xeristar, Yentreve), approuvée par la FDA en 2004.

Luc-André Granier est par ailleurs le fondateur de la société Advicenne, au sein de laquelle il occupe les postes de directeur médical et président du conseil d'administration depuis 2011.

Madame Dominique COSTANTINI, administrateur,

Dominique Costantini est la fondatrice et la directrice générale de la société OSE Pharma dans l'immunothérapie du cancer fondée en 2012. Dominique Costantini a introduit OSE en bourse sur Euronext en 2015.

En 2016, elle a acquis la société Effimune basée à Nantes et la nouvelle société est devenue OSE Immunotherapeutics (OSE- Euronext) développant des innovations thérapeutiques dans l'immuno-oncologie et dans les maladies auto immunes. Précédemment, elle était fondatrice et directrice générale de BioAlliance Pharma (1997-2011, Paris, cotée sur EuroNext, devenue Onxeo). Dominique Costantini a conçu, développé et fait approuver des innovations thérapeutiques dans le domaine de l'oncologie et des soins de support. Elle a levé des fonds de 1999 à 2005 et a introduit BioAlliance sur Euronext fin 2005 puis y a levé des fonds en 2007 et 2011. Ces levées de fonds réussies ont été basées sur les étapes franchies dans le développement de produits: 3 produits innovants ont été approuvés en Europe. Elle a conclu des partenariats industriels internationaux avec plus de 130M€ de contrats signés. BioAlliance Pharma est la seule Biotech Française à avoir enregistré deux produits auprès de la FDA.

Dominique Costantini a plus de 15 ans de management opérationnel dans l'industrie pharmaceutique au sein de HMR (aujourd'hui Sanofi). Elle y a dirigé des activités de R&D et marketing du médicament allant de la recherche au marché (Immunologie, Endocrinologie, Inflammation, Infectiologie, Oncologie).

Dominique Costantini est par ailleurs médecin, spécialisée en immunologie (Université René Descartes Paris V).

Monsieur Rodolphe BESSERVE, administrateur,

Monsieur Rodolphe Besserve est Directeur Corporate Finance à la Société Générale depuis 2011 dans différents secteurs, et est un expert en finance d'entreprise notamment dans le secteur des biotechnologies. Il a réalisé plus d'une trentaine de transactions sous différentes formes au cours des 5 dernières années. Avant de rejoindre la Société Générale, Monsieur Besserve a travaillé en tant qu'Equity Research Analyst chez Kepler Equity et Bryan Garnier. Monsieur Besserve est diplômé de l'École Supérieure de Chimie Physique Électronique de Lyon et de l'emlyon business school.

Monsieur Jérôme MARTINEZ, administrateur,

Monsieur Jérôme Martinez, Président de la société BMI SYSTEM depuis 2017, dans l'édition de logiciels de santé, possède plus de 30 ans d'expérience dans le management de sociétés dans le secteur pharmaceutique et des biotechnologies en France et à l'international. Avant de rejoindre BMI SYSTEM, de 2012 à 2017, Jérôme Martinez a été Président des opérations en France du laboratoire pharmaceutique japonais SANTEN spécialisé dans l'ophtalmologie et la rhumatologie. De 2004 à 2011, il a assuré la Présidence du Directoire du laboratoire Novagali Pharma, spécialisé en ophtalmologie où il a réalisé l'introduction en bourse de Novagali Pharma et sa vente auprès du laboratoire SANTEN en 2012.

Pharmacien de formation, Jérôme Martinez a obtenu un Master de droit en administration de la santé à l'Université de Paris XI, un MBA d'HEC Paris ainsi qu'un MBA de l'Université de Keio au Japon. Il est également diplômé de JL Kellogg Graduate School of Management de l'Université de Northwestern à Chicago et de l'Agence des Négociateurs (ADN) à Paris.

Monsieur Sébastien Descarpentries, représentant permanent d'Auriga Partners, administrateur,

Associé d'Auriga Partners depuis 1999 et membre du Comité Exécutif, Sébastien Descarpentries est responsable de l'analyse des modèles économiques et plans de développement des investissements potentiels. Il assure également le suivi financier des sociétés du portefeuille ainsi que les relations investisseurs.

Avant de rejoindre Auriga, Sébastien a travaillé pendant 5 ans dont 2 au Royaume-Uni dans la division Finance d'un groupe industriel. Dans le cadre du développement stratégique et financier de ce groupe, il était notamment responsable de l'analyse des cibles d'acquisition et a préparé son introduction en bourse.

Sébastien est diplômé de l'Institut Supérieur de Gestion, et titulaire du DECF (Diplôme d'Etudes Comptables et Financières).

CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE

A la connaissance de la Société, il n'existe, à la date d'enregistrement du présent document de référence, aucune restriction acceptée par les personnes visées au paragraphe 14.1. « Dirigeants et administrateurs » du présent document de référence concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société autre que le pacte

signé entre les principaux actionnaires de la Société le 29 octobre 2014, a été automatiquement résilié en octobre 2017 à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou autres devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction et de la direction générale, telles que visées au paragraphe 14.1 « Dirigeants et administrateurs » ci-dessus.

Il est précisé qu'à la date du présent document de référence, il existe deux contrats de consultant entre des membres du conseil d'administration et la Société. Pour plus de précision, le lecteur peut se référer au paragraphe 16 "Informations sur les contrats liant les dirigeants et/ou mandataires et la société" du présent document.

15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

REMUNERATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX

Au cours de l'exercice 2017 la Société était administrée et gérée sous la forme d'une société anonyme à directoire et conseil de surveillance. L'assemblée générale mixte du 26 septembre 2017 a décidé, notamment, de changer le mode d'administration de la Société par adoption de la forme de société anonyme à conseil d'administration, forme toujours en vigueur à la date du présent document de référence.

L'information du présent chapitre est établie en se référant au Code de gouvernement d'entreprise Middlenext. Les tableaux relevant de la recommandation de l'Autorité des marchés financiers n°2014-14 « Guide d'élaboration des documents de référence adapté aux valeurs moyennes » sont présentés ci-dessous.

Lors de sa réunion du 26 septembre 2017, le conseil d'administration de la Société a décidé de la révision de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux compte tenu des évolutions de la Société. La Société s'est appuyée pour cela sur une analyse des rémunérations des dirigeants dans des sociétés d'activité et de taille comparables à Theranexus, de manière à ce que les pratiques en vigueur au sein de la Société soient en phase avec celles du marché. A compter de cette date, il a donc été décidé :

- D'une rémunération brute annuelle fixe de 192.000 € pour Monsieur Franck MOUTHON, à laquelle peut s'ajouter une part variable pouvant s'élever jusqu'à 40% de la rémunération fixe et attribuée sur la base de critères de performance opérationnels, dans le prolongement de sa nomination en qualité de président directeur général de la Société sous sa forme actuelle de société anonyme à conseil d'administration. Lors de sa réunion du 13 décembre 2018, le conseil d'administration de la société a décidé de fixer le montant de la prime annuelle de M. Franck MOUTHON au titre de l'exercice 2018 d'un montant à 76.800 €, correspondant au montant maximum (40% de 192.000€) ;
- D'une rémunération brute annuelle fixe de 177.000 € pour Monsieur Mathieu CHARVERIAT, à laquelle peut s'ajouter une part variable pouvant s'élever jusqu'à 30% de la rémunération fixe et attribuée sur la base de critères de performance opérationnels, dans le prolongement de sa nomination en qualité de directeur général délégué de la Société sous sa forme actuelle de société anonyme à conseil d'administration. La prime annuelle au titre de l'exercice 2018 a subséquemment été fixée à 53.100 € pour Monsieur Mathieu Charvériat (30% de 177.000 €);

Par ailleurs, il est précisé que l'assemblée générale du 26 septembre 2017 a décidé de fixer à 50.000 euros le montant des jetons de présence alloués aux membres du conseil d'administration pour l'exercice 2017, ainsi que pour chaque exercice ultérieur. Le conseil d'administration a décidé le 13 décembre 2018 que des jetons d'un montant de 2 500 euros par séance physique du conseil seraient versés aux seuls administrateurs indépendants, et ce au titre de toutes les séances à compter de celle du 10 octobre 2018.

Tableaux n° 1 : Tableaux de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social

	Exercice 2017	Exercice 2018
Monsieur Franck MOUTHON – président directeur général (1)		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (2)	227 224 €	281 352 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	0	0
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (3)	Non valorisées	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	0	0
Total	227 224 €	281 352 €

(1) Sur la période considérée, Monsieur Franck MOUTHON était au départ président du directoire de la Société sous sa forme de société anonyme à conseil de surveillance et directoire. A compter du 26 septembre 2017, il a été désigné président directeur général de la Société sous sa forme actuelle de société anonyme à conseil d'administration.

(2) (rémunération fixe + rémunération variable annuelle + rémunération variable pluriannuelle + rémunération exceptionnelle + jetons de présence + avantages en nature).

(3) Il est précisé qu'ont été attribués à Franck MOUTHON des BSPCE 2016-1 et des BSPCE 2016-4 au cours de l'exercice 2016 (respectivement 4.488 et 26.920), et des BSPCE 2017-1 au cours de l'exercice 2017 (80.000). Ces BSPCE n'ont pas été valorisés par la Société. L'attribution des BSPCE 2017-1 a été décidée par le conseil d'administration du 09/10/2017 et fait partie d'une stratégie de motivation et de rétention concernant l'ensemble de la Direction ainsi qu'une proportion importante des salariés. Pour le détail des options, le lecteur peut se référer aux sections 21.1.5 et 21.1.6 du présent document de référence.

	Exercice 2017	Exercice 2018
Monsieur Mathieu CHARVERIAT - directeur général délégué (1)		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (2)	205 614 €	240 480 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	0	0
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (3)	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	0	0
Total	205 614 €	240 480 €

(1) Sur la période considérée, Monsieur Mathieu CHARVERIAT était au départ membre du directoire et directeur général de la Société sous forme de société anonyme à directoire et conseil de surveillance. A compter du 26 septembre 2017, il a été désigné directeur général délégué de la Société sous sa forme actuelle de société anonyme à conseil d'administration. Monsieur Mathieu CHARVERIAT est par ailleurs salarié de la Société en tant que directeur scientifique.

(2) (rémunération fixe + rémunération variable annuelle + rémunération variable pluriannuelle + rémunération exceptionnelle + jetons de présence + avantages en nature, en ce compris, à chaque fois, au titre de son contrat de travail).

(3) Il est précisé qu'ont été attribués à Mathieu CHARVERIAT des BSPCE 2016-1 et des BSPCE 2016-4 au cours de l'exercice 2016 (respectivement 4.488 et 26.920), et des BSPCE 2017-1 au cours de l'exercice 2017 (80.000). Ces BSPCE n'ont pas été valorisés par la Société. L'attribution des BSPCE 2017-1 a été décidée par le conseil d'administration du 09/10/2017 et fait partie d'une stratégie de motivation et de rétention concernant l'ensemble de la Direction ainsi qu'une proportion importante des salariés. Pour le détail des options, le lecteur peut se référer aux sections 21.1.5 et 21.1.6 du présent document de référence.

Tableau n°2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Le tableau suivant présente les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	Exercice 2017		Exercice 2018	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Monsieur Franck MOUTHON – Président directeur général ⁽¹⁾				
Rémunération fixe	123 667 €	123 667 €	192 000 €	192 000 €
Rémunération variable annuelle ⁽²⁾	69 120 €	0 €	76 800 €	145 920 €
Rémunération variable pluriannuelle	0	0	375 €	375 €
Rémunération exceptionnelle ⁽³⁾	25 000€	25 000€	0	0
Jetons de présence	0	0	0	0
Avantages en nature ⁽⁴⁾	9 437 €	9 437 €	12 177 €	12 177 €
Total	227 224 €	158 104 €	281 352 €	350 472 €

⁽¹⁾ Sur la période considérée, Monsieur Franck MOUTHON était au départ président du directoire de la Société sous sa forme de société anonyme à conseil de surveillance et directoire. A compter du 26 septembre 2017, il a été désigné président directeur général de la Société sous sa forme actuelle de société anonyme à conseil d'administration.

⁽²⁾ La rémunération variable est attribuée chaque année en fonction de l'atteinte d'objectifs et de l'évaluation de la contribution de Franck MOUTHON à ces réalisations. Les objectifs sont d'ordres stratégique et opérationnel et concernent par exemple l'avancement des projets clefs, la publication d'articles scientifiques,... Il faut noter que les rémunérations variables correspondantes aux années 2017 et 2018 ont toutes deux été versées en 2018.

⁽³⁾ Correspond pour l'année 2017 à une prime exceptionnelle d'un montant de 25.000 € versée en Novembre 2017 suite au succès de l'opération d'introduction en bourse de la Société, et pour l'année 2018 à des primes au titre d'une demande de brevet et au titre d'une déclaration d'invention

⁽⁴⁾ Correspond à une assurance chômage, et à des avantages en nature dont bénéficient l'ensemble des collaborateurs de la Société (abondement à un Plan d'Epargne d'Entreprise, Chèques Emploi-Service Universel, etc.)

	Exercice 2017		Exercice 2018	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Monsieur Mathieu CHARVERIAT - directeur général délégué ⁽¹⁾				
Rémunération fixe	117 000 €	117 000 €	177 000 €	177 000 €
Rémunération variable annuelle ⁽²⁾	53 100 €	0 €	53 100 €	106 200 €
Rémunération variable pluriannuelle	0	0	0	0
Rémunération exceptionnelle ⁽³⁾	26 829 €	26 829€	375 €	375 €
Jetons de présence	0	0	0	0
Avantages en nature ⁽⁴⁾	8 685 €	8 685 €	10 005 €	10 005 €
Total	205 614 €	152 514 €	240 480 €	293 580 €

⁽¹⁾ Sur la période considérée, Monsieur Mathieu CHARVERIAT était au départ membre du directoire et directeur général de la Société sous forme de société anonyme à directoire et conseil de surveillance. A compter du 26 septembre 2017, il a été désigné directeur général délégué de la Société sous sa forme actuelle de société anonyme à conseil d'administration. Monsieur Mathieu CHARVERIAT est par ailleurs salarié de la Société en tant que directeur scientifique.

⁽²⁾ La rémunération variable est attribuée chaque année en fonction de l'atteinte d'objectifs et de l'évaluation de la contribution de Mathieu CHARVERIAT à ces réalisations. Les objectifs sont d'ordres stratégique et opérationnel et concernent par exemple l'avancement des projets clefs, la publication d'articles scientifiques,... Il faut noter que les rémunérations variables correspondantes aux années 2017 et 2018 ont toutes deux été versées en 2018.

⁽³⁾ Correspond pour l'année 2017 à une prime exceptionnelle versée en Novembre 2017 suite au succès de l'opération d'introduction en bourse de la Société et à une prime de naissance d'un montant de 1.829 € (prime dont bénéficient tous les salariés à l'occasion de la naissance de leurs enfants), et pour l'année 2018 à des primes au titre d'une demande de brevet et au titre d'une déclaration d'invention.

Tableau n°3 : Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Le tableau ci-dessous présente pour la période concernée le montant des jetons de présence alloué aux membres du conseil de surveillance de la Société sous son ancienne formule à directoire et conseil de surveillance.

Mandataires sociaux non dirigeants ⁽¹⁾	Montants versés au cours de l'exercice 2017	Montants versés au cours de l'exercice 2018*
Luc-André GRANIER , membre du conseil d'administration,		
Jetons de présence	0	0
Autres rémunérations ⁽¹⁾	0	0
Dominique COSTANTINI , membre du conseil d'administration		
Jetons de présence	0	0
Autres rémunérations	0	0
Jérôme MARTINEZ , membre du conseil d'administration		
Jetons de présence	0	0
Autres rémunérations	0	0
Rodolphe BESSERVE , membre du conseil d'administration		
Jetons de présence	0	0
Autres rémunérations	0	0
Auriga Partners (représentée par Bernard DAUGERAS), membre du conseil d'administration		
Jetons de présence	0	0
Autres rémunérations	0	0

* Le conseil d'administration a décidé le 13 décembre 2018 que des jetons d'un montant de 2 500 euros par séance physique du conseil seraient versés aux seuls administrateurs indépendants, et ce au titre de toutes les séances à compter de celle du 10 octobre 2018.

Tableau n°4 : Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social par la Société et par toute société du groupe durant les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018

Néant.

Tableau n° 5 : Options de souscription ou d'achat d'actions levées par chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018

Néant.

Tableau n°6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social par la Société durant les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018

Néant.

Tableau n°7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018

Néant.

Tableau n° 8 : Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions attribuées aux mandataires sociaux (y compris bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) et bons de souscription d'actions (BSA))

Se reporter aux tableaux figurant aux paragraphes 21.1.4.1 et 21.1.4.2.

Tableau n°9 : Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers BSPCE et BSA attribués aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et BSPCE et BSA exercés par ces derniers

	Exercice 2017	Exercice 2018	Exercice 2017	Exercice 2018
	BSPCE	BSPCE	BSA	BSA
Nombre d'instruments financiers consentis / attribués durant l'exercice par la Société, aux dix salariés non mandataires sociaux de la Société, dont le nombre d'options, BSPCE ou BSA est le plus élevé, en cours de validité à la date du présent document de référence *	140 000	0	0	0
Prix de souscription moyen pondéré par action **	15,500€	n/a	n/a	n/a
Nombre d'instruments financiers exercés durant l'exercice par les 10 salariés de la Société dont le nombre est le plus élevé	-	-	-	-

* Ce chiffre indique le nombre d'actions auquel donne droit l'exercice des BSPCE compte tenu de la division par 4 de la valeur nominale des actions de la Société (et la multiplication corrélative du nombre d'actions par 4) décidée par l'assemblée générale du 26 septembre 2017.

** Ce chiffre indique le prix de souscription des actions sur exercice des BSPCE compte tenu de la division par 4 de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale susvisée.

Tableau n°10 : Historique des attributions gratuites d'actions

Néant.

Tableau n° 11

Le tableau suivant apporte des précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants :

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Franck MOUTHON Président directeur général Date début mandat : Date fin mandat :	X ¹			X		X		X
	26 septembre 2017							
	A l'issue de l'assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019							
Mathieu CHARVERIAT directeur général délégué Date début mandat : Date fin mandat :	X ²			X		X		X
	26 septembre 2017							
	A l'issue de l'assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019							

¹ Monsieur Franck MOUTHON a conclu un contrat de travail à durée indéterminée avec la Société relatif à ses fonctions de Directeur du développement en date du 6 mai 2013. Ce contrat a été suspendu le 18 novembre 2014 pour la durée de ses fonctions de président du directoire, suspension renouvelée par le conseil d'administration du 26 septembre 2017 pour la durée de ses fonctions de président et de directeur général, le conseil ayant estimé à cet égard qu'il n'était pas opportun d'y mettre fin compte tenu notamment du stade de développement de la Société et du niveau de rémunération de Monsieur Franck MOUTHON.

² Monsieur Mathieu CHARVERIAT a conclu un contrat de travail à durée indéterminée avec la Société relatif à ses fonctions de directeur scientifique en date du 2 avril 2013. Le conseil d'administration du 26 septembre 2017 a estimé à cet égard qu'il n'était opportun ni d'y mettre fin compte tenu notamment du stade de développement de la Société et du niveau de rémunération de Monsieur Mathieu CHARVERIAT, ni de le suspendre compte tenu de l'indépendance des fonctions qu'il exerce au titre de son contrat de travail en qualité de directeur scientifiques de sa qualité de directeur général délégué.

**SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS
DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES OU AUTRES AVANTAGES AU
PROFIT DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS**

Néant.

**ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT, BONS DE SOUSCRIPTION DE
PARTS DE CREATEUR D' ENTREPRISE, BONS DE SOUSCRIPTION D'
ACTIONS ET OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS ATTRIBUES AUX
MANDATAIRES SOCIAUX**

Les tableaux figurant aux paragraphes 21.1.4.1 et 21.1.4.2 présentent les actions attribuées gratuitement, les bons de souscription de parts de créateur d'entreprise, les bons de souscription d'actions et options de souscription d'actions attribués aux mandataires sociaux.

