



Theranexus

THERANEXUS

Société anonyme au capital de 905.603,25 €

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

RCS Lyon 791 889 777

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL



Ce document d'enregistrement universel a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 30/04/2020 sous le numéro D.20-0414, en tant qu'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129, sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit règlement.

Le document d'enregistrement universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de valeurs mobilières ou de l'admission de valeurs mobilières à la négociation sur un marché réglementé s'il est approuvé par l'Autorité des marchés financiers ainsi que ses éventuels amendements, et une note relative aux valeurs mobilières et le résumé approuvés conformément au règlement (UE) 2017/1129.

En application de l'article 19 du règlement (UE) n° 2017/1129 du parlement européen et du conseil, les informations suivantes sont incorporées par référence dans le présent document d'enregistrement :

- Les comptes statutaires et les rapports d'audit correspondant figurant aux pages 169 du document de référence de l'exercice 2018 déposé auprès de l'AMF en date du 30/04/2019 sous le n° R.19-019
- Les comptes statutaires et les rapports d'audit correspondant figurant aux pages 171 du document de référence de l'exercice 2017 déposé auprès de l'AMF en date du 26/04/2018 sous le n° R.18-028
- Les informations financières figurant aux pages 169 du document de référence de l'exercice 2018 déposé auprès de l'AMF en date du 30/04/2019 sous le n° R.19-019

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 d'enregistrement, 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 d'enregistrement décrit la Société telle qu'elle existe à la date d'enregistrement de ce document d'enregistrement.

Informations prospectives

Le présent document d'enregistrement 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 d'enregistrement 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 d'enregistrement sont données uniquement à la date du présent document d'enregistrement. 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 d'enregistrement 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 d'enregistrement. 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 d'enregistrement contient, notamment au chapitre 5 « Description des activités », des informations relatives à l'activité menée par THERANEXUS et à sa position concurrentielle. Certaines

informations contenues dans le présent document d'enregistrement 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 d'enregistrement. 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 3 « *Facteurs de risques* » du présent document d'enregistrement 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 d'enregistrement, pourraient également avoir un effet défavorable.

Glossaire

Un glossaire définissant certains termes techniques utilisés dans le présent document d'enregistrement figure au chapitre 24 du présent document d'enregistrement.

Arrondis

Certaines données chiffrées (y compris les données exprimées en milliers ou en millions) et pourcentages présentés dans le présent document d'enregistrement ont fait l'objet d'arrondis. Le cas échéant, les totaux présentés dans le présent document d'enregistrement 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
1.1	RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE	8
1.2	ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE	8
1.3	RESPONSABLES DE L'INFORMATION FINANCIERE	9
2.	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	10
2.1	COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES	10
2.2	COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT	10
2.3	INFORMATIONS SUR LES CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES	10
3.	FACTEURS DE RISQUES	11
3.1	RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE	13
3.2	RISQUES LIES A LA STRATEGIE ET A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE	22
3.3	RISQUES FINANCIERS DE LA SOCIETE	26
3.4	RISQUES LIES A LA CRISE DU COVID-19	29
3.5	ASSURANCES ET COUVERTURE DE RISQUES	30
3.6	EVENEMENTS EXCEPTIONNELS ET LITIGES	31
4.	INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	32
4.1	HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE	32
4.2	INVESTISSEMENTS	34
4.3	QUESTION ENVIRONNEMENTALE	35
5.	APERCU DES ACTIVITES	36
5.1	LES MALADIES DU SYSTEME NERVEUX	41
5.2	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	48
5.3	55	
5.4	THN102, UN CANDIDAT-MEDICAMENT EFFICACE EN PHASE 2 DANS LA MALADIE DE PARKINSON	55
5.5	LE THN201 POUR TRAITER LES TROUBLES NEURO-COGNITIFS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	73
5.6	LE THN101, UN CANDIDAT-MEDICAMENT DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE	83

5.7	BBDF-101 – UN CANDIDAT-MEDICAMENT POUR TRAITER LA MALADIE DE BATTEN, UNE MALADIE PEDIATRIQUE RARE ET ORPHELINE	90
5.8	STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT DES AFFAIRES	95
5.9	ORGANISATION DE LA SOCIETE	96
6.	ORGANIGRAMME	102
6.1	ORGANIGRAMME JURIDIQUE	102
6.2	SOCIETES DU GROUPE	102
6.3	PRINCIPAUX FLUX INTRA-GROUPE	102
7.	EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE	103
7.1	PRESENTATION GENERALE	103
7.2	COMPARAISON DES INFORMATIONS FINANCIERES DE LA SOCIETE POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2019 ET 31 DECEMBRE 2018	105
8.	CAPITAUX ET FLUX DE TRESORERIE	113
8.1	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT	113
8.2	FLUX DE TRESORERIE	116
8.3	CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT	118
8.4	RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX	118
8.5	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS	118
9.	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES, MARQUES ET NOMS DE DOMAINE	119
9.1	BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS	119
9.2	CONTRATS DE COLLABORATION ET DE RECHERCHE ET CONTRATS DE LICENCE	126
9.3	AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE	127
10.	TENDANCES	128
10.1	TENDANCES DEPUIS LE DEBUT DE L'EXERCICE EN COURS	128
10.2	TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE	128
11.	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	129
12.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	130
12.1	INFORMATIONS GENERALES RELATIVES AUX FONDATEURS, DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS	130
12.2	CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE	137
13.	REMUNERATIONS ET AVANTAGES	139
13.1	REMUNERATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX	139