Aucun mandataire social n'a exercé un quelconque droit donnant accès au capital ou une quelconque valeur mobilière donnant accès au capital au cours des trois derniers exercices et jusqu'à la date du présent document de référence.

**ELEMENTS DE REMUNERATIONS ET AVANTAGES DUS OU SUSCEPTIBLES
D'ETRE DUS A RAISON OU POSTERIEUREMENT A LA CESSATION DES
FONCTIONS DE DIRIGEANTS DE LA SOCIETE**

Néant.

PRETS ET GARANTIES ACCORDES AUX DIRIGEANTS

Néant.

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

DIRECTION DE LA SOCIETE

La Société est une société anonyme à conseil d'administration. Le conseil d'administration lors de sa séance du 26 septembre 2017 a décidé de nommer Monsieur Franck MOUTHON en qualité de président directeur général de la Société. Monsieur Franck MOUTHON est assisté de Monsieur Mathieu CHARVERIAT en qualité de directeur général délégué.

La composition et les informations relatives aux membres des organes d'administration et de direction font l'objet des développements présentés à la section 14 « *Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale* » et à la section 21.2 « *Acte constitutif et statuts* » du Document de Référence.

INFORMATIONS SUR LES CONTRATS LIANT LES DIRIGEANTS ET/OU

MANDATAIRES ET LA SOCIETE

Monsieur Franck MOUTHON a conclu un contrat de travail à durée indéterminée avec la Société relatif à ses fonctions de Directeur du développement en date du 6 mai 2013. Ce contrat a été suspendu le 18 novembre 2014 pour la durée de ses fonctions de président du directoire, suspension renouvelée par le conseil d'administration du 26 septembre 2017 pour la durée de ses fonctions de président et de directeur général, le conseil ayant estimé à cet égard qu'il n'était pas opportun d'y mettre fin compte tenu notamment du stade de développement de la Société et du niveau de rémunération de Monsieur Franck MOUTHON. Il est précisé qu'aucun montant n'a été versé à Franck MOUTHON au titre de son contrat de travail.

Monsieur Mathieu CHARVERIAT a conclu un contrat de travail à durée indéterminée avec la Société relatif à ses fonctions de directeur scientifique en date du 2 avril 2013. Le conseil d'administration du 26 septembre 2017 a estimé à cet égard qu'il n'était opportun ni d'y mettre fin compte tenu notamment du stade de développement de la Société et du niveau de rémunération de Monsieur Mathieu CHARVERIAT, ni de le suspendre compte tenu de l'indépendance des fonctions qu'il exerce au titre de son contrat de travail en qualité de directeur scientifiques de sa qualité de directeur général délégué. Les montants versés à Mathieu CHARVERIAT au titre de son contrat de travail sont présentés au chapitre 15 du présent document de référence.

Il existe par ailleurs deux contrats de consultant entre des membres du conseil d'administration et la Société :

- Contrat de consultant avec Luc-André GRANIER (conclu le 6 mai 2015), qui a généré une charge de 1.500 € hors taxe au titre de l'exercice 2016, mais pas de charge au titre des exercices 2017 et 2018. Ce contrat a été conclu pour une durée indéterminée le 6 mai 2015 et couvre des prestations de conseil sur la stratégie, notamment sur le positionnement médico-économique des produits de Theranexus, le développement clinique et réglementaire, le développement de la plateforme, les partenariats industriels et le développement corporate.

- Contrat de consultant avec Dominique COSTANTINI (conclu le 10 décembre 2014), qui n'a pas généré de charge ni au titre de l'exercice 2017 ni au titre de l'exercice 2018. Ce contrat couvre des missions de conseil en stratégie de développement, en particulier sur les thèmes suivants : revue des plans de développement des produits, analyse des résultats et des étapes clé à franchir, stratégie vis-à-vis des agences en Europe et aux USA.

CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITES SPECIALISES

16.1.1 Conseil d'administration

La composition et les informations relatives aux membres du conseil d'administration font l'objet des développements présentés aux chapitres 14 « Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale » et 21.2 « Acte constitutif et statuts » du présent Document de référence.

Un règlement intérieur a été adopté par le conseil d'administration lors de sa réunion du 26 septembre 2017.

Ce règlement intérieur regroupe, notamment, les principes de conduite et les obligations des membres du conseil d'administration de la Société. Chaque membre du conseil d'administration s'engage à maintenir son indépendance d'analyse, de jugement et d'action et à participer activement aux travaux du conseil. Il informe le conseil des situations de conflit d'intérêts auxquelles il pourrait se trouver confronté. En outre, ce règlement intérieur rappelle la réglementation relative à la diffusion et à l'utilisation d'informations privilégiées en vigueur et précise que ses membres doivent s'abstenir d'effectuer des opérations sur les titres de la Société lorsqu'ils disposent d'informations privilégiées.

Chaque membre du conseil d'administration est tenu de déclarer à la Société et à l'AMF les opérations sur les titres de la Société qu'il effectue directement ou indirectement.

Le conseil d'administration estime qu'il dispose en la personne de Monsieur Luc-André GRANIER, Madame Dominique COSTANTINI, Monsieur Rodolphe BESSERVE et de Monsieur Jérôme MARTINEZ de 4 membres indépendants au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise MiddleNext dans la mesure où ces personnes répondent aux critères d'indépendance de ce code, à savoir :

- ne sont ni salariés ni mandataires sociaux dirigeants de la Société ou d'une société de son groupe et ne l'ont pas été au cours des trois dernières années (critère 1);
- ne sont pas clients, fournisseurs ou banquiers significatifs de la Société ou de son groupe, ou pour lequel la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité (critère 2);
- ne sont pas actionnaires de référence de la Société (critère 3);
- n'ont pas de liens familiaux proches avec un mandataire social ou un actionnaire de référence (critère 4);
et
- n'ont pas été auditeurs de la Société au cours des trois dernières années (critère 5).

Critère	Dominique Costantini	Luc-André Granier	Rodolphe Besserve	Jérôme Martínez
Critère 1	✓	✓	✓	✓
Critère 2	✓	✓	✓	✓
Critère 3	✓	✓	✓	✓
Critère 4	✓	✓	✓	✓
Critère 5	✓	✓	✓	✓

Le nombre de réunions du conseil d'administration tient compte des différents événements qui ponctuent la vie de la Société. Ainsi, le conseil d'administration se réunit d'autant plus fréquemment que l'actualité de la Société le justifie et, au minimum, quatre fois par an.

16.1.2 Comités spécialisés

Le conseil d'administration peut constituer des comités dont il fixera la composition et les attributions et, le cas échéant, la rémunération de ses membres.

Il existe à ce jour un comité des rémunérations (instauré par décision du Conseil d'Administration du 13 décembre 2018), et composé de Messieurs Jérôme MARTINEZ (président du Comité) et Rodolphe Besserve.

DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

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

La Société entend se référer au code de gouvernement d'entreprise Middlednext comme code de référence à l'issue de son introduction en bourse, ce code étant disponible notamment sur le site de Middlednext (www.middlednext.com).

Le tableau ci-dessous présente la position de la Société par rapport à l'ensemble des recommandations édictées par le Code Middlednext à la date du Document de Référence.

Recommandations du Code MiddleNext	Adoptée	Pas adoptée
Le pouvoir de surveillance		
R1 Déontologie des membres du conseil	X	
R2 Conflits d'intérêts	X	
R3 Composition du conseil - Présence de membres indépendants	X	
R4 Information des membres du conseil	X	
R5 Organisation des réunions du conseil et des comités	X	
R6 Mise en place de comités		X ⁽¹⁾
R7 Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X	
R8 Choix de chaque membre du conseil	X	
R9 Durée des mandats des membres du conseil	X	
R10 Rémunération des membres du conseil	X	
R11 Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X	
R12 Relation avec les actionnaires	X	
Le pouvoir exécutif		
R13 Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X	
R14 Préparation de la succession des dirigeants	X	
R15 Cumul contrat de travail et mandat social	X ⁽³⁾	
R16 Indemnités de départ	X	
R17 Régimes de retraites supplémentaires	X	
R18 Stock-options et attribution gratuite d'actions	X	
R19 Revue des points de vigilance	X	

- (1) Un comité des rémunérations a été mis en place suite à la décision du conseil d'administration du 13 décembre 2018. La création éventuelle de comités additionnels (et notamment celle d'un comité d'audit) dépendra de l'évolution de la taille de la Société et de celle du conseil d'administration, sachant que la Société n'a pas estimé opportun, à ce stade, d'en créer. En l'absence d'un comité spécifique, la mission du comité d'audit sera assumée par le conseil d'administration.
- (2) A ce jour la Société n'a pas versé de jetons de présence. En fonction de l'évolution du conseil, la rémunération des administrateurs sera examinée. Par ailleurs, il est précisé que l'assemblée générale du 26 septembre 2017 a décidé de fixer à 50.000 euros le montant des jetons de présence alloués aux membres du conseil d'administration pour l'exercice 2017, ainsi que pour chaque exercice ultérieur. Le conseil d'administration n'a néanmoins pas, à ce stade, déterminé si ces jetons de présences seraient ou non effectivement alloués. Le conseil d'administration a décidé le 13 décembre 2018 que des jetons d'un montant de 2 500 euros par séance physique du conseil seraient versés aux seuls administrateurs indépendants, et ce au titre de toutes les séances à compter de celle du 10 octobre 2018.

- (3) Le conseil d'administration du 26 septembre 2017 s'est en effet prononcé sur l'opportunité de maintenir ou non les contrats de travaux respectifs de M. Franck Mouthon et M. Mathieu Charveriat et a décidé de (i) renouveler la suspension du contrat de travail de M. Franck Mouthon jusqu'au jour de cessation de ses fonctions de président et de directeur général et (ii) d'autoriser la poursuite du contrat de travail de M. Mathieu Charveriat, dont il a estimé que la nomination en qualité de directeur général délégué était indépendante, dans tous ses effets et à tous égards, du contrat de travail qui le liait à la Société en qualité de directeur scientifique.

RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE

La Société n'est pas astreinte à l'obligation d'établir le rapport sur la composition, les conditions de préparation et d'organisation des travaux du directoire, ainsi que des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société prévu par les articles L. 225-37 et L. 225-68 du Code de commerce. Elle n'y sera pas non plus tenue du fait de ses actions sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris.

Suite à l'admission de ses titres sur le marché Euronext Growth, la Société a entamé le renforcement de ses moyens et procédures de contrôle interne. Le recrutement de Thierry LAMBERT en septembre 2017 en tant que directeur administratif et financier s'inscrivait dans cette démarche.

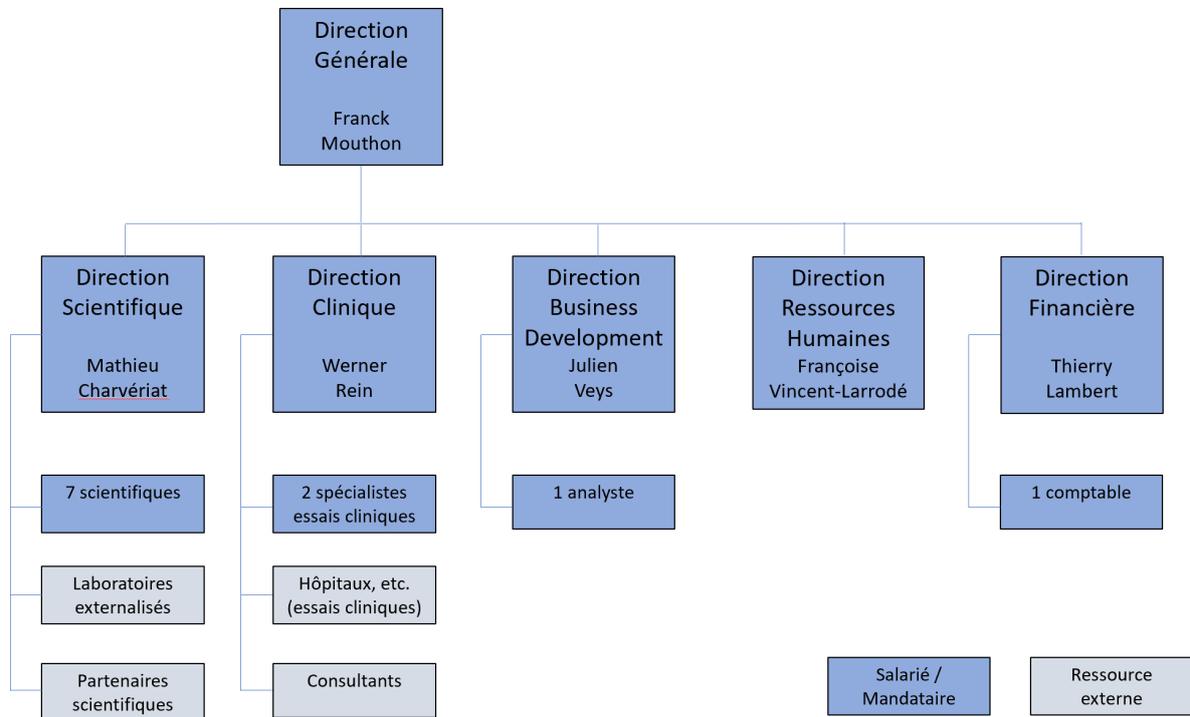
A la date du présent Document de référence, la Société dispose d'ores et déjà des procédures de contrôle interne suivantes :

- Un comptable assure les opérations comptables et administratives au quotidien, sous le contrôle du directeur administratif et financier.
- Un cabinet d'expertise comptable établit la paye et réalise les déclarations fiscales et sociales.
- Le comptable et le directeur administratif et financier préparent les informations permettant ensuite au cabinet d'expertise comptable de passer les écritures de clôture annuelles et de préparer les états financiers.
- Le directeur administratif et financier prépare mensuellement des états permettant notamment le suivi des engagements, des dépenses et de la trésorerie, qui sont revus par la Direction de la Société.
- Ces mêmes états sont présentés trimestriellement au Conseil d'Administration.

Suite à l'admission de ses actions sur le marché Euronext Growth, la Société a mis en place un dispositif de pilotage des risques (identification des risques, actions préventives, etc.). Ce dispositif est synthétisé dans le document unique d'évaluation des risques.

17. SALARIES

ORGANIGRAMME FONCTIONNEL



Le management de la Société bénéficie d'une grande expérience dans leurs domaines respectifs. Ces expériences sont résumées au paragraphe 6.7.2 du présent document de référence.

A la date du document de référence, la société emploie 17 collaborateurs. Les collaborateurs de Theranexus possèdent l'ensemble des compétences nécessaires pour mener à bien les activités de la Société.

PARTICIPATIONS ET STOCK OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION

Il est renvoyé aux sections 15 « Rémunérations et avantages » et 18 « Principaux actionnaires » du présent document de référence.

PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE

A la date d'enregistrement du présent document de référence, les dirigeants fondateurs Franck MOUTHON et Mathieu CHARVERIAT, ainsi que plusieurs salariés de la Société sont actionnaire de la Société. De plus certains salariés sont titulaires de BSPCE pouvant leur conférer une participation au capital de la Société (cf. paragraphe 21.1.4.2 du présent document de référence).

CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION

Néant.

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

Le tableau détaillé de l'actionnariat ci-après présente la répartition du capital social et des droits de vote de la Société à la date d'enregistrement du Document de Référence et en tenant compte de la division par 4 de la valeur nominale des actions de la Société et de la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par 4 décidée par l'assemblée générale des actionnaires en date du 26 septembre 2017.

	Situation à la date du document de référence		Situation à la date du document de référence sur une base diluée (4)						Droits de vote	
	Nombre d'actions ordinaires	%	Nombre d'actions susceptibles d'être émises par exercice des instruments dilutifs en circulation				Nombre d'actions total post exercice des instruments dilutifs en circulation		Nombre	%
			BSA	BSPCE	Total instruments dilutifs	Total instruments dilutifs % base diluée	Total base diluée	%		
Franck Mouthon	317 776	10,2%	-	106 924	106 924	3,0%	424 700	12,0%	635 552	13,8%
Mathieu Charvériat	317 776	10,2%	-	106 924	106 924	3,0%	424 700	12,0%	635 552	13,8%
Total fondateurs (1)	635 552	20,4%	-	213 848	213 848	6,1%	849 400	24,1%	1 271 104	27,7%
Salariés et autres personnes physiques	3 225	0,1%	3 588	185 696	189 284	5,4%	192 509	5,5%	3 225	0,1%
						0,0%				0,0%
Total fondateurs & salariés	638 777	20,5%	3 588	399 544	403 132	11,4%	1 041 909	29,5%	1 274 329	27,8%
Dominique Costantini	-	0,0%	3 588	-	3 588	0,1%	3 588	0,1%	-	0,0%
Luc-André Granier	-	0,0%	3 588	-	3 588	0,1%	3 588	0,1%	-	0,0%
Total administrateurs	-	0,0%	7 176	-	7 176	0,2%	7 176	0,2%	-	0,0%
Richard Platford	102 702	3,3%	-	-	-	0,0%	102 702	2,9%	196 962	4,3%
Supernova Invest (2)	432 260	13,9%	-	-	-	0,0%	432 260	12,2%	813 156	17,7%
Auriga Partners	452 180	14,5%	-	-	-	0,0%	452 180	12,8%	732 200	15,9%
Sofimac Partners	306 639	9,8%	-	-	-	0,0%	306 639	8,7%	306 639	6,7%
Kreaxi (3)	157 732	5,1%	-	-	-	0,0%	157 732	4,5%	238 508	5,2%
Total investisseurs financiers historiques	1 451 513	46,5%	-	-	-	0,0%	1 451 513	41,1%	2 287 465	49,8%
Flottant	1 028 853	33,0%	-	-	-	0,0%	1 028 853	29,2%	1 028 853	22,4%
Total investisseurs	2 480 366	79,5%	-	-	-	0,0%	2 480 366	70,3%	3 316 318	72,2%
Total général	3 119 143	100,0%	10 764	399 544	410 308	11,6%	3 529 451	100,0%	4 590 647	100,0%

(1) Le regroupement des actions et autres instruments détenus par MM. Mouthon et Charvériat en une catégorie 'Fondateurs' ne présume aucunement d'une action de concert

(2) Dont 281.053 actions via son fonds Amorçage Technologique Investissement

(3) Né du rapprochement entre Rhône-Alpes Création et Banexi Ventures Partners

(4) Les chiffres figurant dans ces colonnes sont communiqués sur la base d'un capital pleinement dilué, c'est-à-dire en supposant chacun des bons de souscription d'action (« BSA ») et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE ») en circulation exercé, (voir 21.1.4, « Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part du capital » du présent document de référence). Ces chiffres tiennent également compte de la division par 4 de la valeur nominale des actions de la Société (et la multiplication corrélative du nombre d'actions par 4).

DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

A la date d'enregistrement du Document de référence, l'ensemble des actionnaires de la Société disposent de droits de vote équivalents à la quotité de capital qu'ils détiennent, étant toutefois précisé

Depuis la date de la première cotation des actions de la Société sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris, les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative, depuis deux (2) ans au moins à compter de l'introduction en bourse de la Société, au nom du même actionnaire, bénéficieront d'un droit de vote double.

La majorité des principaux actionnaires bénéficient de ce fait de droits de vote double sur certaines des actions qu'ils détiennent. Les droits de votes des principaux actionnaires sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	Situation au 31 décembre 2016		Situation au 31 décembre 2017		Situation au 31 décembre 2018	
	Droits de vote	%	Droits de vote	%	Droits de vote	%
Franck Mouthon	317 776	18,8%	635 552	13,2%	635 552	13,8%
Mathieu Charvériat	317 776	18,8%	635 552	13,2%	635 552	13,8%
Total Dirigeants Fondateurs	635 552	37,7%	1 271 104	26,4%	1 271 104	27,7%
Supernova invest*	380 896	22,6%	813 156	16,9%	813 156	17,7%
Auriga Partners	280 020	16,6%	732 200	15,2%	732 200	15,9%
Sofimac Partners	215 400	12,8%	522 039	10,9%	306 639	6,7%
Richard Platford	94 260	5,6%	196 962	4,1%	196 962	4,3%
Salariés	-	0,0%	3 225	0,1%	3 225	0,1%
Kreaxi**	80 776	4,8%	238 508	5,0%	238 508	5,2%
Flottant	-	0,0%	1 028 853	21,4%	1 028 853	22,4%
TOTAL Investisseurs financiers	1 051 352	62,3%	3 534 943	73,6%	3 319 543	72,3%
TOTAL	1 686 904	100,0%	4 806 047	100,0%	4 590 647	100,0%

CONTROLE DE LA SOCIETE

A la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe pas d'actionnaire de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce.

La Société n'a pas mis en place de mesures en vue de s'assurer que son éventuel contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

La Société a par ailleurs engagé des réflexions sur les critères devant être retenus dans l'évaluation du niveau d'indépendance et de compétence des membres du conseil d'administration et compte à la date du présent document 4 administrateurs indépendant (soit une majorité) au sein de son conseil d'administration.

ACCORD POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE

A la connaissance de la Société, il n'existe ni action de concert entre ses actionnaires, ni accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de son contrôle, étant précisé que le pacte signé entre les principaux actionnaires de la Société le 29 octobre 2014 a été automatiquement résilié en Octobre 2017 à la date de première cotation des actions de la Société sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris.

ETAT DES NANTISSEMENTS

Néant.

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

OPERATIONS INTRA-GROUPE

La Société ne dispose pas de filiales à la date du présent Document de référence.

OPERATIONS AVEC LES APPARENTES

A la date du présent document de référence, il existe deux contrats de consultant entre des membres du conseil d'administration et la Société. Pour plus de précision, le lecteur peut se référer au paragraphe 16 " Informations sur les contrats liant les dirigeants et/ou mandataires et la Société" du présent document.

RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS

REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DES EXERCICES CLOS LE 31

DECEMBRE 2018 et 2017

19.1.1 Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions règlementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018

SA THERANEXUS

Pépinière LAENNEC

Bureau n°3e, niveau 1

60 avenue ROCKEFELLER

69008 LYON 8^e

**RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX
COMPTES SUR LES CONVENTIONS
REGLEMENTEES**

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

SA THERANEXUS

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

**RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES
SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES**

**Assemblée générale d'approbation des comptes
de l'exercice clos le 31 décembre 2018**

A l'Assemblée Générale de la société THERANEXUS,

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

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

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

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

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

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

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Par ailleurs, nous avons été informés de la poursuite des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, qui n'ont pas donné lieu à exécution au cours de l'exercice écoulé.

- Accord de consulting signé avec M. Dominique Costantini (membre du conseil d'administration de la société) le 10 décembre 2014
- Accord de consulting signé avec M. Luc-André Granier (membre du conseil d'administration de la Société) le 6 mai 2015

Ces deux contrats n'ont donné lieu à aucun travaux ni facturation au cours de l'année calendaire 2018. Ils n'ont donc généré aucune charge au titre de l'exercice 2018.

Orsay et Paris-La Défense, le 16 avril 2019

<i>GMBA ESSONNE</i>	<i>ERNST & YOUNG et Autres</i>
<i>Raymond DORGE</i>	<i>Cédric GARCIA</i>

19.1.2 Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017

SA THERANEXUS

Pépinière LAENNEC

Bureau n°3e, niveau 1

60 avenue ROCKEFELLER

69008 LYON 8^e

**RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX
COMPTES SUR LES CONVENTIONS
REGLEMENTEES**

**Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le
31 décembre 2017**

SA THERANEXUS

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017

**RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES
SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES**

**Assemblée générale d'approbation des comptes
de l'exercice clos le 31 décembre 2017**

A l'Assemblée Générale de la société THERANEXUS,

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

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

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

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

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

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

SA THERANEXUS

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Par ailleurs, nous avons été informés de la poursuite des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, qui n'ont pas donné lieu à exécution au cours de l'exercice écoulé.

- Accord de consulting signé avec M. Dominique Costantini (membre du conseil d'administration de la société) le 10 décembre 2014
- Accord de consulting signé avec M. Luc-André Granier (membre du conseil d'administration de la Société) le 6 mai 2015

Ces deux contrats n'ont donné lieu à aucun travaux ni facturation au cours de l'année calendaire 2017. Ils n'ont donc généré aucune charge au titre de l'exercice 2017.

Orsay et Paris-La Défense, le 27 avril 2018

<i>GMBA ESSONNE</i>	<i>ERNST & YOUNG et Autres</i>
<i>Raymond DORGE</i>	<i>Cédric GARCIA</i>

20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR

20.1.1 COMPTES ANNUELS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018

THERANEXUS SA

Comptes annuels au 31 décembre 2018

Sommaire

1. Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de THERANEXUS SA	4
1.1 Bilan et compte de résultat au 31 décembre 2018 et au 31 décembre 2017, en euros	4
1.2 Etat des variations des capitaux propres sur les exercices 2017 et 2018.....	8
1.3 Tableaux des flux de trésorerie des exercices 2018 et 2017	9
2. Règles et méthodes comptables	10
2.1. Principes et conventions générales	10
2.2. Permanence des méthodes.....	10
2.3. Principe de continuité de l'exploitation	10
2.4. Jugements et estimations de la direction de la société	10
2.5. Monnaie de présentation des comptes	10
3. Principales méthodes comptables de la Société	11
3.1 Chiffre d'affaires	11
3.2 Subvention d'exploitation	11
3.3 Immobilisations incorporelles et corporelles.....	11
3.3.1 Les immobilisations incorporelles.....	11
3.3.2 Les immobilisations corporelles.....	11
3.3.3 Dépréciation des actifs	11
3.4 Immobilisations financières.....	12
3.5 Opérations en devises	12
3.6 Provisions pour risques et charges.....	12
3.7 Engagement de retraite.....	12
3.8 Résultat exceptionnel	13
3.9 Résultat par action	13
3.10 CIR (Crédit d'Impôt Recherche).....	13
3.11 Valeurs Mobilières de Placement.....	13
4. Evènements significatifs	13
4.1 Faits spécifiques.....	13
4.2 Evènement post-clôture	14
5. Notes sur les comptes annuels au 31 décembre 2018 et au 31 décembre 2017	14
5.1 Subvention d'Exploitation	14
5.2 Autres produits d'exploitation	14
5.3 Autres achats et charges externes	14
5.4 Charges de personnel.....	14
5.5 Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions enregistrées en résultat d'exploitation	15

5.6 Résultat Financier.....	16
5.7 Résultat Exceptionnel	16
5.8 Crédit d'impôt recherche.....	16
5.9 Impôt sur le résultat- accroissement et allégement de la dette future d'impôt	16
5.10 Etat des immobilisations.....	17
5.11 Etat des amortissements.....	18
5.12 Etat des provisions.....	18
5.13 Etat des échéances des créances et des dettes.....	19
5.14 Produits et avoirs à recevoir.....	21
5.15 Trésorerie et équivalents de trésorerie	21
5.16 Charges constatées d'avance	21
5.17 Produits constatés d'avance	22
5.18 Composition du capital social	22
5.18.1 <i>Capital social actuel</i>	22
5.18.2 <i>Capital social potentiel</i>	22
5.19 Avances remboursables.....	25
5.20 Emprunts et dettes financières	25
5.21 Fournisseurs et comptes rattachés.....	26
5.22 Charges à payer et avoirs à établir	27
5.23 Engagements hors bilan.....	27
5.24 Rémunération des mandataires sociaux	28
5.25 Entreprises liées	28
5.26 Honoraires des Commissaires aux Comptes.....	28

1. Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de THERANEXUS SA

1.1 Bilan et compte de résultat au 31 décembre 2018 et au 31 décembre 2017, en euros

Bilan

ACTIF	Exercice clos le 31/12/2018 (12 mois)			Exercice précédent 31/12/2017 (12 mois)
	Brut	Amort.prov.	Net	Net
Actif immobilisé				
Concessions, brevets, droits similaires	853 839	128 017	725 822	456 318
Autres immobilisations corporelles	19 008	6 614	12 394	8 476
Autres titres immobilisés	204 211		204 211	64 078
Prêts				
Autres immobilisations financières	147 060		147 060	153 529
TOTAL (I)	1 224 118	134 631	1 089 486	682 401
Actif circulant				
Autres créances				
. Fournisseurs débiteurs	36 233		36 233	6 138
. Personnel	3 274		3 274	4 715
. Organismes sociaux	5 406		5 406	
. Etat, impôts sur les bénéfices	1 730 829		1 730 829	733 424
. Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	332 242		332 242	292 843
. Autres	104 823		104 823	40 087
Capital souscrit et appelé, non versé				
Valeurs mobilières de placement	8 017 324		8 017 324	15 001 314
Disponibilités	7 153 555		7 153 555	3 224 770
Instruments de trésorerie				
Charges constatées d'avance	376 366		376 366	389 776
TOTAL (II)	17 760 052		17 760 052	19 693 066
Charges à répartir sur plusieurs exercices (III)				
Primes de remboursement des obligations (IV)				
Ecarts de conversion actif (V)				
TOTAL ACTIF (0 à V)	18 984 170	134 631	18 849 539	20 375 467

Bilan (suite)

PASSIF	Exercice clos le 31/12/2018 (12 mois)	Exercice précédent 31/12/2017 (12 mois)
Capitaux Propres		
Capital social (dont versé : 779 786)	779 786	779 786
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	22 023 067	22 023 067
Report à nouveau	-4 632 232	-2 517 421
Résultat de l'exercice	-5 300 630	-2 114 811
TOTAL (I)	12 869 991	18 170 621
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées	540 000	540 000
TOTAL (II)	540 000	540 000
Provisions pour risques et charges		
Provisions pour risques		
Provisions pour charges		
TOTAL (III)		
Emprunts et dettes		
Emprunts obligataires convertibles		
Emprunts et dettes financières diverses		
. Divers	3 465 035	468 168
. Associés	41	41
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 684 554	686 859
Dettes fiscales et sociales		
. Personnel	46 612	211 488
. Organismes sociaux	243 307	282 395
Produits constatés d'avance		15 895
TOTAL (IV)	5 439 549	1 664 846
Ecart de conversion passif(V)		
TOTAL PASSIF (I à V)	18 849 539	20 375 467

Compte de résultat

	Exercice clos le 31/12/2018 (12 mois)		Exercice précédent 31/12/2017 (12 mois)	
	France	Exportations	Total	Total
Ventes de marchandises				
Production vendue biens				
Production vendue services				
Chiffres d'affaires Nets			0	0
Subventions d'exploitation			110 929	147 832
Reprises sur amort. et prov., transfert de charges			31 629	8 790
Autres produits			32 795	7 617
Total des produits d'exploitation (I)			175 353	164 239
Autres achats et charges externes			4 969 019	1 477 130
Impôts, taxes et versements assimilés			21 370	10 689
Salaires et traitements			1 559 762	1 005 033
Charges sociales			557 529	364 611
Dotations aux amortissements sur immobilisations			55 202	25 937
Dotations aux provisions sur immobilisations				
Dotations aux provisions sur actif circulant				
Dotations aux provisions pour risques et charges				
Autres charges			2 916	32
Total des charges d'exploitation (II)			7 165 799	2 883 431
RESULTAT EXPLOITATION (I-II)			-6 990 445	-2 719 192
Autres intérêts et produits assimilés			23 992	3 869
Reprises sur provisions et transferts de charges			1 153	
Total des produits financiers (V)			25 145	3 869
Dotations financières aux amortissements et provisions				1 153
Intérêts et charges assimilées			56 448	128 664
Total des charges financières (VI)			56 448	129 816
RESULTAT FINANCIER (V-VI)			-31 302	-125 947
RESULTAT COURANT AVANT IMPOT (I-II+III-IV+V-VI)			-7 021 747	-2 845 139

Compte de résultat (suite)

	Exercice clos le 31/12/2018 (12 mois)	Exercice précédent 31/12/2017 (12 mois)
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		
Produits exceptionnels sur opérations en capital		
Reprises sur provisions et transferts de charges		
Total des produits exceptionnels (VII)		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		
Charges exceptionnelles sur opérations en capital		
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions		
Total des charges exceptionnelles (VIII)		
RESULTAT EXCEPTIONNEL (VII-VIII)		
Participation des salariés (IX)		
Impôts sur les bénéfices (X)	-1 721 117	-730 328
Total des Produits (I+III+V+VII)	200 499	168 108
Total des charges (II+IV+VI+VII+IX+X)	5 501 129	2 282 920
RESULTAT NET	-5 300 630	-2 114 811
Dont Crédit-bail mobilier		
Dont Crédit-bail immobilier		

1.2 Etat des variations des capitaux propres sur les exercices 2017 et 2018.

En euros	Capital social	Prime d'émission	Prime conversion d'obligations	Réserves légales	Autres réserves	Report à nouveau	Résultat de l'exercice	Total
Capitaux propres au 31.12.2016	421 726	2 185 547				-930 625	-1 586 796	89 852
Augmentation de capital	358 060	19 837 520						20 195 580
Affectation de résultat						-1 586 796	1 586 796	
Autres variations								
Résultat net de l'exercice							-2 114 811	-2 114 811
Capitaux propres au 31.12.2017	779 786	22 023 067				-2 517 421	-2 114 811	18 170 621

En euros	Capital social	Prime d'émission	Prime conversion d'obligations	Réserves légales	Autres réserves	Report à nouveau	Résultat de l'exercice	Total
Capitaux propres au 31.12.2017	779 786	22 023 067				-2 517 421	-2 144 811	18 170 621
Augmentation de capital								
Affectation de résultat						-2 114 811	2 114 811	
Autres variations								
Résultat net de l'exercice							-5 300 630	-5 300 630
Capitaux propres au 31.12.2018	779 786	22 023 067				-4 632 232	-5 300 630	12 869 991

THERANEXUS

1.3 Tableaux des flux de trésorerie des exercices 2018 et 2017

En euros	déc-18	déc-17
Résultat net de l'exercice	- 5 300 630	- 2 114 811
Elimination des charges et des produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité		
Dotation aux amortissements	55 202	25 937
Dotation aux provisions	- 1 153	1 153
Plus-values de cession nettes d'impôt	-	-
Intérêt financiers nets payés	57 812	28 813
Marge brute d'auto-financement	- 5 188 768	- 2 058 908
Variation des intérêts courus sur obligations convertibles et emprunts	- 5 668	- 88 187
Variation du besoin en fond de roulement		
Variation des autres créances	- 1 122 191	- 445 383
Variation des dettes d'exploitation	777 836	700 680
Variation du besoin en fond de roulement	- 344 354	255 298
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE	- 5 538 790	- 1 891 797
Acquisition d'immobilisations		
Immobilisations incorporelles	319 920	140 497
Immobilisations corporelles	8 703	8 770
Immobilisation financières	132 512	201 108
Cessions d'immobilisations, nettes d'impôt		
Immobilisations incorporelles	-	-
Immobilisations corporelles	-	-
Immobilisation financières	-	-
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT	- 461 134	- 350 375
Augmentation de capital en numéraire	-	20 195 580
Souscription d'emprunts	3 150 000	-
<i>Dont obligations convertibles</i>		
<i> Dont BPI</i>	650 000	
<i> Dont emprunts bancaires</i>	2 500 000	
Intérêt financiers nets versés	- 57 812	- 28 813
Remboursement d'emprunt	- 147 500	- 1 198 474
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT	2 944 688	18 968 294
VARIATION DE TRESORERIE	- 3 055 239	16 726 121
Trésorerie d'ouverture	18 226 084	1 499 963
Trésorerie de clôture	15 170 844	18 226 084
Variation de trésorerie	- 3 055 239	16 726 121

THERANEXUS

THERANEXUS est une société anonyme spécialisée dans le secteur d'activité de la recherche-développement en biotechnologie.

2. Règles et méthodes comptables

(Code de commerce – Art. R 123-196 1° et 2° ; PCG Art.831-1/1)

2.1. Principes et conventions générales

Les comptes des exercices présentés ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables dans le respect des principes prévus par les articles 121-1 à 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 novembre 1983, ainsi que du règlement ANC 2016-07 relatif à la réécriture du Plan Comptable Général applicable à la clôture de l'exercice.

2.2. Permanence des méthodes

Les méthodes d'évaluation retenues sont identiques pour l'ensemble des exercices présentés.

2.3. Principe de continuité de l'exploitation

Le principe comptable de continuité de l'exploitation est défini selon l'article L123-20 du Code de commerce.

Le principe de continuité d'exploitation a été retenu compte tenu des éléments suivants :

- La situation déficitaire historique de la société s'explique par le caractère innovant de la société impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de plusieurs années.
- Néanmoins la Société dispose d'une trésorerie de 15 171 k€ au 31 décembre 2018 suite à l'introduction en bourse de la société sur Euronext Growth en octobre 2017. Par ailleurs, un remboursement du Crédit Impôt Recherche 2018 pour 1 706 k€ est également attendu sur le premier semestre 2019.

La société est donc en mesure d'assurer son exploitation jusqu'au 31 décembre 2019.

2.4. Jugements et estimations de la direction de la société

La préparation des états financiers nécessite de la part de la Direction l'exercice du jugement, l'utilisation d'estimations et d'hypothèses qui ont un impact sur les montants d'actifs et de passifs à la clôture, ainsi que sur les éléments de résultat de la période. Ces estimations tiennent compte de données économiques susceptibles de variations dans le temps et comportent des aléas.

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 notamment relatives à la crise économique et financière actuelle. 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 obtenus directement à partir d'autres sources. Les valeurs réelles peuvent être différentes des valeurs estimées.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de façon continue. Les principales estimations concernent :

- Le pourcentage d'avancement des projets, entrant dans le cadre du calcul des subventions.
- Le Crédit Impôt Recherche.

2.5. Monnaie de présentation des comptes

Les états financiers et l'annexe sont présentés en euro.

3. Principales méthodes comptables de la Société

3.1 Chiffre d'affaires

La société Theranexus, étant en phase de recherche, ne réalise pas encore de chiffre d'affaires.

3.2 Subvention d'exploitation

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention.

Les subventions d'exploitation sont enregistrées en produits d'exploitation en tenant compte du rythme des dépenses correspondantes et telles que définies dans les contrats, de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

3.3 Immobilisations incorporelles et corporelles

3.3.1 Les immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles correspondent principalement aux coûts engagés pour l'acquisition des brevets déposés par l'entreprise et à frais de licence avec le CEA - Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives, en fonction des dépenses encourues sur les projets.

En effet, un accord de licence exclusive de brevet et de communication de savoir-faire a été signé avec le CEA le 16 juin 2013. Cet accord permet à la société Theranexus d'exploiter les différents brevets mentionnés dans le contrat pour son activité. A ce titre, les frais de brevet associés à ce contrat sont comptabilisés en immobilisations.

Montant brevets THERANEXUS au bilan au 31/12/2018 : 158 425 €

Montant licences CEA au bilan au 31/12/2018 : 695 414 €

Les brevets et licences sont amortis de manière linéaire sur la durée de protection desdits brevets et licences, soit entre 15 et 20 ans actuellement.

Par ailleurs, il est rappelé que les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charge de la période au cours de laquelle ils sont engagés.

3.3.2 Les immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition et sont amorties suivant le mode linéaire, en fonction de la durée de vie prévue suivante :

Matériel de bureau et informatique	de 3 à 10 ans
Mobilier	de 5 à 10 ans

3.3.3 Dépréciation des actifs

Lorsqu'il existe un quelconque indice démontrant que la valeur des immobilisations corporelles, incorporelles ou financières est susceptible d'être remise en cause à la clôture, un test de dépréciation est effectué.