13.2	SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES OU AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS	146
13.3	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	146
13.4	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	146
13.5	PRETS ET GARANTIES ACCORDES AUX DIRIGEANTS	146
14.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE	147
14.1	DIRECTION DE LA SOCIETE	147
14.2	INFORMATIONS SUR LES CONTRATS LIANT LES DIRIGEANTS ET/OU MANDATAIRES ET LA SOCIETE	147
14.3	CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITES SPECIALISES	148
14.4	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	149
14.5	RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE	151
15.	SALARIES	152
15.1	ORGANIGRAMME FONCTIONNEL	152
15.2	PARTICIPATIONS ET STOCK OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION	152
15.3	PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE	152
15.4	CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION	152
16.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	153
16.1	REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE	153
16.2	DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	154
16.3	CONTROLE DE LA SOCIETE	154
16.4	ACCORD POUVANT ENTRAINDER UN CHANGEMENT DE CONTROLE	155
16.5	ETAT DES NANTISSEMENTS	155
17.	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	156
17.1	OPERATIONS INTRA-GROUPE	156
17.2	OPERATIONS AVEC LES APPARENTES	156
17.3	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DES EXERCICES CLOS LE 31 DECEMBRE 2019 et 2018	156
18.	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR	164

18.1	COMPTES ANNUELS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2019	164
18.2	INFORMATIONS FINANCIERES PROFORMA	194
18.3	RAPPORT D'AUDIT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2019 ET 31 DECEMBRE 2018	194
18.4	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DE DIVIDENDES	200
18.5	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	200
18.6	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE	200
19.	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	201
19.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES	201
19.2	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	212
20.	CONTRATS IMPORTANTS	223
20.1	ACCORD DE LICENCE EXCLUSIVE MONDIALE CONCLU AVEC LE CEA ET BIO MODELING SYSTEMS	223
20.2	ACCORD DE LICENCE EXCLUSIVE MONDIALE CONCLU AVEC LA BEYOND BATTEN DISEASE FOUNDATION	225
20.3	ACCORD DE CONSORTIUM AVEC LE CEA ET LE COLLEGE DE FRANCE ET SON FINANCEMENT PAR LA BPI (PLATEFORME SCIENTIFIQUE NEUROLEAD)	225
21.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATION D'EXPERTS ET DECLARATION D'INTERETS	227
22.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	228
23.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	229
24.	GLOSSAIRE	230
25.	TABLEAU DE CONCORDANCE AVEC LE RAPPORT DE GESTION	233
26.	DOCUMENTS COMPLEMENTAIRES	236

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE

Monsieur Franck MOUTHON, président directeur général de THERANEXUS.

1.2 ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE

« J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document d'enregistrement 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 233 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.

Le 30 avril 2020
Franck MOUTHON
Président directeur général

1.3 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

2.1 COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

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.

2.2 COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT

Pas de commissaire aux comptes suppléant.

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

- **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 a pris fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018, et n'a pas été renouvelé.

- **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 a pris fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018, et n'a pas été renouvelé.

3. FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document d'enregistrement, 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 d'enregistrement, 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 d'enregistrement, 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.

L'évaluation des facteurs de risque a été réalisée sur la base de deux critères, la probabilité d'occurrence et l'impact. Le caractère significatif est apprécié après prise en compte des mesures de gestion mises en place, il s'agit donc d'une classification des risques nets. Pour chaque catégorie et sous-catégorie, les risques les plus significatifs sont présentés en premier