THERANEXUS

En 2017 un test de perte de valeur a été effectué par la Société pour les immobilisations financières et plus précisément les titres financiers, et une moins-value de 1 153 € a été constatée. Celle-ci a été ensuite reprise en 2018

La valeur nette comptable de l'actif immobilisé est alors comparée à sa valeur actuelle et une dépréciation est comptabilisée lorsque la valeur actuelle est inférieure à la valeur nette comptable.

La valeur actuelle est la valeur la plus élevée entre la valeur vénale et la valeur d'usage. Cette dernière est calculée par une approche multicritère, notamment en fonction des flux nets de trésorerie attendus de ces actifs.

3.4 Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées de dépôts et cautionnements et d'un contrat de liquidité signé au cours de l'exercice 2017 suite à l'introduction en bourse de la société.

3.5 Opérations en devises

Les transactions libellées en devises sont converties au taux de change en vigueur au moment de la transaction. Les écarts de conversion qui en résultent sont comptabilisés en écart de conversion actif et passif.

3.6 Provisions pour risques et charges

Des provisions sont constatées lorsque, à la date de clôture, il existe une obligation de la Société à l'égard d'un tiers résultant d'un événement passé dont le règlement devrait se traduire par une sortie de ressources.

Cette obligation peut être d'ordre légal, réglementaire ou contractuel. Elle peut également découler de pratiques de la Société ou d'engagements publics ayant créé une attente légitime de tiers concernés par le fait que la Société assumera certaines responsabilités.

L'estimation du montant figurant en provision correspond à la sortie de ressources qu'il est probable que la société doit supporter pour éteindre son obligation. Si aucune évaluation fiable ne peut être réalisée, aucune provision n'est comptabilisée.

Au titre des exercices 2018 et 2017, il n'a pas été constaté de provision pour risques et charges.

La provision pour indemnité de départ à la retraite n'est pas provisionnée dans les comptes clos au 31/12/2018 et 31/12/2017 tel que permis par la législation française.

3.7 Engagement de retraite

L'évaluation des engagements de retraite est effectuée, par la méthode actuarielle préférentielle, telle que recommandée par l'ANC n°2013-02.

Les engagements de retraite ne sont pas comptabilisés dans les comptes de la Société, mais sont mentionnés dans les engagements hors bilan de l'annexe aux comptes annuels. Le montant correspond à la valeur actualisée des engagements, diminuée de la juste valeur des actifs du régime.

Les critères qui ont été retenus par la société sont les suivants :

Paramètres économiques :

- Revalorisation annuelle des salaires de 2 % (tendance à long terme)
- Taux d'actualisation retenu de 1.37 % au 31 décembre 2018
- Taux de turn-over : faible
- Table de mortalité : INSEE 2018

THERANEXUS

Paramètres sociaux :

- Départ volontaire à 60-67 ans,
- Taux de charges sociales à long terme moyen de 45 %.

3.8 Résultat exceptionnel

Les produits et les charges qui, par leur nature, leur occurrence, ou leur caractère significatif, ne relèvent pas des activités courantes de la société, sont comptabilisés en résultat exceptionnel.

3.9 Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires et de préférence en circulation au cours de l'exercice. Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA ou BSPCE) sont considérés comme antidilutifs car ils induisent une augmentation du résultat par action. Ainsi, le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

3.10 CIR (Crédit d'Impôt Recherche)

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient des dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Economique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création. La Société demandera le remboursement du crédit d'impôt recherche 2018, au titre du régime des PME communautaire conformément aux textes en vigueur.

3.11 Valeurs Mobilières de Placement

Les valeurs mobilières de placement détenues par la société sont rapidement convertibles en liquidités.

Les équivalents de trésorerie sont détenus dans le but de faire face aux engagements de trésorerie à court terme plutôt que dans un objectif de placement ou pour d'autres finalités. Ils sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur. La trésorerie et équivalents de trésorerie sont constitués par des liquidités immédiatement disponibles, des placements à terme immédiatement mobilisables et des titres de placement à court terme.

Les titres de placement à court terme sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées en résultat financier.

4. Evénements significatifs

4.1 Faits spécifiques

- Sur la période 2018-2019, Theranexus a intensifié ses investissements de recherche et développement avec notamment le lancement d'une étude clinique de phase II du candidat-médicament THN102 dans la maladie de Parkinson et d'une étude de Phase Ib (sécurité et efficacité chez le volontaire sain) du candidat-médicament THN201 dans la démence, ainsi que d'une étude de phase Ia (sécurité chez le volontaire sain) du candidat-médicament THN101 (ciblant les douleurs neuropathiques).
- En parallèle la Société a poursuivi ses développements pré-cliniques (notamment l'identification de nouvelles combinaisons)

THERANEXUS

4.2 Evènement post-clôture

- Annonce en Janvier 2019 de la plateforme de recherche et développement Neurolad, qui sera développée conjointement avec le CEA et le Collège de France, et financée par la BPI à hauteur de 6,2 millions d'euros
- Annonce en Février 2019 des résultats de l'étude clinique de phase II du THN102 dans la Narcolepsie. Cette étude n'a pas permis de démontrer la supériorité du THN102 par rapport au traitement de référence (le modafinil) chez des patients narcoleptiques

5. Notes sur les comptes annuels au 31 décembre 2018 et au 31 décembre 2017

5.1 Subvention d'Exploitation

Les subventions d'exploitation s'élèvent à 110 929 € au 31 décembre 2018, contre 147 832 € au 31 décembre 2017. Elles découlent, pour ces 2 exercices, des aides accordées par les organismes publics pour les projets de recherche que mène THERANEXUS et tels que l'ANR (Agence Nationale de la Recherche), la DGA ou BPI France. Généralement, ces projets sont menés sur plusieurs exercices.

5.2 Autres produits d'exploitation

En euros	2018	2017
Transfert de charge d'exploitation	31 629	8 790
Autres produits	32 795	7 617
Autres produits d'exploitation	64 424	16 407

5.3 Autres achats et charges externes

En euros	2018	2017
Achat d'études et prestations de recherche	4 267 918	1 232 971
Honoraires	226 609	111 720
Frais de voyage et déplacement, réception	110 849	51 911
Publicités	124 862	14 873
Divers	238 781	65 655
Autres achats et charges externes	4 969 019	1 477 130

Les autres charges externes sont essentiellement constituées des frais de recherche et développement engagés par la Société. Le maintien des autres charges externes entre 2018 et 2017 est dû à la poursuite des travaux de recherche de la Société sur ces différents candidats-médicaments.

5.4 Charges de personnel

Les charges de personnel se décomposent comme suit :

En euros	2018	2017
Salaire et traitement	1 559 762	1 005 033
Charges sociales	557 529	364 611
Charges de personnel	2 117 291	1 369 644

THERANEXUS

L'évolution des charges de personnel entre le 31 décembre 2017 et le 31 décembre 2018 s'explique par le recrutement de nouveaux collaborateurs au sein de la direction scientifique et au sein de la direction clinique. La Société bénéficie du statut de Jeune Entreprise Innovante depuis le mois d'avril 2013. Ce statut permet à la société de bénéficier de charges sociales allégées pour le personnel de recherche et développement, qui est majoritaire dans les effectifs. En conséquence, le taux de charges sociales moyen s'élève à 36% en 2018 et en 2017.

Le montant du Crédit Impôt Compétitivité Emploi (CICE) est comptabilisé en moins des charges de personnel, conformément au choix laissé par le PCG. Il s'élève à 9 712 € sur l'exercice 2018 et à 3 096 € au titre de l'exercice 2017. L'actif correspondant est présenté au bilan dans les autres créances.

L'évolution des effectifs est la suivante :

En unités	2018	2017
Cadres	14	10
Effectifs	14	10

5.5 Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions enregistrées en résultat d'exploitation

En euros	2018	2017
Dotations aux amortissements	55 202	25 937
Dotations aux provisions	0	0
Total	55 202	25 937

Les dotations aux amortissements sont ventilées comme suit :

En euros	2018	2017
Immobilisations incorporelles	50 417	24 599
Immobilisations corporelles	4 785	1 338
Dotations aux amortissements	55 202	25 937

Les dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles sont essentiellement relatives aux brevets et licences.

THERANEXUS**5.6 Résultat Financier**

En euros	2018	2017
Revenus de placements financiers	23 992	3 869
Reprise sur provisions et transferts de charges	1 153	
Total Produits financiers	25 145	3 869
Intérêts sur obligations convertibles		95 382
Intérêts sur autres emprunts	56 448	28 679
Intérêts comptes courants		4 603
Dotations aux dépréciations financières		1 153
Total Charges financières	56 448	129 816
Résultat Financier	-31 302	-125 947

5.7 Résultat Exceptionnel

En 2017 et en 2018, la société n'a pas encouru de produits et de charges exceptionnels.

5.8 Crédit d'impôt recherche

Le crédit d'impôt recherche de l'exercice 2018 s'élève à 1 706 555 € au titre de l'exercice 2018 contre 719 996 € en 2017.

5.9 Impôt sur le résultat- accroissement et allègement de la dette future d'impôt

Nature des différences temporaires :

- Accroissement : Néant
- Allègement : Néant
- Allègement correspondant à la dette future d'impôt : 0 €

Au 31 décembre 2018, la société ayant un résultat fiscal déficitaire, elle n'est pas redevable de l'impôt sur les sociétés.

Le montant des déficits fiscaux reportables est de 15 718 402 € au 31 décembre 2018 et de 8 687 943 € au 31 décembre 2017.

THERANEXUS

5.10 Etat des immobilisations

- Au 31/12/2017

Immobilisations	Valeur des immobilisations au 1.1.2017	Augmentation	Diminution/Cession	Valeur des immobilisations au 31.12.2017
Brevets	47 386	18 826		66 212
Licences	346 036	121 670		467 706
TOTAL1	393 422	140 496		533 919
Matériel de bureau, informatique, mobilier	1 535	8 770		10 305
TOTAL 2	1 535	8 770		10 305
Autres titres immobilisés		65 231		65 231
Prêts et autres immobilisations financières	17 651	135 878		153 529
TOTAL 3	17 651	201 109		218 760
TOTAL GENERAL	412 608	350 376		762 983

- Au 31/12/2018

Immobilisations	Valeur des immobilisations au 1.1.2018	Augmentation	Diminution/Cession	Valeur des immobilisations au 31.12.2018
Brevets	66 212	92 213		158 425
Licences	467 706	227 708		695 414
TOTAL1	533 919	319 921		853 839
Matériel de bureau, informatique, mobilier	10 305	8 703		19 008
TOTAL 2	10 305	8 703		19 008
Autres titres immobilisés	65 231	138 980		204 211
Prêts et autres immobilisations financières	153 529	32 500	38 969	147 060
TOTAL 3	218 760	171 480	38 969	351 271
TOTAL GENERAL	762 983	500 104	38 969	1 224 118

5.11 Etat des amortissements

- Au 31/12/2017

	Situations et mouvements de l'exercice			
	Début exercice	Dotations exercice	Eléments sortis reprises	Fin exercice
Autres immobilisations incorporelles	53 001	24 599		77 600
TOTAL 1	53 001	24 599		77 600
Matériel de bureau, informatique, mobilier	490	1 339		1 829
TOTAL 2	490	1 339		1 829
TOTAL GENERAL	53 492	25 938		79 429

- Au 31/12/2018

	Situations et mouvements de l'exercice			
	Début exercice	Dotations exercice	Eléments sortis reprises	Fin exercice
Autres immobilisations incorporelles	77 600	50 417		128 017
TOTAL 1	77 600	50 417		128 017
Matériel de bureau, informatique, mobilier	1 829	4 785		6 614
TOTAL 2	1 829	4 785		6 614
TOTAL GENERAL	79 429	55 202		134 631

5.12 Etat des provisions

- Au 31/12/2017

	Situations et mouvements de l'exercice			
	Début exercice	Dotations exercice	Eléments sortis reprises	Fin exercice
Autres immobilisation financière	0	1 153		1 153
TOTAL GENERAL	0	1 153		1 153

THERANEXUS

- Au 31/12/2018

	Situations et mouvements de l'exercice			
	Début exercice	Dotations exercice	Eléments sortis reprises	Fin exercice
Autres immobilisation financière	1 153		1 153	
TOTAL GENERAL	1 153		1 153	

5.13 Etat des échéances des créances et des dettes

- Au 31/12/2017

ETAT DES CREANCES	Montant brut	Un an au plus	Plus d'un an
Prêts			
Autres immobilisations financières	153 529		153 529
Personnel et comptes rattachés	4 715	4 715	
Etat et autres collectivités publiques :			
- Impôts sur les bénéfices	733 424	733 424	
- T.V.A	292 843	292 843	
- Autres impôts, taxes, versements et assimilés	40 087	40 087	
- Divers			
Groupe et associés			
Débiteurs divers	6 138	6 138	
Charges constatées d'avance	389 776	389 776	
TOTAL GENERAL	1 620 511	1 466 982	153 529

ETAT DES DETTES	Montant brut	A un an au plus	Plus 1 an 5 ans au plus	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes financières divers (1)	468 168	65 000	403 168	
Fournisseurs et comptes rattachés	686 859	686 859		
Personnel et comptes rattachés	211 488	211 488		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	282 395	282 395		
Groupe et associés	41	41		
Produits constatés d'avance	15 895	15 895		
TOTAL GENERAL	1 664 846	1 261 678	403 168	0
Emprunts souscrits en cours d'exercice				
Emprunts remboursés en cours d'exercice	1 198 474			
Emprunts et dettes contractés auprès des associés				

(1) Dont Emprunt auprès d'OSEO pour 112.5 k€ et un Emprunt BPI pour 350 k€, ainsi que les intérêts courus sur emprunts pour 5,6 k€ (cf. détail emprunts section 5.20)

THERANEXUS

• Au 31/12/2018

ETAT DES CREANCES	Montant brut	Un an au plus	Plus d'un an
Prêts			
Autres immobilisations financières	147 060		147 060
Personnel et comptes rattachés			
Etat et autres collectivités publiques :			
- Impôts sur les bénéfiques	1 730 829	1 730 829	
- T.V. A	332 242	332 242	
- Autres impôts, taxes, versements et assimilés	104 823	104 823	
- Divers			
Groupe et associés			
Débiteurs divers	44 913	44 913	
Charges constatées d'avance	376 367	376 367	
TOTAL GENERAL	2 736 234	2 589 174	147 060

ETAT DES DETTES	Montant brut	A un an au plus	Plus 1 an 5 ans au plus	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes financières divers (2)	3 465 035	687 107	2 517 928	260 000
Fournisseurs et comptes rattachés	1 684 554	1 684 554		
Personnel et comptes rattachés	46 612	46 612		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	242 581	242 581		
Groupe et associés	41	41		
Etat et autres collectivités publiques : TVA	726	726		
Produits constatés d'avance				
TOTAL GENERAL	5 439 549	2 661 621	2 517 928	260 000
Emprunts souscrits en cours d'exercice	3 150 000			
Emprunts remboursés en cours d'exercice	147 500			
Emprunts et dettes contractés auprès des associés	0			

(2) Dont Emprunts auprès de la BNP 850k€, la Société Générale 825k€, la Caisse d'Epargne 825k€, la BPI 965 k€.

THERANEXUS**5.14 Produits et avoirs à recevoir**

Montant des produits et avoirs à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	2018	2017
IMMOBILISATIONS FINANCIERES		
Créances rattachées à des participations		
Autres immobilisations financières		
CREANCES		
Créances clients et comptes rattachés		
Autres créances		
VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT	227	2 235
DISPONIBILITES		
TOTAL	227	2 235

5.15 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les comptes de trésorerie et d'équivalents de trésorerie sont composés de la manière suivante :

En euros	2018	2017
Valeurs mobilières de placement	8 017 324	15 001 314
Disponibilités	7 153 555	3 224 770
Trésorerie et équivalent de trésorerie bruts	15 170 879	18 226 084
Dépréciation	0	0
Trésorerie et équivalent de trésorerie nets	15 170 879	18 226 084

Les valeurs mobilières de placement de la société présentent un caractère liquide et ont donc été intégrées au poste de trésorerie.

Aucune dépréciation n'a été enregistrée sur la période.

5.16 Charges constatées d'avance

	2018	2017
Prestations de services R&D	314 845	339 080
Charges liées au personnel	23 287	27 340
Assurances	20 499	9 859
Divers	17 735	13 497
TOTAL	376 366	389 776

Les charges constatées d'avance sur les études cliniques résultent de la facturation déjà reçue par la Société sur des études non encore réalisées. Elles sont constituées des prestations de service de recherche et développement, des charges liées au personnel, des assurances et de charges diverses. Les charges constatées d'avance sont de 376 366 € au 31 décembre 2018 et de 389 766 € au 31 décembre 2017.

5.17 Produits constatés d'avance

	2018	2017
Subventions	0	15 896
TOTAL	0	15 896

A fin 2018, il n'y a pas de produit constaté d'avance. A fin 2017, les produits constatés d'avance s'élevaient à 15 896 € et sont liés à une subvention pour laquelle la totalité des coûts n'a pas encore été engagée.

5.18 Composition du capital social

5.18.1 Capital social actuel

Au 31 décembre 2018, le capital social de la Société est fixé à 779 785.75 €.

Il est divisé en 3 119 143 actions ordinaires de 0.25 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées.

5.18.2 Capital social potentiel

Au 31 décembre 2018, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice de bons de souscription et conversion d'obligations convertibles est de 410 308 actions correspondant à :

1- BSA

L'assemblée générale des associés du 29 octobre 2014 a, aux termes de ses onzièmes et douzième résolution, a délégué au directoire sa compétence à l'effet d'émettre, en une ou plusieurs fois, et d'attribuer un nombre maximum de 2.691 BSA et/ou BSPCE, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire de la Société d'une valeur nominale de 0.25€, représentant une augmentation de capital d'un montant nominal maximum de 2.691 euros,

Par décision en date du 24 mars 2016, le directoire a procédé à l'attribution d'un nombre global de 2.691 BSA qui ont été intégralement souscrits.

Les principales caractéristiques des BSA sont les suivantes :

- Prix de souscription des BSA : 1,24 €
- Prix d'exercice : 3.095 €
- Parité d'exercice : l'exercice d'un bon permet de souscrire 4 actions ordinaires nouvelles
- Période d'exercice : avant 23 mars 2026 sous certaines conditions.

Au 31 décembre 2018, aucun des 2 691 BSA émis n'a été exercé par les bénéficiaires.

2- BCE

Les BCE devront être exercés au plus tard dans les dix (10) ans de leur émission.

a. BSCPE 2016-1

L'assemblée générale des associés du 29 octobre 2014 a délégué au directoire sa compétence à l'effet d'émettre, en une ou plusieurs fois, et d'attribuer un nombre maximum de 26 918 BSA et/ou BSPCE, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire de la Société d'une valeur nominale de 1€, représentant une augmentation de capital d'un montant nominal maximum de 26.918 euros.

THERANEXUS

Par décision en date du 24 mars 2016, le directoire a procédé à l'attribution d'un nombre global de 4 488 BSCPE 2016-1 qui ont été intégralement souscrits. Les termes de ces bons ont ensuite été amendés du fait de la décision de l'Assemblée Générale du 26 septembre 2017 de diviser par 4 le montant nominal par action.

Les principales caractéristiques des BSCPE 2016-1 sont les suivantes :

- Prix d'exercice : 3,095 €
- Parité d'exercice : l'exercice d'un bon permet de souscrire 4 actions ordinaires nouvelles
- Période d'exercice : avant fin 2020 sous certaines conditions.

Au 31 décembre 2018, aucun des 4 488 BSCPE 2016-1 émis n'a été exercé par les bénéficiaires.

b. BSCPE 2016-2

L'assemblée générale des associés du 29 octobre 2014 a, aux termes de ses onzième et douzième résolutions, a délégué au directoire sa compétence à l'effet d'émettre, en une ou plusieurs fois, et d'attribuer un nombre maximum de 26.918 BSA et/ou BSPCE, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire de la Société d'une valeur nominale de 1€, représentant une augmentation de capital d'un montant nominal maximum de 26.918 euros.

Par décision en date du 24 mars 2016, le directoire a procédé à l'attribution d'un nombre global de 1 794 BSCPE 2016-2 qui ont été intégralement souscrits. Les termes de ces bons ont ensuite été amendés du fait de la décision de l'Assemblée Générale du 26 septembre 2017 de diviser par 4 le montant nominal par action.

Les principales caractéristiques des BSCPE 2016-2 sont les suivantes :

- Prix d'exercice : 3,095 €
- Parité d'exercice : l'exercice d'un bon permet de souscrire 4 actions ordinaires nouvelles
- Période d'exercice :
 - o 996 BSPCE 2016-2 pourront être exercés à compter du 1^{er} janvier 2017,
 - o 998 BSPCE 2016-2 pourront être exercés à compter du 1^{er} janvier 2018,

Au 31 décembre 2018, aucun des 1 794 BSCPE 2016-2 émis n'a été exercé par les bénéficiaires.

c. BSCPE 2016-3

L'assemblée générale des associés du 29 octobre 2014 a délégué au directoire sa compétence à l'effet d'émettre, en une ou plusieurs fois, et d'attribuer un nombre maximum de 26.918 BSA et/ou BSPCE, donnant chacun droit à la souscription d'une action ordinaire de la Société d'une valeur nominale de 0.25€, représentant une augmentation de capital d'un montant nominal maximum de 26.918 euros.

Par décision en date du 24 mars 2016, le directoire a procédé à l'attribution d'un nombre global de 4 486 BSCPE 2016-3 qui ont été intégralement souscrits. Les termes de ces bons ont ensuite été amendés du fait de la décision de l'Assemblée Générale du 26 septembre 2017 de diviser par 4 le montant nominal par action.

Les principales caractéristiques des BSCPE 2016-3 sont les suivantes :

- Prix d'exercice : 3,095 €
- Parité d'exercice : l'exercice d'un bon permet de souscrire 4 actions ordinaires nouvelles
- Période d'exercice en fonction d'objectifs opérationnels définis :
 - o 747 BSPCE 2016-3 pourront être exercés à compter du 1^{er} janvier 2018 ;
 - o 748 BSPCE 2016-3 pourront être exercés à compter du 1^{er} janvier 2019 ;
 - o 748 BSPCE 2016-3 pourront être exercés à compter du 1^{er} janvier 2020.

Au 31 décembre 2018, aucun des 4 486 BSCPE 2016-3 émis n'a été exercé par le bénéficiaire.

THERANEXUS

d. BSCPE 2016-4

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 27 avril 2016 (cinquième et sixième résolution) a décidé l'émission de 13.460 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises, intitulés "BSCPE 2016-4". Les termes de ces bons ont ensuite été amendés du fait de la décision de l'Assemblée Générale du 26 septembre 2017 de diviser par 4 le montant nominal par action.

Les principales caractéristiques des BSCPE 2016-4 sont les suivantes :

- Prix d'exercice : 3,095 €
- Parité d'exercice : l'exercice d'un bon permet de souscrire 4 actions ordinaires nouvelles
- Période d'exercice :
 - o les 11.218 BSCPE 2016-4 restants ne pourront être exercés par chacun de leur bénéficiaire qu'en fonction de l'atteinte d'objectifs opérationnels prédéfinis.

Le conseil d'administration du 31 octobre 2017 a constaté la caducité de 2.242 BSCPE 2016-4.

Au 31 décembre 2018, 11 218 BSCPE 2016-4 émis n'ont été exercé par les bénéficiaires.

e. BSCPE 2017-1

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 26 septembre 2017 a décidé l'émission de 300.000 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises, intitulés "BSCPE 2017-1".

Les principales caractéristiques des BSCPE 2017-1 sont les suivantes :

- Prix d'exercice : 15,50 €
- Parité d'exercice : l'exercice d'un bon permet de souscrire 1 action ordinaire nouvelle
- Période d'exercice : avant octobre 2027 sous certaines conditions.

Au 31 décembre 2018, 300 000 BSCPE 2017-1 émis n'ont été exercé par les bénéficiaires.

f. BSCPE 2018-1

Le 12 septembre 2018, le Directeur Général, faisant usage d'une délégation consentie par le conseil d'administration le 6 avril 2018, a décidé de l'émission de 9.600 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises, intitulés "BSCPE 2018-1".

Les principales caractéristiques des BSCPE 2018-1 sont les suivantes :

- Prix d'exercice : 15,50 €
- Parité d'exercice : l'exercice d'un bon permet de souscrire 1 action ordinaire nouvelle
- Période d'exercice : avant septembre 2028 sous certaines conditions.

Au 31 décembre 2018, 9 600 BSCPE 2018-1 émis n'ont été exercé par les bénéficiaires.

g. BSCPE 2018-2

Le 17 octobre 2018, le Directeur Général, faisant usage d'une délégation consentie par le conseil d'administration le 10 octobre 2018, a décidé de l'émission de 2.000 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises, intitulés "BSCPE 2018-2".

Les principales caractéristiques des BSCPE 2018-2 sont les suivantes :

- Prix d'exercice : 15,50 €
- Parité d'exercice : l'exercice d'un bon permet de souscrire 1 action ordinaire nouvelle
- Période d'exercice : avant octobre 2028 sous certaines conditions.

Au 31 décembre 2018, 2 000 BSCPE 2018-2 émis n'ont été exercé par les bénéficiaires.

THERANEXUS

3- BSOC

Le directoire dans sa séance du 19 avril 2016 a pris acte que la totalité des porteurs des 94.384 BSOC ont exercé leurs bons et souscrit 94.384 obligations convertibles en actions au prix de 12,38 euros, représentant un emprunt total de 1.168.473,92 euros. Après leur exercice en 2017, il n'y a plus de BSOC. En 2017, les obligations convertibles ont été converties en actions ordinaires simultanément à l'opération d'introduction en bourse.

5.19 Avances remboursables

En euros	2017	Augmentation	Remboursement	2018
BPI France	540 000	0	0	540 000
Total avances remboursables	540 000	0	0	540 000

Les avances remboursables sont comptabilisées en Autres Fonds Propres. Elles doivent être remboursées en cas de réussite commerciale des projets qu'elles financent. En cas d'échec des projets financés, elles sont alors comptabilisées au compte de résultat.

Les caractéristiques de l'avance remboursable sont les suivantes :

Avance remboursable contractée auprès de BPI France

- Montant accordé : 900 000 €
- Avance versée au 31/12/2016 : 540 000 €
- Remboursement forfaitaire minimum : 360 000 €

5.20 Emprunts et dettes financières

• Au 31/12/2018

Emprunt auprès de la Société Générale :

- Montant : 825 000€
- Versement des fonds en juillet 2018
- Durée : 4 ans et 5 mois
- Taux : 2,5%
- Capital remboursé à partir du 28 janvier 2019 pour 17 187.50 € par mois pendant 48 mois.

A la clôture de l'exercice au 31 décembre 2018, le montant de cet emprunt figure pour 825k €.

Emprunt auprès de la Caisse d'Epargne :

- Montant : 825 000€
- Versement des fonds en juillet 2018
- Durée : 4 ans et 5 mois
- Taux : 2.5%
- Capital remboursé à partir du 28 janvier 2019 pour 17 187.50 € par mois pendant 48 mois.

A la clôture de l'exercice au 31 décembre 2018, le montant de cet emprunt figure pour 825k €.

THERANEXUS

Emprunt auprès de la BNP :

- Montant : 850 000€
- Versement des fonds en juillet 2018
- Durée : 4 ans et 5 mois
- Taux : 2.5%
- Capital remboursé à partir du 26 janvier 2019 pour 18 626,93 € par mois pendant 48 mois.

A la clôture de l'exercice au 31 décembre 2018, le montant de cet emprunt figure pour 850k €.

Emprunt auprès de BPI France :

- Montant : 650 000 €
- Versement des fonds en octobre 2018
- Durée : 8 ans
- Taux annuel : 4.06 %
- Capital remboursé à partir du 31 mars 2022 pour 32,5 k€ par trimestre.

A la clôture de l'exercice au 31 décembre 2018, le montant de cet emprunt figure pour 650k€.

Emprunt auprès de BPI France :

- Montant : 350 000 €
- Versement des fonds en juin 2015
- Durée : 8 ans
- Taux annuel : 5.88 %
- Capital remboursé à partir du 30 septembre 2018 pour 17,5 k€ par trimestre.

A la clôture de l'exercice au 31 décembre 2018, le montant de cet emprunt figure pour 315 k€.

5.21 Fournisseurs et comptes rattachés

• Au 31/12/2017

En euros	2017	< à 1 an	De 1 à 5 ans	> A 5 ans
Dettes fournisseurs	206 739	206 739		
Factures non parvenues	480 120	480 120		
Fournisseurs et comptes rattachés	686 859	686 859		

• Au 31/12/2018

En euros	2018	< à 1 an	De 1 à 5 ans	> A 5 ans
Dettes fournisseurs	923 308	923 308		
Factures non parvenues	761 245	761 245		
Fournisseurs et comptes rattachés	1 684 553	1 684 553		

5.22 Charges à payer et avoirs à établir

Montant des charges à payer et avoirs à établir inclus dans les postes suivants du bilan	2018	2017
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		
Emprunts et dettes financières divers		5 668
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	761 245	480 120
Dettes fiscales et sociales	67 513	281 547
TOTAL	828 758	767 335

5.23 Engagements hors bilan

Les principaux engagements hors bilan donnés ou à recevoir sont les suivants :

1- Engagement de retraite :

La provision pour départ de retraite n'est pas comptabilisée dans le bilan.

Le montant de l'engagement hors bilan s'élève à :

- 38 127€ charges sociales comprises au 31/12/2017
- 42 075€ charges sociales comprises au 31/12/2018

2- Engagement de licence avec le CEA :

La Société a signé en juin 2013 un accord de licence exclusive mondiale de brevets et de communication de savoir-faire avec le CEA et BMS. Plusieurs avenants sont venus compléter cet accord initial.

Dans le cadre de cet accord, il a notamment été convenu que la Société :

- Rembourse au CEA les frais de propriété industrielle, engagés par le CEA antérieurement à la date de signature de la licence, relatifs aux brevets des familles I, II et III. Ces charges ont déjà été comptabilisées dans les comptes de la société ;
- Prendre en charge les frais de propriété industrielle postérieurs à la date de signature de la licence, relatifs aux brevets des familles I, II et III ;

La structure contractuelle de la contrepartie financière dépend de la catégorie du produit et de la stratégie de développement adoptée par la Société :

- S'agissant d'exploitation directe : la Société s'engage à rétrocéder au CEA une redevance annuelle basée sur le chiffre d'affaire lié aux ventes nettes de produits ; Compte tenu des programmes de développement en cours et de la stratégie adoptée par la Société, il est précisé que pour les trois candidats-médicaments présentés ci-dessus, la Société rétrocèdera au maximum au CEA une redevance à un chiffre basé sur les sommes perçues du sous licencié.
- S'agissant d'exploitation indirecte : la Société s'engage à rétrocéder au CEA une partie des sommes perçues dans le cadre de toute sous-licence contractée avec un tiers ; Le pourcentage de rétrocession au CEA variant en fonction de l'étape de développement du produit à laquelle la sous-licence est concédée (plus le développement est avancé plus la redevance est faible).

3- Loyers :

La charge locative annuelle s'élevant à environ 2 500 k€, les engagements donnés au titre des loyers sont considérés comme non significatifs.

4- Avance remboursable :

Une fois le projet réalisé, la société sera en mesure d'obtenir 360 000 € supplémentaire.

THERANEXUS

5- Nantissement du fonds de commerce :

Le fonds de commerce a été donné en nantissement le 26 juillet 2018 afin de garantir le paiement et le remboursement des sommes prévues par la convention de prêt conclue avec BNP Paribas, la Caisse d'Epargne et de prévoyance de Rhône-Alpes et la Société Générale du 26 juillet 2018.

5.24 Opérations financières de l'exercice

La Société a contracté une couverture de taux afin de couvrir partiellement le risque taux sur ses emprunt bancaires d'un total de 2,5M€ (cf. note 5.20) contractés en juillet 2018. Le contrat de swap engage la société à payer un taux fixe à chaque échéance prévue au contrat (du 26/10/2018 au 26/10/2021), pour des montants correspondant à 60% de l'encours des emprunts (soit 1,5 M€ à l'origine, avec une réduction de ce montant au fil du temps en fonction de l'amortissement des emprunts). Ce contrat n'a pas eu d'impact significatif sur la période.

5.24 Rémunération des mandataires sociaux

La rémunération brute des mandataires sociaux au titre de l'exercice clos au 31/12/2017 est de 310 618 €.
La rémunération brute des mandataires sociaux au titre de l'exercice clos au 31/12/2018 est de 644 053 €.

5.25 Entreprises liées

Il n'existe pas de transactions avec des entreprises liées.

5.26 Honoraires des Commissaires aux Comptes

	2018	2017
- Honoraires facturés au titre du contrôle légal des comptes	46 294	4 980
- Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes	36 730	90 563
TOTAL	83 024	94 713

20.1.2 INFORMATIONS FINANCIERES PROFORMA

Non applicable.

20.1.3 RAPPORT D'AUDIT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2018 ET 31 DECEMBRE 2017

Theranexus

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

GMBA ESSONNE
6, boulevard Dubreuil
91 400 Orsay

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Paris

ERNST & YOUNG et Autres
Tour First
TSA 14444

92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Theranexus

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société Theranexus,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos statuts et par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Theranexus relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, 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.

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 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations

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 appréciations suivantes qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importantes pour l'audit des comptes annuels de l'exercice.

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.

Les modalités selon lesquelles votre société bénéficie du crédit d'impôt recherche sont précisées dans la note 3.10 « CIR (Crédit d'Impôt Recherche) » et le montant du produit de l'exercice au titre de ce crédit d'impôt est mentionné dans la note 5.8 « Crédit d'Impôt Recherche » de l'annexe des comptes annuels. Dans le cadre de nos travaux, nous avons revu la méthodologie utilisée par votre société pour évaluer le montant de ce produit et réalisé des tests sur les dépenses de recherche retenues dans le calcul. Sur cette base, nous avons conclu au caractère raisonnable du produit comptabilisé.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

■ Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires

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 sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-4 du Code de commerce.

■ Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par l'article L. 225-37-4 du Code de commerce.

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.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

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.

Orsay et Paris-La Défense, le 16 avril 2019

Les Commissaires aux Comptes

GMBA ESSONNE

ERNST & YOUNG et Autres

Raymond Dorge

Cedric Garcia

20.1.4 Autres informations vérifiées par les contrôleurs légaux

Néant.

POLITIQUE DE DISTRIBUTION DE DIVIDENDES

20.1.5 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.1.6 Politique de distribution de dividendes

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme compte tenu du stade de développement de la Société.

PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

A la date d'enregistrement du Document de Référence, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière, l'activité ou les résultats de la Société.

CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE

Néant

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Le descriptif ci-joint tient compte de certaines modifications statutaires décidées par l'assemblée générale à caractère mixte du 26 septembre 2017, pour certaines sous condition suspensive de la première cotation des actions de la Société sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris.

INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES

21.1.1 Montant du capital social

A la date du présent document de référence, à la suite de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 4 (et de la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par 4) décidée par l'assemblée générale à caractère mixte des actionnaires en date du 26 septembre 2017, le capital social de la Société s'élève à 779.786 euros divisé en 3.119.143 actions ordinaires de 0,25 euro de valeur nominale chacune, entièrement libérées.

21.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions.

L'assemblée générale à caractère mixte des actionnaires de la Société du 26 septembre 2017 a autorisé le conseil d'administration à mettre en œuvre, pour une durée de dix-huit (18) mois à compter de l'assemblée, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 225-209 et suivants du code de commerce et des pratiques de marché admises par l'Autorité des marchés financiers sous la condition suspensive de la première cotation des actions de la Société sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris.

Les principaux termes de cette autorisation sont les suivants :

- Nombre maximum d'actions pouvant être achetées : 10% du nombre total d'actions composant le capital social à quelque moment que ce soit, étant précisé que (i) lorsque les actions seront acquises dans le but de favoriser la liquidité des actions de la Société dans les conditions définies par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite correspondra au nombre d'actions achetées déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation et (ii) lorsqu'elles le seront en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport, le nombre d'actions acquises ne pourra excéder 5% du nombre total d'actions ;

- Objectifs des rachats d'actions :
 - o assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure avec un prestataire de services d'investissement, conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
 - o honorer des obligations liées à des programmes d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées ;
 - o remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
 - o acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe, dans le respect des pratiques de marché admises par l'autorité des marchés financiers ;
 - o annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées dans le cadre d'une réduction du capital social; ou
 - o plus, généralement, d'opérer dans tout but qui viendrait à être autorisé par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué ;

- Prix d'achat maximum (hors frais et commission) : 400 % du prix par action retenu dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris (tel que ce prix sera mentionné dans le communiqué de la Société relatif aux caractéristiques définitives de l'offre au public d'actions de la Société et de leur admission aux négociations sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris).

- Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions : 2.000.000 euros

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

Il est rappelé que depuis l'admission aux négociations des titres de la Société sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris, et hors hypothèse de changement de la réglementation applicable, cette dernière est tenue aux obligations de communication suivantes en matière de rachat d'actions :

Préalablement à la mise en œuvre du programme de rachat autorisé par l'assemblée générale du 26 septembre 2017

- Publication d'un descriptif du programme de rachat d'actions (diffusion effective et intégrale par voie électronique par un diffuseur professionnel et mise en ligne sur le site Internet de la Société).

Pendant la réalisation du programme de rachat

- Publication au plus tard le septième jour de négociation suivant la date d'exécution de l'opération par la mise en ligne sur le site Internet de la Société (hors transactions réalisées par un prestataire de services d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité).
- Déclarations mensuelles de la Société à l'AMF.

Chaque année

- Présentation du bilan de la mise en œuvre du programme de rachat et de l'utilisation des actions acquises dans le rapport du conseil d'administration à l'assemblée générale.

A la date d'enregistrement du Document de Référence, la Société détient 13.040 de ses actions (soit une valeur nominale de 3.260 € et une valeur comptable de 80.587 €) dans le cadre de son contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers et conclu avec la société Portzamparc, conformément à l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale Mixte du 20 juin 2018. Par ailleurs, aucune action de la Société n'est détenue par un tiers pour son compte.

21.1.4 Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital

A la date du présent Document de référence, les valeurs mobilières et autres instruments en cours de validité ouvrant droit à une quote-part du capital sont de deux natures différentes (bons de souscription d'actions, bons de souscription de parts de créateur d'entreprise).

Les informations figurant dans les tableaux ci-dessous tiennent compte de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 4 (et de la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par 4) décidée par l'assemblée générale à caractère mixte des actionnaires de la Société en date du 26 septembre 2017.

21.1.5 Plan de bons de souscription d'actions (BSA)

	BSA *
Date de l'assemblée générale ayant délégué la compétence d'émettre et d'attribuer les BSA	29 octobre 2014
Date de la décision du directoire attribuant les BSA	24 mars 2016
Nombre de BSA émis	2.691
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	10.764 *
<i>Dont pouvant être souscrit par les mandataires sociaux</i>	7.176
Date d'expiration des BSA	23 mars 2026
Prix d'émission du BSA	1,24 €
Prix de souscription d'une action	3,095 € *
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document de référence	0
Nombre cumulé de BSA annulés ou caducs	0
BSA restants à la date du présent document de référence	2.691
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date d'enregistrement du document de référence	7.176 *

* *Compte tenu de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 4 (et de la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par 4) décidée par l'assemblée générale du 26 septembre 2017.*

(1) Les BSA sont exerçables ainsi qu'il suit :

- 1/3 des BSA sont immédiatement exerçables par chacun des titulaires à compter de leur souscription ;
- 1/3 des BSA sont exerçables par chacun des titulaires à compter de la date du premier anniversaire de leur émission par le directoire ;
- 1/3 des BSA sont exerçables par chacun des titulaires à compter de la date du deuxième anniversaire de leur émission par le directoire ;

Les BSA pouvant l'être, devront être exercés au plus tard dans les 10 ans de leur émission, soit au plus tard le 23 mars 2026, à peine de caducité.