Tableau récapitulatif des risques

Section	Nature du risque	Niveau de risque	Résumé du risque
3.1	Risques liés à l'activité de la Société		
3.1.1	Risques liés aux marchés et aux candidats-médicaments de la Société	Elevé	<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>
3.1.2	Risques liés à la propriété intellectuelle	Moyen	<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>
3.1.3	Risques juridiques et réglementaires	Moyen	<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>
3.2	Risques liés à la stratégie et à l'organisation de la Société		
3.2.1	Risques liés au développement commercial et stratégique de la Société	Fort	<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>
3.2.2	Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés	Modéré	<p>La Société pourrait rencontrer des difficultés à recruter ou retenir certains collaborateurs clés.</p>
3.2.3	Risques liés à la capacité de la Société à gérer sa croissance interne	Modéré	<p>Le développement de la Société dépendra notamment de sa capacité à gérer sa croissance interne.</p>
3.3	Risques financiers de la Société		

3.3.1	Risques relatifs aux pertes historiques de la Société	Fort	Depuis sa création, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles, liées notamment à ses activités de recherche et développement.
3.3.2	Risques de coûts des études cliniques plus importants que prévus	Fort	La poursuite des activités de recherche et développement de la Société dépendra de sa capacité à trouver des financements.
3.3.3	Risques de liquidité	Fort	La Société pourrait avoir des difficultés à trouver les fonds nécessaires pour financer sa croissance à des conditions financières acceptables.
3.3.4	Risques de dilution	Fort	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.
3.3.5	Risques liés au Crédit Impôt Recherche	Moyen	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.
3.3.6	Risques de change	Modéré	La Société ne peut exclure être exposée à l'avenir à un plus grand risque de change.
3.3.7	Risques de taux d'intérêt	Modéré	La Société estime ne pas être exposée à un risque significatif de variation de taux d'intérêts.
3.4	Risques liés à la crise du Covid-19	Fort	La crise sanitaire du Covid-19 pourrait impacter la Société durablement dans ses opérations, dans sa capacité à se financer et dans sa capacité à conclure des partenariats industriels et commerciaux dans des conditions acceptables
3.5	Assurance et couverture de risques	Modéré	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.
3.6	Evènements exceptionnels et litiges	Modéré	La Société pourrait être confrontée à des contentieux et litiges.

3.1 RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

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

3.1.1.1 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 d'enregistrement, les programmes de développement de la Société sont : le candidat-

médicament THN102 pour lequel la Société vient d'annoncer le succès la Phase 2 dans la maladie de Parkinson, les candidats-médicaments THN101 et THN201 pour lesquels la Société a réalisé des études de Phase 1, et BBDF101 pour lequel l'obtention d'une autorisation d'essai clinique aux USA est prévue au second trimestre 2020.

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 "Risques d'une évolution du cadre légal et réglementaire" et "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. 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.

Les candidats-médicaments THN102, THN101 et THN201 ont tous les trois démontré leur bonne tolérance chez

l'Homme (au cours d'une phase 1 pour THN201 et THN101, et au cours d'une phase 1 et de deux phases 2 pour THN102). Cependant il est possible que des études ultérieures fassent apparaître des problèmes de tolérance. Le candidat-médicament BBDF101, quant-à-lui n'a pas encore fait l'objet d'une étude clinique et sa tolérance chez l'Homme n'a donc pas été testée.

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.

Parmi les candidats-médicaments de la Société, seul THN102 a démontré son efficacité chez les patients (au cours de sa phase 2 chez une population de patients Parkinsoniens somnolents). Il est possible que des phases cliniques ultérieures ne permettent pas de confirmer cette efficacité ou son ampleur. 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.

3.1.1.2 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.

3.1.1.3 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. A la date du présent rapport, la Société a démontré la sécurité chez l'Homme, et l'efficacité du THN102 pour réduire les symptômes de somnolence diurne excessive chez une population de patients Parkinsoniens. La société recherche maintenant un partenaire industriel pour poursuivre le développement de ce candidat-médicament. Un retard important ou un échec dans la conclusion d'un partenariat industriel ou la conclusion d'un accord sur des termes peu favorables à la Société pourrait entraver

la poursuite du développement de ce candidat-médicament et plus largement de la Société et/ou la capacité de la Société à capturer la valeur créée. De plus, une fois un partenariat industriel conclu et la poursuite du développement assurée, un échec lors d'une phase clinique ultérieure reste possible et impacterait négativement la Société.

3.1.1.4 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.

3.1.1.5 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.

3.1.2 Risques liés à la propriété intellectuelle

3.1.2.1 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 (« BMSsystems»). 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 9.1 - "Brevets et demandes de brevets" du présent document d'enregistrement). 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.

Le brevet sur lequel repose le candidat-médicament BBDF101 pourrait être remis en cause.

L'accord de licence exclusive mondiale signée en Décembre 2019 avec la Beyond Batten Disease Foundation (« BBDF ») permet l'exploitation par la société du brevet protégeant la combinaison formant BBDF101.

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

La Société ne peut garantir que ce brevet ne soit pas contesté, invalidé, ou contourné, ni qu'ils procurera 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.

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.