Par exception à ce qui précède, en cas de signature d'un traité de fusion par voie d'absorption de la Société par une autre société, ou de cession par un ou plusieurs actionnaires de la Société, agissant seul(s) ou de concert, à un ou plusieurs tiers d'un nombre d'actions ayant pour effet de transférer le contrôle (au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce) de la Société à ce ou ces tiers (une « Opération »), les droits d'exercice des BSA seront accélérés de sorte que les titulaires de BSA puissent exercer cent pour cent (100 %) de leurs BSA non encore exerçables au jour de la réalisation de ladite Opération.

En outre, sauf décision contraire du conseil d'administration plus favorable au titulaire prise à l'occasion des événements ci-dessous, les BSA pouvant l'être devront être exercés par leur titulaire ou ses ayants droits, à peine de caducité :

- a. au plus tard immédiatement avant la réalisation de l'Opération susvisée ;
- b. dans les six (6) mois suivant la survenance de l'incapacité ou du décès du titulaire des BSA,

étant précisé que les délais ci-dessus n'ont pas pour effet de prolonger la durée de validité des BSA au-delà de la période de dix (10) ans susvisée.

Il est précisé en tant que de besoin que l'admission des actions de la Société sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris ne constitue pas une Opération et n'entraîne donc pas l'accélération des droits d'exercice des BSA.

21.1.6 Plan de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)

Les principales caractéristiques des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (les « BSPCE ») émis par la Société (tous en faveur de salariés ou mandataires sociaux dirigeants) et en cours de validité figurent dans le tableau qui suit :

	BSPCE 2016-1*	BSPCE 2016-2*	BSPCE 2016-3*	BSPCE 2016-4*	BSPCE 2017-1	BSPCE 2018-1	BSPCE 2018-2
Date de l'assemblée générale ayant délégué la compétence d'émettre et d'attribuer les BSPCE	29-oct-14			27-avr-16	26-sept-17	20-juin-18	20-juin-18
Date de la décision du conseil d'administration ou directoire attribuant les BSPCE	24-mars-16			-	09-oct-17	12-sept-18	17-oct-18
Nombre maximum de BSPCE autorisés	26.918			13.460	340.000	340.000	340.000
Nombre total de BSPCE attribués	4.488	1.794	4.486	13.460	300.000	9.600	2.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	17.952 (1)	7.176 (2)	17.944 (3)	44.872 (6)	300.000	9.600	2.000
<i>Dont pouvant être souscrit par les mandataires sociaux</i>							
<i>Franck MOUTHON</i>	4.488			26.920	80.000	0	0
<i>Mathieu CHARVERIAT</i>	4.488			26.920	80.000	0	0
Date d'expiration des BSPCE	23-mars-26	23-mars-26	23-mars-26	26-avr-26	09-oct-27	12-sept-28	17-oct-28
Prix de souscription d'une action	3,095 (5)	3,095 (5)	3,095 (5)	3,095 (5)	15,500	15,500	15,500
Nombre d'actions souscrites à la date d'enregistrement du document de référence	0	0	0	0	0	0	0
Nombre cumulé de BSPCE annulés ou caducs	0	0	0	2.242	0	0	0
BSPCE restants à la date d'enregistrement du document de référence	4.488	1.794	4.486	11.218	300.000	9.600	2.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date d'enregistrement du document de référence	0	3.588 (2)	0	17.947 (4)	0	0	0

** Compte tenu de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 4 (et de la multiplication corrélative du nombre d'actions composant le capital social par 4) décidée par l'assemblée générale du 26 septembre 2017.*

- (1) L'exercice des BSPCE 2016-1 est subordonné à l'atteinte par la Société d'objectifs opérationnels, sauf décision contraire du conseil d'administration.
- (2) L'intégralité des BSPCE 2016-2 sont d'ores et déjà exerçables.
- (3) Concernant les BSPCE 2016-3
 - 2.495 sont d'ores et déjà exerçables, et 748 le seront sous condition de présence à compter du 1er Janvier 2020
 - L'exercice du solde des BSPCE 2016-3 (soit 2.243 BSPCE 2016-3) est subordonné à l'atteinte par la Société d'objectifs opérationnels, sauf décision contraire prise par le conseil d'administration.
- (4) Les BSPCE 2016-4 pourront être exercés par leur bénéficiaire selon le calendrier suivant :
 - 1.122 BSPCE 2016-4 pourront être exercés par chacun des bénéficiaires à compter de leur émission, soit au total 2.244 BSPCE 2016-4 ;
 - L'exercice des 11.216 BSPCE 2016-4 restants est subordonné à l'atteinte par la Société d'objectifs opérationnels, sauf décision contraire prise par le conseil d'administration.

- (5) Dispositions communes aux BSPCE 2016-1, 2016-2, 2016-3, 2016-4, 1017-1, 2018-1 et 2018-2 (ensemble les « BSPCE ») :

Par exception à ce qui précède, en cas de réalisation d'une Opération (tel que ce terme est défini au paragraphe 21.1.4.1), les droits d'exercice des BSPCE seront accélérés de sorte que les titulaires de BSPCE puissent exercer cent pour cent (100 %) de leurs BSPCE non encore exerçables au jour de la réalisation de ladite Opération.

En outre que, sauf décision contraire du conseil d'administration plus favorable au titulaire prise à l'occasion des événements ci-dessous, les BSPCE pouvant l'être devront être exercés par leur titulaire ou ses ayants droits, à peine de caducité :

- a. dans le mois suivant la cessation par le titulaire de BSPCE, à son initiative ou à celle de la ou des sociétés concernées, de toute fonction salariée ou de mandataire social au sein de la Société et des sociétés qu'elle contrôle ou par lesquelles elle est contrôlée au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce, ou
- b. au plus tard immédiatement avant la réalisation de l'Opération susvisée ;
- c. dans les six (6) mois suivant la survenance de l'incapacité ou du décès du titulaire des BSPCE,

étant précisé que les délais ci-dessus n'ont pas pour effet de prolonger la durée de validité des BSPCE au delà de la période de dix (10) ans susvisée.

Il est précisé en tant que de besoin que l'admission des actions de la Société sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris ne constitue pas une Opération et n'entraîne donc pas l'accélération des droits d'exercice des BSPCE.

- (6) Le conseil d'administration du 31 octobre 2017 a constaté la caducité de 2.242 BSPCE 2016-4 (qui auraient permis la souscription de 8.968 actions ordinaires du fait de la division par 4 de la valeur nominale des actions de la société décidée par l'assemblée générale du 26 septembre 2017)

21.1.7 Synthèse des instruments dilutifs

A la date d'enregistrement du Document de référence, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral de l'ensemble des droits donnant accès au capital de la Société, s'élève à 410 308 actions, soit une dilution maximale d'environ 13,15% sur la base du capital existant à la date du Document de référence (en tenant compte de la division par 4 de la valeur nominale des actions). La dilution en droit de vote serait identique (sans tenir compte des droits de vote double).

21.1.8 Capital autorisé

Les résolutions d'émission approuvées par l'assemblée générale du 20 juin 2018 statuant à titre extraordinaire sont synthétisées ci-dessous :

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix	Utilisation de la délégation
6 ^{ème} résolution - Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, avec <u>maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires</u>	26 mois	450 000 euros (1)		
7 ^{ème} résolution - Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires, et/ou de toutes valeurs mobilières, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires par voie d'offre au public</u>	26 mois	450 000 euros (1)	Se référer au (2)	
8 ^{ème} résolution - Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires dans le cadre d'une offre au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs visée au II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier</u>	26 mois	450 000 euros (1) dans la limite de 20% du capital social par période de 12 mois	Se référer au (3)	
9 ^{ème} résolution - Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes assurant la prise ferme des titres de capital de la Société susceptibles d'en résulter dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres ou obligataire</u>	18 mois	450 000 euros (1)	Se référer au (4)	
10 ^{ème} résolution - Délégation de compétence à consentir au conseil en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une première catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées*</u>	18 mois	450 000 euros (1)	Se référer au (4)	
11 ^{ème} résolution - Délégation de compétence à consentir au conseil en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une seconde catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées**</u>	18 mois	450 000 euros (1)	Se référer au (4)	
14 ^{ème} résolution - Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par incorporation de réserves, bénéfices, primes ou autres	26 mois	450 000 euros (1)		

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix	Utilisation de la délégation
15 ^{ème} résolution - Délégation de compétence à consentir au conseil à l'effet d'émettre et attribuer à titre gratuit des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)	(i) 18 mois ou (ii) date à laquelle les conditions prévues à l'article 163 bis G du Code général des impôts cesseraient d'être satisfaites	340 000 actions (5)	Se référer au (6)	9 600 BSPCE 2018-1 permettant la souscription sous certaines conditions de 9 600 actions ordinaires ont été émises le 12 septembre 2018 2 000 BSPCE 2018-1 permettant la souscription sous certaines conditions de 2 000 actions ordinaires ont été émises le 17 octobre 2018
16 ^{ème} résolution - Autorisation donnée au conseil d'administration en vue de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions (Options)	38 mois	340 000 actions (5)	Se référer au (7)	
17 ^{ème} résolution - Autorisation consentie au conseil en vue de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (AGA)	38 mois	340 000 actions et dans la limite de 10 % du capital social (5)		
18 ^{ème} résolution - Délégation de compétence consentie au conseil d'administration à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit (i) de membres et censeurs du conseil d'administration de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales ou (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou à l'une de ses filiales ou (iii) de membres de tout comité mis en place par le conseil d'administration ou que le conseil d'administration viendrait à mettre en place n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales (BSA)	18 mois	340 000 actions (5)	Se référer au (8)	

- (1) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale des augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 450.000 euros. Le montant nominal global des émissions de valeurs mobilières représentatives de créances sur la Société donnant accès au capital de la Société ne pourra pour sa part, excéder 30.000.000 euros. Ce plafond ne s'applique pas aux titres de créance dont l'émission serait décidée ou autorisée par le conseil d'administration conformément à l'article L. 228-40 du code de commerce.
- (2) Le prix d'émission des actions émises en vertu de cette délégation sera déterminé par le conseil d'administration et sera au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30 % (étant toutefois précisé que si, lors de l'utilisation de la présente délégation, les actions de la Société étaient admises aux négociations sur un marché réglementé, le prix serait fixé conformément aux dispositions de l'article L. 225-136, 1^o du code de commerce), en tenant compte s'il y a lieu de leur date de jouissance ; étant précisé que (i) dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du conseil, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le conseil le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission des valeurs

mobilières), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de la présente résolution sera tel que la somme le cas échéant perçue immédiatement par la Société, majorée de celle susceptible d'être perçue par elle lors de l'exercice ou de la conversion desdites valeurs mobilières, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant minimum susvisé.

- (3) Le prix d'émission des actions émises en vertu de cette délégation sera déterminé par le conseil d'administration et sera au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale de 30 % (étant toutefois précisé que si, lors de l'utilisation de la présente délégation, les actions de la Société étaient admises aux négociations sur un marché réglementé, le prix serait fixé conformément aux dispositions de l'article L. 225-136, 1° du code de commerce), en tenant compte s'il y a lieu de leur date de jouissance ; étant précisé que (i) dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du conseil, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le conseil le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission des valeurs mobilières), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de la présente résolution sera tel que la somme le cas échéant perçue immédiatement par la Société, majorée de celle susceptible d'être perçue par elle lors de l'exercice ou de la conversion desdites valeurs mobilières, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant minimum susvisé
- (4) le prix d'émission des actions émises en vertu de la présente délégation sera déterminé par le conseil d'administration et sera au moins égal à la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission éventuellement diminué d'une décote maximale de 30 %, en tenant compte s'il y a lieu de leur date de jouissance ; étant précisé que (i) dans l'hypothèse de l'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du conseil, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple lors de leur exercice, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le conseil le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission des valeurs mobilières), et (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital le cas échéant émises en vertu de la présente résolution sera tel que la somme le cas échéant perçue immédiatement par la Société, majorée de celle susceptible d'être perçue par elle lors de l'exercice ou de la conversion desdites valeurs mobilières, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au montant minimum susvisé.
- (5) Ces montants ne sont pas cumulatifs ; le nombre cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale d'actions susceptibles de résulter de l'exercice des BSPCE, des Options, des AGA et de l'exercice des BSA est de 340.000 actions ;
- (6) Le prix d'exercice des BSPCE, déterminé par le conseil d'administration à la date d'attribution des BSPCE ainsi qu'il suit :

Aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris, sur un marché réglementé ou une bourse de valeurs, le prix d'exercice, qui sera déterminé par le conseil d'administration au moment de l'attribution des BSPCE, devra être au moins égal à la plus élevée des deux valeurs suivantes :

- a) à la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes des trois (3) dernières séances de bourse sur le marché Euronext Growth d'Euronext Paris ou sur tout autre marché sur lequel les actions de la Société seraient alors admises précédant le jour de la décision du conseil d'administration d'attribuer les BSPCE,
- b) b) si une ou plusieurs augmentations de capital étai(en)t réalisée(s) moins de six mois avant la décision du conseil d'administration d'attribuer les BSPCE concernés, le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société retenu dans le cadre de la plus récente desdites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE,

étant précisé que, pour déterminer le prix de souscription d'une action ordinaire sur exercice d'un BSPCE, le conseil d'administration ne tiendra pas compte des augmentations de capital résultant de l'exercice de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise, de bons de souscription d'actions ou d'options de souscription d'actions comme de l'attribution d'actions gratuites.

- (7) le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le conseil d'administration au jour où l'option est consentie selon les modalités suivantes :
- a) Aussi longtemps les actions de la Société seront admises aux négociations sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris, sur un marché réglementé de l'Union européenne ou sur une bourse de valeurs en Europe ou en Grande-Bretagne, ou sur le Nasdaq Global Market ou le New York Stock Exchange aux Etats-Unis, le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le conseil d'administration au jour où l'option est consentie dans les limites prévues par la loi et la présente résolution, sans pouvoir être inférieur à quatre-vingt-quinze pour cent (95 %) de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'attribuer les options, arrondi au centime d'euro supérieur, ni s'agissant des options d'achat, à 80 % du prix moyen d'achat des actions auto-détenues par la Société, arrondi au centime d'euro supérieur,
- b) Le prix fixé pour la souscription ou l'achat des actions auxquelles les options donnent droit ne peut être modifié pendant la durée des options, étant toutefois précisé que, si la Société venait à réaliser une des opérations visées à l'article L. 225-

181 du code de commerce, elle devrait prendre les mesures nécessaires à la protection des intérêts des bénéficiaires d'options dans les conditions prévues à l'article L. 228-99 du code de commerce.

- c) Pour le cas où il serait nécessaire de procéder à l'ajustement prévu à l'article L. 228-99 3° du code de commerce, l'ajustement serait réalisé en appliquant la méthode prévue à l'article R. 228-91 du code de commerce, étant précisé que la valeur du droit préférentiel de souscription comme la valeur de l'action avant détachement du droit de souscription seraient, si besoin était, déterminées par le conseil d'administration en fonction du prix de souscription, d'échange ou de vente par action retenu lors de la dernière opération intervenue sur le capital de la Société (augmentation de capital, apport de titres, vente d'actions, etc.) au cours des six (6) mois précédant la réunion dudit conseil d'administration, ou, à défaut de réalisation d'une telle opération au cours de cette période, en fonction de tout autre paramètre financier qui apparaîtra pertinent au conseil d'administration (et qui sera validé par les commissaires aux comptes de la Société),
- (8) Le prix d'exercice des BSA sera fixé par le conseil à la date d'attribution des BSA selon les modalités suivantes :
- a) Le prix d'émission d'un BSA sera déterminé par le conseil d'administration au jour de l'émission dudit BSA et sera au moins égal à 5 % de la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes des cinq (5) dernières séances de bourse sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris précédant la date d'attribution dudit BSA par le conseil,
- b) Aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché réglementé ou une bourse de valeurs ou sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris, le prix d'exercice, qui sera déterminé par le conseil d'administration au moment de l'attribution des BSA, devra être au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours cotés aux vingt (20) séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'administration d'attribuer les BSA

* Pour la 10ème résolution, la catégorie de personnes a été définie comme suit : sociétés et fonds d'investissement investissant à titre principal ou ayant investi au cours des 36 derniers mois plus de 5 millions d'euros dans des sociétés de croissance dites « small ou mid caps » (c'est-à-dire dont la capitalisation lorsqu'elles sont cotées n'excède pas 1.000.000.000 d'euros) (en ce compris, sans limitation, tout fonds d'investissement ou sociétés de capital-risque, notamment tout FPCI, FCPI ou FIP) dans le secteur de la santé ou des biotechnologies, participant à l'émission pour un montant unitaire d'investissement supérieur à 100.000 euros (prime d'émission incluse),

** Pour la 11ème résolution, a catégorie de personnes a été définie comme suit : sociétés industrielles actives dans le secteur de la santé ou des biotechnologies prenant, directement ou par l'intermédiaire d'une de ses filiales, une participation dans le capital de la Société, éventuellement à l'occasion de la conclusion d'un accord commercial ou d'un partenariat avec la Société, pour un montant unitaire d'investissement supérieur à 100.000 euros (prime d'émission incluse)

21.1.9 Informations sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

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 à l'exception du pacte d'associés conclu en date du 29 octobre 2014 qui est devenu automatiquement caduc le jour de la première cotation des actions de la Société sur le marché Euronext Growth en octobre 2017.

21.1.10 Historique du capital social

21.1.10.1 Evolution du capital depuis la création de la Société

La Société a été immatriculée au registre du commerce et des sociétés le 19 mars 2013, avec un capital initial de 222.222 euros.

Par délibération des associés en date du 29 octobre 2014, le capital social a été augmenté d'un montant nominal de 199.504 euros par l'émission, au prix de 12,38 euros l'une (prime d'émission incluse), de 199.504 actions de préférence de catégorie A d'une valeur nominale de 1 euro chacune, représentant un apport en numéraire d'un montant total de 2.469.859,52 euros (prime d'émission incluse).

Lors de sa séance du 26 septembre 2017, l'assemblée générale a décidé de diviser la valeur nominale des actions par 4 afin de la ramener de 1 euro à 0,25 euro et, par voie de conséquence, de multiplier le nombre des actions composant le capital social par 4 afin de le porter de 421.726 actions à 1.686.904 actions, chaque actionnaire se voyant attribuer pour chacune de ses actions de 1 euro de valeur nominale, 4 actions d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune. De plus, l'assemblée générale a décidé de convertir les actions de préférence de catégorie A en actions ordinaires à raison d'une action ordinaire pour une action de préférence de catégorie A.

En octobre 2017, la société a réalisé son introduction en bourse sur le marché Euronext Growth, et réalisé une augmentation de capital d'un montant de 19,6 M€ par émission de 1.262.194 actions ordinaires, suivie d'une deuxième augmentation de capital de 0,8 M€ par émission de 53.753 actions ordinaires en novembre 2017 du fait de l'exercice partiel de la clause de surallocation. Simultanément à l'opération d'introduction en bourse, la société a converti la totalité des obligations convertibles en 116.292 actions ordinaires, pour un montant de 1,4 M€ prime incluse.

Au 31 décembre 2018, la Société possède un capital social de 779.785,75 € constitué de 3.119.143 actions ordinaires de 0,25 € chacune.

La Société a émis des bons de souscription (BSA et BSPCE) qui, s'ils sont exercés, vont potentiellement augmenter le capital social de la Société.

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

A la connaissance de la Société, la répartition du capital de la Société a évolué comme suit au cours des trois derniers exercices (la division de la valeur nominale par 4 décidée par l'assemblée générale du 26 septembre 2017 est appliquée à l'ensemble des montants) :

	Situation au 31 décembre 2016		Situation au 31 décembre 2017		Situation au 31 décembre 2018	
	Actions	%	Actions	%	Actions	%
Franck Mouthon	317 776	18,8%	317 776	10,2%	317 776	10,2%
Mathieu Charvériat	317 776	18,8%	317 776	10,2%	317 776	10,2%
Total Dirigeants Fondateurs	635 552	37,7%	635 552	20,4%	635 552	20,4%
Supernova invest*	380 896	22,6%	432 260	13,9%	432 260	13,9%
Auriga Partners	280 020	16,6%	452 180	14,5%	452 180	14,5%
Sofimac Partners	215 400	12,8%	306 639	9,8%	306 639	9,8%
Richard Platford	94 260	5,6%	102 702	3,3%	102 702	3,3%
Salariés	-	0,0%	3 225	0,1%	3 225	0,1%
Kreaxi**	80 776	4,8%	157 732	5,1%	157 732	5,1%
Flottant	-	0,0%	1 028 853	33,0%	1 028 853	33,0%
TOTAL Investisseurs financiers	1 051 352	62,3%	2 483 591	79,6%	2 483 591	79,6%
TOTAL	1 686 904	100,0%	3 119 143	100,0%	3 119 143	100,0%

	Situation au 31 décembre 2016		Situation au 31 décembre 2017		Situation au 31 décembre 2018	
	Droits de vote	%	Droits de vote	%	Droits de vote	%
Franck Mouthon	317 776	18,8%	635 552	13,2%	635 552	13,8%
Mathieu Charvériat	317 776	18,8%	635 552	13,2%	635 552	13,8%
Total Dirigeants Fondateurs	635 552	37,7%	1 271 104	26,4%	1 271 104	27,7%
Supernova invest*	380 896	22,6%	813 156	16,9%	813 156	17,7%
Auriga Partners	280 020	16,6%	732 200	15,2%	732 200	15,9%
Sofimac Partners	215 400	12,8%	522 039	10,9%	306 639	6,7%
Richard Platford	94 260	5,6%	196 962	4,1%	196 962	4,3%
Salariés	-	0,0%	3 225	0,1%	3 225	0,1%
Kreaxi**	80 776	4,8%	238 508	5,0%	238 508	5,2%
Flottant	-	0,0%	1 028 853	21,4%	1 028 853	22,4%
TOTAL Investisseurs financiers	1 051 352	62,3%	3 534 943	73,6%	3 319 543	72,3%
TOTAL	1 686 904	100,0%	4 806 047	100,0%	4 590 647	100,0%

* Dont une partie via son fonds Amorçage Technologique Investissement

** Né du rapprochement entre Rhône-Alpes Création et Banexi Ventures Partners

21.1.10.3 Répartition du capital et des droits de vote de la Société

Se reporter au tableau figurant au paragraphe 18.1 du présent Document de référence.

21.1.11 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

Le descriptif ci-joint tient compte de certaines modifications statutaires décidées par l'assemblée générale à caractère mixte du 26 septembre 2017, pour certaines sous condition suspensive de la première cotation des actions de la Société sur le marché Euronext Growth Paris.

21.1.12 Objet social (article 3 des statuts)

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

- la recherche, le traitement, la transformation, l'expérimentation dans le domaine de la santé et de la chimie fine, de la thérapeutique humaine et animale ;
- l'achat et la vente de toutes matières premières et produits nécessaires à l'exercice de ces activités ;
- la recherche, l'étude, la mise au point de produits, de techniques et procédés nouveaux ;
- la recherche, la commercialisation de tous produits chimiques, biologiques, et des médicaments issus des recherches ;
- l'obtention ou l'acquisition de tous droits de propriété industrielle couvrant les résultats obtenus et, en particulier, le dépôt de tous brevets, marques de fabrique et modèles, procédés ou inventions ;
- l'exploitation directe ou indirecte, l'achat, la cession à titre gratuit ou onéreux, la mise en dépôt ou en gage de tous droits de propriété industrielle et, en particulier, de tous brevets, marques de fabrique et modèles, procédés ou inventions ;
- toutes prestations de services liées auxdits domaines, et notamment le conseil et l'assistance et la formation.

Elle pourra à cet effet :

- participer par voie de création de sociétés nouvelles, de filiales, de fusion, d'apport, de participation, de souscription d'actions, de parts, de titres ou d'obligations, de location-gérance de fonds de commerce ou de toute autre manière dans toute entreprise ou société ayant un objet similaire ou connexe ;

et généralement, réaliser toutes opérations mobilières, immobilières, financières ou commerciales se rattachant directement ou indirectement à l'objet précité ou à tous objets similaires connexes ou susceptibles d'en faciliter la réalisation.

21.1.13 Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction

21.1.13.1 Conseil d'administration

Les principales dispositions du règlement intérieur du conseil d'administration relatives à son fonctionnement font l'objet des développements présentés au paragraphe 16.3.1 du Document de Référence.

21.1.13.1.1 Composition du conseil d'administration (article 11 des statuts)

La Société est administrée par un conseil composé de personnes physiques ou morales dont le nombre est fixé par l'assemblée générale ordinaire dans les limites de la loi.

Toute personne morale doit, lors de sa nomination, désigner une personne physique en qualité de représentant permanent au conseil d'administration. La durée du mandat du représentant permanent est la même que celle de l'administrateur personne morale qu'il représente. Lorsque la personne morale révoque son représentant permanent, elle doit aussitôt pourvoir à son remplacement. Les mêmes dispositions s'appliquent en cas de décès ou démission du représentant permanent.

La durée des fonctions des administrateurs est de trois années. Le mandat d'un administrateur prend fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Les administrateurs sont toujours rééligibles ; ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'assemblée générale des actionnaires.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Les nominations effectuées par le conseil, en vertu de l'alinéa ci-dessus, sont soumises à la ratification de la plus 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.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restants doivent convoquer immédiatement l'assemblée générale ordinaire, en vue de compléter l'effectif du conseil.

Un salarié de la Société peut être nommé administrateur. Son contrat de travail doit toutefois correspondre à un emploi effectif. Il ne perd pas, dans ce cas, le bénéfice de son contrat de travail.

Le nombre des administrateurs qui sont liés à la Société par un contrat de travail ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction.

Le nombre des administrateurs qui sont âgés de plus de 70 ans ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, l'administrateur le plus âgé est d'office réputé démissionnaire à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires la plus proche.

21.1.13.1.2 Présidence

Le conseil d'administration élit parmi ses membres un président qui doit être une personne physique. Il détermine la durée de ses fonctions, qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur, et peut le révoquer à tout moment. Le conseil fixe sa rémunération éventuelle.

Le président 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 de remplir leur mission.

Le président du conseil ne peut être âgé de plus de 70 ans. Si le président atteint cette limite d'âge au cours de son mandat de président, 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 son successeur sera nommé. Sous réserve de cette disposition, le président du conseil est toujours rééligible.

21.1.13.1.3 Censeurs (article 15 des statuts)

L'assemblée générale ordinaire peut, sur proposition du conseil d'administration, nommer des censeurs. Le conseil d'administration peut également en nommer directement, sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée générale.

Les censeurs, dont le nombre ne peut excéder cinq, forment un collège. Ils sont choisis librement à raison de leur compétence.

Ils sont nommés pour une durée de trois (3) années prenant fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé.

Le collège de censeurs étudie les questions que le conseil d'administration ou son président, ou le directoire soumet, pour avis, à son examen. Les censeurs assistent aux séances du conseil d'administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative seulement, sans que toutefois leur absence puisse affecter la validité des délibérations.

Ils sont convoqués aux séances du conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs.

Le conseil d'administration peut rémunérer les censeurs par prélèvement sur le montant des jetons de présence alloué par l'assemblée générale aux administrateurs.

21.1.13.1.4 Réunion du conseil d'administration (article 12 des statuts)

Le conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige.

Les administrateurs sont convoqués aux séances du conseil par le président. La convocation peut être faite par tous moyens, par écrit ou oralement.

Le directeur général peut également demander au président de convoquer le conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

De plus, lorsque le conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, le tiers au moins des administrateurs peut demander au président de convoquer le conseil sur un ordre du jour déterminé. Le président ne peut refuser de déférer à cette demande.

Lorsqu'il a été constitué un comité d'entreprise, les représentants de ce comité, désignés conformément aux dispositions du Code du travail, devront être convoqués à toutes les réunions du conseil d'administration.

Les réunions du conseil ont lieu soit au siège social soit en tout autre endroit en France ou hors de France.

Pour la validité des délibérations du conseil, le nombre des membres présents doit être au moins égal à la moitié des membres.

Les décisions du conseil d'administration seront prises à la majorité des voix ; en cas de partage des voix, celle du président de séance est prépondérante.

Un règlement intérieur éventuellement adopté par le conseil d'administration pourra prévoir, notamment, que seront réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication conformes à la réglementation en vigueur. Cette disposition n'est pas applicable pour l'adoption des décisions visées aux articles L. 232-1 et L. 233-16 du code de commerce.

Chaque administrateur reçoit les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et de son mandat et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Tout administrateur peut donner, par lettre, télégramme, télex, télécopie, courriel ou tout moyen de télétransmission, pouvoir à un autre administrateur de le représenter à une séance du conseil, mais chaque administrateur ne peut disposer au cours d'une séance que d'une seule procuration.

Les copies ou extraits des délibérations du conseil d'administration sont valablement certifiés par le président du conseil d'administration, le directeur général, l'administrateur délégué temporairement dans les fonctions de président ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

21.1.13.1.5 Pouvoirs du conseil d'administration (article 13 des statuts)

Le conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, 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.

Le conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

En outre, le conseil d'administration exerce les pouvoirs spéciaux qui lui sont conférés par la loi.

21.1.13.2 Direction générale (article 14 des statuts)

La direction générale de la Société est assumée, sous sa responsabilité, soit par le président du conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le conseil d'administration et portant le titre de directeur général.

Le directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la Société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au conseil d'administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du directeur général qui ne relèvent pas de l'objet social, 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.

Le directeur général ne peut être âgé de plus de 70 ans. Si le directeur général atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du conseil d'administration au cours de laquelle le nouveau directeur général serait nommé.

Lorsque le directeur général a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Le conseil d'administration peut le révoquer à tout moment. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommage intérêts, sauf lorsque le directeur général assume les fonctions de président du conseil d'administration.

Sur simple délibération prise à la majorité des voix des administrateurs présents ou représentés, le conseil d'administration choisit entre les deux modalités d'exercice de la direction générale visées au premier alinéa du présent paragraphe.

Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions légales et réglementaires.

Le choix du conseil d'administration ainsi effectué reste en vigueur jusqu'à une décision contraire du conseil ou, au choix du conseil, pour la durée du mandat du directeur général.

Lorsque la direction générale de la Société est assumée par le président du conseil d'administration, les dispositions applicables au directeur général lui sont applicables.

Conformément aux dispositions de l'article 706-43 du Code de procédure pénale, le directeur général peut valablement déléguer à toute personne de son choix le pouvoir de représenter la Société dans le cadre des poursuites pénales qui pourraient être engagées à l'encontre de celle-ci.

Sur la proposition du directeur général, le conseil d'administration peut donner mandat à une ou plusieurs personnes physiques d'assister le directeur général en qualité de directeur général délégué.

En accord avec le directeur général, le conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Le conseil d'administration fixe leur rémunération. Lorsqu'un directeur général délégué a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

A l'égard des tiers, les directeurs généraux délégués disposent des mêmes pouvoirs que le directeur général ; les directeurs généraux délégués ont notamment le pouvoir d'ester en justice.

Le nombre de directeurs généraux délégués ne peut être supérieur à cinq.

Le ou les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le conseil d'administration, sur proposition du directeur général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Un directeur général délégué ne peut être âgé de plus de 70 ans. Si un directeur général délégué en fonction atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du conseil d'administration au cours de laquelle un nouveau directeur général délégué pourrait éventuellement être nommé.

Lorsque le directeur général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, le ou les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du conseil d'administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau directeur général.

21.1.14 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

21.1.14.1 Formes des titres (article 7 des statuts)

Les actions entièrement libérées revêtent la forme nominative ou au porteur, au choix de chaque actionnaire en ce qui le concerne, sous réserve, toutefois, de l'application des dispositions légales relatives à la forme des actions détenues par certaines personnes physiques ou morales. Les actions non entièrement libérées revêtent obligatoirement la forme nominative.

Les actions donnent lieu à une inscription en compte dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions légales et réglementaires en vigueur.

La propriété des actions délivrées sous la forme nominative résulte de leur inscription en compte nominatif.

21.1.14.2 Droits de vote (article 9 des statuts)

Sauf dans les cas où la loi en dispose autrement, et sauf le droit de vote double prévu ci-après, chaque actionnaire a autant de droits de vote et exprime en assemblée autant de voix qu'il possède d'actions libérées des versements exigibles. A égalité de valeur nominale, et sauf le droit de vote double prévu ci-après, chaque action de capital donne droit à une voix.

Depuis la première cotation des actions de la Société sur le marché Euronext Growth d'Euronext à Paris, un droit de vote double de celui conféré aux autres actions, eu égard à la quotité du capital social qu'elles représentent, est attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles est justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire. Ce droit est conféré également dès leur émission en cas d'augmentation du capital par incorporation de réserve, bénéfices ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficie de ce droit.

Il est rappelé que le droit de vote double cesse pour toute action qui ferait l'objet d'une conversion au porteur ou d'un transfert, à l'exclusion de tout transfert du nominatif au nominatif par suite de succession ou de donation familiale.

21.1.14.3 Droits aux dividendes et profits (article 22 des statuts)

Chaque action donne droit dans les bénéfices, l'actif social et le boni de liquidation, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

21.1.14.4 Droit préférentiel de souscription

Les actions de la Société bénéficient d'un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital dans les conditions prévues par le code de commerce.

21.1.14.5 Limitation des droits de vote

Aucune clause statutaire ne restreint le droit de vote attaché aux actions

21.1.14.6 Titres au porteur identifiables

En vue de l'identification des détenteurs de titres au porteur, la Société est en droit de demander, à tout moment, conformément aux articles L. 228-2 et suivants du code de commerce, contre rémunération à sa charge, au dépositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres, selon le cas, le nom, ou s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination, la nationalité, l'année de naissance ou de constitution et l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dans les titres peuvent être frappées. Dans les 5 jours ouvrables qui en suivent la réception, ces renseignements sont portés par le dépositaire central à la connaissance de la Société.

Après avoir suivi la procédure prévue ci-dessus, la Société aura la faculté de demander soit par l'entremise du dépositaire central, soit directement, dans les mêmes conditions et sous peine des sanctions prévues à l'article L. 228-3-2 du code de commerce, aux personnes figurant sur la liste transmise par le dépositaire central et dont la Société estime qu'elles pourraient être inscrites pour le compte de tiers, les informations concernant les propriétaires des titres prévues par l'article L. 228-2-I du Code de commerce.

En ce qui concerne les titres inscrits au nominatif, l'intermédiaire inscrit dans les conditions prévues à l'article L. 228-1 du code de commerce est tenu, conformément aux dispositions de l'article L. 228-3 du même code, de révéler l'identité des propriétaires de ces titres, ainsi que la quantité de titres détenus par chacun d'eux sur simple demande de la Société ou de son mandataire.

Tant pour les titres au porteur que pour les titres au nominatif, aussi longtemps que la Société estime que certains détenteurs dont l'identité lui a été communiquée le sont pour le compte de tiers propriétaire des titres, elle est en droit de demander à ces détenteurs de révéler l'identité des propriétaires de ces titres, ainsi que la quantité de titres détenus par chacun d'eux.

La Société peut également dans les conditions légales demander à toute personne morale possédant des participations dépassant 2,5 % de son capital ou des droits de vote de lui faire connaître l'identité des personnes détenant directement ou indirectement plus du tiers du capital social de cette personne morale ou des droits de vote exercés aux assemblées générales de cette dernière.

21.1.14.7 Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer au paragraphe 21.1.3 « Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société ou pour son compte » du présent document de référence.

21.1.15 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.

21.1.16 Assemblées générales d'actionnaires

21.1.16.1 Tenue des assemblées (article 19 des statuts)

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi.

Lorsque la société souhaite recourir à la convocation par télécommunication électronique au lieu et place d'un envoi postal, elle doit préalablement recueillir l'accord des actionnaires intéressés qui indiqueront leur adresse électronique.

Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Le droit de participer aux assemblées est régi par les dispositions légales et réglementaires en vigueur et est notamment subordonné à l'enregistrement comptable des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte au deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes à chaque fois dans les conditions prévues par la loi et les règlements :

- donner une procuration dans les conditions autorisées par la loi et la réglementation,
- voter par correspondance, ou

- adresser une procuration à la Société sans indication de mandat.

Le conseil d'administration peut organiser, dans les conditions prévues par la loi et les règlements en vigueur, la participation et le vote des actionnaires aux assemblées par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification. Si le conseil d'administration décide d'exercer cette faculté pour une assemblée donnée, il est fait état de cette décision du conseil dans l'avis de réunion et/ou de convocation. Les actionnaires participant aux assemblées par visioconférence ou par l'un quelconque des autres moyens de télécommunication visés ci-dessus, selon le choix du conseil d'administration, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité.

Les assemblées sont présidées par le président du conseil d'administration ou, en son absence, par le directeur général, par un directeur général délégué s'il est administrateur, ou par un administrateur spécialement délégué à cet effet par le conseil. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres de l'assemblée présents, et acceptant ces fonctions, qui disposent du plus grand nombre de voix. Le bureau désigne le secrétaire, lequel peut être choisi en dehors des actionnaires.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

L'assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale ordinaire réunie sur deuxième convocation délibère valablement quel que soit le nombre d'actionnaires présents ou représentés.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents ou représentés.

L'assemblée générale extraordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le quart des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale extraordinaire, réunie sur deuxième convocation, ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité de deux tiers des voix des actionnaires présents ou représentés.

Les copies ou extraits des procès-verbaux de l'assemblée sont valablement certifiés par le président du conseil d'administration, par un administrateur exerçant les fonctions de directeur général ou par le secrétaire de l'assemblée.

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

21.1.16.2 Pouvoirs des assemblées

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

21.1.17 Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

21.1.18 Franchissements de seuils statutaires (article 8.3 des statuts)

Outre la réglementation légale applicable prévue en matière de franchissement de seuils, toute personne physique ou morale agissant seule ou de concert qui vient à posséder, directement ou indirectement, un nombre d'actions représentant plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, des trois dixièmes, du tiers, de la moitié, des deux tiers, des dix-huit vingtièmes ou des dix-neuf vingtièmes du capital ou des droits de vote, doit communiquer à la Société les informations visées à l'article L. 233-7-I du code de commerce (notamment le nombre total d'actions et de droits de vote qu'elle possède) au moyen d'une lettre recommandée avec demande d'avis de réception, ou par tout autre moyen équivalent pour les personnes résident hors de France, adressée au siège social dans le délai de quatre jours de bourse à compter du franchissement de seuil.

Cette information est également donnée dans les mêmes délais lorsque la participation en capital ou en droits de vote devient inférieure aux seuils mentionnés par cet alinéa.

En cas de non-respect de cette disposition et sur demande d'un ou plusieurs actionnaires détenant 5% au moins du capital ou des droits de vote de la Société, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit 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.

21.1.19 Stipulations particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune disposition particulière dans les Statuts de la Société régissant les modifications de son capital dérogeant au droit commun des sociétés.

22. CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants desquels la Société est partie prenante sont décrits ci-après.

ACCORD DE LICENCE EXCLUSIVE MONDIALE CONCLU AVEC LE CEA ET BIO MODELING SYSTEMS

La Société a signé en juin 2013 un accord de licence exclusive mondiale de brevets et de communication de savoir-faire avec le CEA et BMSystems. Plusieurs avenants sont venus compléter cet accord initial.

En vertu de cet accord :

- le CEA et BMSystems ont concédé à la Société une licence exclusive sur le Brevet Principal correspondant à la famille I telle que décrite à la section 11.1 dans le cadre du traitement et /ou la prévention des pathologies du SNC et périphérique. Ce Brevet Principal intitulé « UTILISATION D'AGENTS ANTI-CONNEXINES POUR MODULER L'EFFET THERAPEUTIQUE DE MOLECULES PSYCHOTROPES » correspond au domaine d'activité de la plateforme technologique de la Société et vise à protéger des combinaisons thérapeutiques impliquant d'une part un agent anti-connexine et d'autre part une drogue psychotrope, pour traiter des maladies psychiatriques, neurologiques et neurodégénératives. Cet accord prévoit notamment le droit pour la Société d'exploiter à titre exclusif dans le monde entier, le Brevet Principal pour développer, fabriquer ou faire fabriquer, utiliser, commercialiser ou vendre tous produits dépendants de celui-ci. Ce droit inclut la faculté pour la Société d'accorder des sous-licences à des tiers dans le monde entier et dans le domaine défini, à savoir le traitement et /ou la prévention des pathologies du Système Nerveux Central (SNC) et périphérique.
- le CEA a concédé à la Société une licence exclusive sur les brevets correspondant aux familles II et III telles que décrites à la section 11.1 et visant à protéger respectivement les candidats-médicaments THN201 et THN102 dans le traitement et /ou la prévention des pathologies du SNC et périphérique. Cet accord prévoit notamment le droit pour la Société d'exploiter à titre exclusif dans le monde entier, les familles II et III pour développer, fabriquer ou faire fabriquer, utiliser, commercialiser ou vendre tous produits dépendants de ceux-ci. Ce droit inclut la faculté pour la Société d'accorder des sous-licences à des tiers dans le monde entier et dans le domaine défini.
- le CEA a concédé à la Société une licence exclusive sur le Savoir Faire concernant la structure chimique, les propriétés physico-chimiques et l'activité anti-connexine d'un nombre défini de molécules dans le traitement et /ou la prévention des pathologies du SNC et périphérique.

Dans le cadre de cet accord, il a notamment été convenu que la Société :

- rembourse au CEA les frais de propriété industrielle, engagés par le CEA antérieurement à la date de signature de la licence, relatifs aux brevets des familles I, II et III pour un montant total de 169 K€ ;

- prenne en charge les frais de propriété industrielle postérieurs à la date de signature de la licence, relatifs aux brevets des familles I, II et III.

Afin de déterminer les redevances dues par la Société dans le cadre de l'accord de licence, plusieurs catégories de produits ont été définies en fonction de la dépendance au Savoir Faire ou de la dépendance à une revendication d'un des brevets : Brevet Principal et/ou familles II et III.

A la date du présent document de référence, les programmes de développement de la Société visent à développer les candidats-médicaments suivants :

- le candidat-médicament THN102 pour lequel la Société est en phase II, couvert par le brevet de la Famille III (propriété du CEA) et dépendant du Brevet Principal (copropriété du CEA et de BMSystems) ;
- le candidat-médicament THN201 pour lequel la Société prépare la Phase 1a, couvert par le brevet de la Famille II (propriété du CEA) et dépendant du Brevet Principal (copropriété du CEA et de BMSystems) ;
- le candidat-médicament THN101 pour lequel la Société prépare la Phase 1a, couvert par le brevet de la Famille IV (propriété de Theranexus) et dépendant du Brevet Principal (copropriété du CEA et de BMSystems).

La structure contractuelle de la contrepartie financière dépend de la catégorie du produit et de la stratégie de développement adoptée par la Société :

- S'agissant d'exploitation directe : la Société s'engage à rétrocéder au CEA une redevance annuelle basée sur le chiffre d'affaires lié aux ventes nettes de produits ;
- S'agissant d'exploitation indirecte : la Société s'engage à rétrocéder au CEA une partie des sommes perçues dans le cadre de toute sous-licence contractée avec un tiers. Le pourcentage de rétrocession au CEA variant en fonction de l'étape de développement du produit à laquelle la sous-licence est concédée (plus le développement est avancé plus la redevance est faible). Compte tenu des programmes de développement en cours et de la stratégie adoptée par la Société, il est précisé que pour les trois candidats-médicaments présentés ci-dessus, la Société rétrocèdera au maximum au CEA une redevance à un chiffre basée sur les sommes perçues du sous-licencié.

Cet accord restera en vigueur (i) jusqu'au terme de la durée de validité du dernier des titres de propriété industrielle inclus dans l'accord et (ii) 10 ans au minimum après la date de lancement commercial d'un produit – post AMM – pour les candidats-médicaments de la Société actuellement en développement.

L'accord de licence contient des stipulations relatives à une résiliation de plein droit par l'une des parties en cas d'inexécution par l'autre d'une ou plusieurs des obligations contenues dans les clauses du contrat, notamment en

cas de non-paiement des frais de maintien en vigueur des brevets objets de la licence et de non-paiement des sommes forfaitaires ou des redevances dues en cas d'exploitation directe ou indirecte des brevets.

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATION D'EXPERTS ET DECLARATION D'INTERETS

Néant.

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

L'ensemble des documents sociaux de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires est consultable au siège social de la Société.

Peuvent notamment être consultés :

- (a) L'acte constitutif et les statuts de la Société ;
- (b) Tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le Document de référence ;
- (c) Les informations financières historiques de la Société pour chacun des deux exercices précédant la publication du Document de référence.

La Société entend communiquer ses résultats financiers conformément aux exigences des lois et réglementations en vigueur.

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

A la date du présent Document de référence, la Société ne détient aucune participation dans le capital d'aucune autre société.

26. GLOSSAIRE

Termes	Définitions
<i>Agence nationale des médicaments et produits de santé (ANSM)</i>	Etablissement public français ayant pour mission principale d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments, et plus généralement tous les produits de santé destinés à l'homme. Elle est aussi l'autorité unique en matière de régulation des recherches biomédicales.
<i>Allodynie</i>	Survenue d'une douleur déclenchée par un stimulus qui est normalement indolore. Exemple : le simple geste d'effleurer doucement la peau ou encore de légers stimuli de chaleur ou de froid peuvent alors être douloureux
<i>Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)</i>	Normes applicables à la conception, à la conduite, à la surveillance et à l'arrêt des études cliniques, ainsi qu'aux activités d'audit, d'analyse, de compte rendu et de documentation, et garantissant que ces études s'appuient sur des principes scientifiques et éthiques solides et que les propriétés cliniques du produit étudié (qu'il soit à usage diagnostique, thérapeutique ou prophylactique) sont correctement documentées.
<i>Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL)</i>	Ensemble de règles de bon sens qui visent à apporter par une plus grande rigueur une meilleure qualité aux essais.
<i>Cataplexie</i>	Perte brutale de tonus musculaire. Cette perte peut être totale et entraîne obligatoirement la chute de la personne. Elle peut être partielle et touche souvent les muscles du visage qui se relâchent, il devient impossible de parler correctement, les jambes se dérobent, la main lâche ce qu'elle tient. Cela se produit pratiquement toujours sous l'emprise d'une émotion forte : rire principalement, surprise, joie, douleur, colère, activité sexuelle.
<i>Cellules gliales</i>	Dans le système nerveux, cellules qui forment l'environnement des neurones.
<i>Cruralgie</i>	La cruralgie est aussi appelée « névralgie crurale » ou « sciatique du devant ». Il s'agit d'une douleur située au niveau de la cuisse et due à une atteinte du nerf crural aussi appelé nerf fémoral. Ce nerf commande une partie de la mobilité de la cuisse et la sensibilité de sa partie antérieure.
<i>Epidémie opiacée</i>	Epidémie due à une consommation excessive d'opiacés par les citoyens américains. Deux millions de personnes sont dépendantes aux opiacés et 90 Américains meurent chaque jour d'une overdose d'opiacés. Les opiacés sont les produits obtenus à partir de l'opium, un sédatif d'origine naturelle provenant de la culture de pavot. La morphine et l'héroïne sont les opiacés les plus connus. La substance actuellement au cœur des débats est la codéine. Elle est en effet présente dans des médicaments antidouleurs.

<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments. Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis
<i>Hyperalgie</i>	Sensation douloureuse d'intensité anormalement élevée à la suite d'une stimulation douloureuse.
<i>In vivo</i>	Expression latine (en latin : « au sein du vivant ») qualifiant des recherches ou des examens pratiqués sur un organisme vivant, par opposition à in vitro ou ex vivo. Les essais cliniques sont une forme de recherche in vivo, en l'occurrence sur des humains.
<i>Médicament psychotrope</i>	Substance qui agit principalement sur l'état du système nerveux central en y modifiant certains processus biochimiques et physiologiques cérébraux, sans préjuger de sa capacité à induire des phénomènes de dépendance, ni de son éventuelle toxicité
<i>Neurone</i>	Cellule de base du tissu nerveux, capable de recevoir, d'analyser et de produire des informations. (La partie principale, ou corps cellulaire du neurone, est munie de prolongements, les dendrites et l'axone.)
<i>Orphan Drug Act</i>	Loi fédérale des États-Unis, amendant la loi fédérale sur la nourriture, les médicaments et les cosmétiques (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) afin de faciliter le développement de médicaments pour le traitement des maladies rares.
<i>Pharmacocinétique</i>	La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future.
<i>Pharmacodynamique</i>	La pharmacodynamique, ou pharmacodynamie, décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme : c'est l'étude détaillée de l'interaction entre la substance active et sa cible (récepteur, protéine libre, canal ionique, ...) . Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché.
<i>Prescription off-label</i>	Toute prescription de médicaments qui ne correspond pas à l'indication reconnue par les autorités d'enregistrement selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est une prescription off-label. ... La prescription off-label est légale, mais engage la responsabilité du médecin.
<i>PVT</i>	Test qui mesure la vitesse de réaction des sujets. C'est une méthode d'évaluation de l'attention.
<i>Système Nerveux Central (SNC)</i>	Système constitué par l'encéphale (cerveau, cervelet, tronc cérébral) et la moelle épinière, centre des nerfs situé dans la colonne vertébrale et assurant la transmission des influx nerveux entre le cerveau et les différentes régions du corps ainsi que l'activité réflexe.

Troubles neurologiques

Les troubles neurologiques sont des maladies du système nerveux central ou périphérique. En d'autres termes ils touchent le cerveau, la moelle épinière, les nerfs crâniens, les nerfs périphériques, les racines nerveuses, le système nerveux végétatif, la jonction neuromusculaire et les muscles.

27. TABLEAU DE CONCORDANCE AVEC LE RAPPORT DE GESTION

Afin de faciliter la lecture du rapport financier annuel et du rapport de gestion tel qu'il résulte du code de commerce, la table thématique suivante permet d'identifier, dans le présent document de référence, les principales informations prévues.

Rubriques	Document	Paragraphes	Pages
1. COMPTES SOCIAUX	DDR	20.1	169
2. COMPTES CONSOLIDÉS	N/A	N/A	N/A
3. RAPPORT DE GESTION			
3.1. Informations sur l'activité de la société			
<ul style="list-style-type: none"> Exposé de l'activité (notamment des progrès réalisés et difficultés rencontrées) et des résultats de la société, de chaque filiale et du groupe Art. L. 232-1, L. 233-6, R. 225-102 et/ou L. 233-6, L. 233-26 du Code de commerce 	DDR	6 ; 9	39 ; 108
<ul style="list-style-type: none"> Analyse de l'évolution des affaires, des résultats, de la situation financière et notamment de l'endettement de la société et du groupe Art. L. 233-26, L. 225-100, al. 3, L. 225-100-1 et/ou, L. 225-100-2 du Code de commerce 	DDR	9	108
<ul style="list-style-type: none"> Evolution prévisible de la société et/ou du groupe Art. L. 232-1, R. 225-102 et/ou L. 233-26, R. 225-102 du Code de commerce 	RG		2
<ul style="list-style-type: none"> Indicateurs clés de nature financière et non financière de la société et du groupe Art. L. 225-100, al. 3 et 5, L. 225-100-1 L. 223-26 et/ou L. 225-100-2, du Code de commerce 	DDR	9	108
<ul style="list-style-type: none"> Evénements post-clôture de la société et du groupe Art. L. 232-1 et/ou L. 233-26 du Code de commerce 	RG		2
<ul style="list-style-type: none"> Indications sur l'utilisation des instruments financiers y compris les risques financiers et les risques de prix, de crédit, de liquidité et de trésorerie de la société et du groupe Art. L. 225-100, al. 6, L. 225-100-1 et/ou L. 225-100-2, L. 223-26 du Code de commerce 	DDR	4.3	28
<ul style="list-style-type: none"> Principaux risques et incertitudes de la société et du groupe Art. L.225-100 al. 4 et 6, L. 225-100-1 et/ou L. 225-100-2 al. 2 et 4, du Code de commerce 	DDR	6	39
<ul style="list-style-type: none"> Informations sur la R&D de la société et du groupe Art. L. 232-1 et/ou L. 233-26 du Code de commerce 	DDR	11	124
3.2. Informations juridiques, financières et fiscales de la société			
<ul style="list-style-type: none"> Choix fait de l'une des deux modalités d'exercice de la direction générale en cas de modification Art. R. 225-102 du Code de commerce 	DDR	14.1	135
<ul style="list-style-type: none"> Répartition et évolution de l'actionnariat Nom des sociétés contrôlées participant à un autocontrôle de la société et part du capital qu'elles détiennent Art. L. 233-13 du Code de commerce 	DDR	18.1	158
<ul style="list-style-type: none"> Prises de participation significatives de l'exercice dans des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français Art. L. 233-6, al. 1 du Code de commerce 	DDR	7.1	106

<ul style="list-style-type: none"> • Avis de détention de plus de 10% du capital d'une autre société par actions ; aliénéation de participations croisées Art. L 233-29, L 233-30 et R. 233-19 du Code de commerce 	RG		21
<ul style="list-style-type: none"> • Acquisition et cession par la société de ses propres actions (rachat d'actions) Art. L. 225-211 du Code de commerce 	DDR	21.1.3	205
<ul style="list-style-type: none"> • État de la participation des salariés au capital social Art. L. 225-102, al. 1, L. 225-180 du Code de commerce 	DDR	17.3	157
<ul style="list-style-type: none"> • Exposé des éléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique : Art L225-100-3 du Code de commerce <ul style="list-style-type: none"> - La structure du capital de la société, - Les restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses des conventions portées à la connaissance de la société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce, - Les participations directes ou indirectes dans le capital de la société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce, - La liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci, - Les mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier, - Les accords entre actionnaires dont la société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote, - Les règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ou du directoire ainsi qu'à la modification des statuts de la société, - Les pouvoirs du conseil d'administration ou du directoire, en particulier l'émission ou le rachat d'actions, - Les accords conclus par la société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la société, sauf si cette divulgation, hors les cas d'obligation légale de divulgation, porterait gravement atteinte à ses intérêts, - Les accords prévoyant des indemnités pour les membres du conseil d'administration ou du directoire 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 	DDR N/A DDR DDR N/A DDR DDR DDR N/A DDR	18 N/A 18 18 N/A 18.4 16 21.1.3 N/A 15.1	158 N/A 158 158 N/A 160 152 205 N/A 144
<ul style="list-style-type: none"> • Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'Assemblée Générale en matière d'augmentations de capital Art. L. 225-100, al. 7 du Code de commerce 	DDR	21.1.5	210
<ul style="list-style-type: none"> • Mention des ajustements éventuels : -pour les titres donnant accès au capital et les stock-options en cas de rachats d'actions -pour les titres donnant accès au capital en cas d'opérations financières Art. R. 228-90, R. 225-138 et R. 228-91 du Code de commerce 	DDR	21.1.4	207
<ul style="list-style-type: none"> • Montants des dividendes qui ont été mis en distribution au titre des trois exercices précédents Art.243 bis du Code général des impôts 	DDR	20.4.1	204
<ul style="list-style-type: none"> • Montant des dépenses et charges non déductibles fiscalement Art 223 quater du Code général des impôts 	RG		5
<ul style="list-style-type: none"> • Délai de paiement et décomposition du solde des dettes fournisseurs et clients par date d'échéance Art. L. 441-6-1, D. 441-4 du Code de commerce 	RG		3
<ul style="list-style-type: none"> • Injonctions ou sanctions pécuniaires pour des pratiques anticoncurrentielles Art. L. 464-2 I al. 5 du Code de commerce 	DDR	14.1.4	140
<ul style="list-style-type: none"> • Conventions conclues entre un mandataire ou un actionnaire détenant plus de 10% des droits de vote et une filiale (hors conventions courantes) Art. L. 225-102-1 al. 13 du Code de commerce 	RG		28

3.3 Informations portant sur les mandataires sociaux			
<ul style="list-style-type: none"> Liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chacun des mandataires durant l'exercice Art. L. 225-102-1, al. 4 du Code de commerce 	DDR	14.1.3	138
<ul style="list-style-type: none"> Rémunérations et avantages de toute nature versés durant l'exercice à chaque mandataire social par la société, les sociétés qu'elle contrôle et la société qui la contrôle Art. L. 225-102-1, al. 1, 2 et 3 du Code de commerce 	DDR	15.1	144
<ul style="list-style-type: none"> Engagements liés à la prise, à la cessation ou au changement de fonctions Art. L. 225-102-1, al. 3 du Code de commerce 	DDR	15.1	144
<ul style="list-style-type: none"> En cas d'attribution de stock-options, mention de l'information selon laquelle le Conseil d'Administration a pris la décision : <ul style="list-style-type: none"> - soit d'interdire aux dirigeants de lever leurs options avant la cessation de leurs fonctions ; - soit de leur imposer de conserver au nominatif jusqu'à la cessation de leurs fonctions tout ou partie des actions issues d'options déjà exercées (en précisant la fraction ainsi fixée) <p style="text-align: center;">Art. L. 225-185, al. 4 du Code de commerce</p>	DDR	21.1.4.2	209
<ul style="list-style-type: none"> Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et personnes liées sur les titres de la Société Art. L. 621-18-2, R. 621-43-1 du Code monétaire et financier ; Art. 223-22 et 223-26 du Règlement général de l'AMF 	RG		23
<ul style="list-style-type: none"> En cas d'attribution d'actions gratuites, mention de l'information selon laquelle le Conseil d'Administration a pris la décision : <ul style="list-style-type: none"> - soit d'interdire aux dirigeants de céder avant la cessation de leurs fonctions les actions qui leur ont été attribuées gratuitement ; - soit de fixer la quantité de ces actions qu'ils sont tenus de conserver au nominatif jusqu'à la cessation de leurs fonctions (en précisant la fraction ainsi fixée) <p style="text-align: center;">Art. L. 225-197-1-II, al. 4 du Code de commerce</p>	N/A	N/A	N/A
3.4. Informations RSE de la société			
<ul style="list-style-type: none"> Prise en compte des conséquences sociales et environnementales de l'activité et des engagements sociétaux en faveur du développement durable et en faveur de la lutte contre les discriminations et de la promotion des diversités Art. L. 225-102-1, al. 5 à 8, R. 225-104, R. 225-105 et R. 225-105-2-II du Code de commerce 	DDR	8.2	107
<ul style="list-style-type: none"> Information sur les activités dangereuses Art. L. 225-102-2 du Code de commerce 	N/A	N/A	N/A
4. Déclaration des personnes physiques qui assument la responsabilité du rapport financier annuel	DDR	1.2	8
5. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux	DDR	20.3	198
6. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	N/A	N/A	N/A

28. DOCUMENTS COMPLEMENTAIRES

La table thématique suivante permet d'identifier, dans le document de référence, les informations dont l'inclusion emporte dispense de diffusion séparée:

Rubriques	Paragraphes	Pages
Descriptif du programme de rachat d'actions	21.1.3	205
Communication relative aux honoraires des contrôleurs légaux des comptes*	20.1	169
Rapport du président sur le gouvernement d'entreprise	RG	23