3.1.2.2 Risques liés aux accords de licence

Pour le développement de ses produits THN102, THN101 et THN201, 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.

Pour le développement de son produit BBDF101, la Société a obtenu un accord de licence exclusive mondiale de la part de la Beyond Batten Disease Foundation (« BBDF ») qui lui permet d'exploiter les résultats et le savoir-faire relevant du Brevet.

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.

De plus, l'accord de licence prévoit que BBDF puisse reprendre seule le développement de BBDF101 si Theranexus devenait incapable ou ne disposait pas des moyens pour assurer la continuité du développement.

Toute remise en cause de l'accords de licence entre la Société et BBDF pourrait compromettre le développement et/ou la mise sur le marché de BBDF101 et de tout autre candidat-médicament développé ultérieurement et qui dépendrait de la même propriété intellectuelle. La réalisation de ce risque aurait un impact négatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

3.1.2.3 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 d'enregistrement, 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.

3.1.2.4 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.

3.1.3 Risques juridiques et réglementaires

3.1.3.1 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.

3.1.3.2 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.

3.2 RISQUES LIÉS A LA STRATEGIE ET A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE

3.2.1 Risques liés au développement commercial et stratégique de la Société

3.2.1.1 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.

3.2.1.2 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.

3.2.2 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.

3.2.3 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.

3.3 RISQUES FINANCIERS DE LA SOCIETE

3.3.1 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 2019 et 2018, les pertes opérationnelles s'élèvent respectivement à -7.376.765 € et -6.990.445 €.

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, THN101 et BBDF101.

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 candidats-médicaments THN102, THN201, THN101 et BBDF101 ;
- de l'augmentation des coûts de recherche et développement liés au développement de ses projets ;

Sur les exercices clos les 31 décembre 2019 et 2018, les pertes nettes de la Société s'élèvent respectivement à -5.579.773 € et -5.300.630 €.

3.3.2 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 des levées de fonds (notamment l'introduction en bourse de la Société en 2017), et dans une moindre mesure par l'obtention d'avances remboursables et de subventions ainsi que le remboursement de créances de crédit impôt recherche (« CIR »).

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.

3.3.3 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 et l'émission d'ABSA en juillet 2019.

Au 31 décembre 2019, la trésorerie et équivalents de trésorerie de la Société s'élèvent à 9.452.051 € contre 15.170.844 € au 31 décembre 2018. 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 -4.966.608 € et -5.538.790 € pour les exercices clos le 31 décembre 2019 et le 31 décembre 2018.

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 d'enregistrement), le principe de continuité d'exploitation a été approuvé par l'Assemblée générale des actionnaires en date du 20 juin 2019.

La Société dispose d'une trésorerie de 9.452.051 € au 31 décembre 2019, qui lui permettra de couvrir les besoins de trésorerie sur les 12 prochains mois et jusqu'à avril 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 lèverait des capitaux par émission d'actions nouvelles, la participation de ses actionnaires pourrait être diluée. Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait par ailleurs comprendre des engagements contraignants pour la Société et ses actionnaires.

La 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.

3.3.4 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 d'enregistrement, 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 663 943 actions, soit une dilution maximale d'environ 18,33% sur la base du capital existant à la date du document d'enregistrement (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 2019 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 d'enregistrement.

3.3.5 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 2019 s'élève à 2.014 K€ contre 1.707 K€ en 2018.

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.

3.3.6 Risques de change

La trésorerie de la Société est investie dans des produits de placements en euros exclusivement. Au 31 décembre 2019, la quasi-totalité 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. En particulier, il est probable que les activités de développement clinique du candidat-médicament BBDF101 aux Etats-Unis conduisent à une exposition plus importante au risque de change.

3.3.7 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 1,9M€ au 31 décembre 2019. 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.

3.4 RISQUES LIES A LA CRISE DU COVID-19

La crise sanitaire du Covid-19 pourrait impacter la Société durablement sans ses opérations, notamment :

- La capacité à faire fonctionner ses laboratoires (à l'arrêt à la date du présent document d'enregistrement dans le cadre des mesures de confinement) ;
- La capacité à conduire des travaux précliniques et cliniques avec l'aide de partenaires privés ou académiques ; et
- La capacité à recruter des patients dans des études cliniques dans des conditions satisfaisantes de sécurité

De plus les conséquences économiques de la crise sanitaire pourraient impacter la Société dans sa capacité à se financer et dans sa capacité à conclure des partenariats industriels et commerciaux dans des conditions acceptables.

3.5 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 :

ESSAI CLINIQUE France	CHUBB	Fin d'essai le 31/05/2020	6 000 000 € par protocole de recherche 1 000 000 € par victime	Protocole : THN102-202 Phase IIa Pays : FRANCE Nombre de patients : 21 Période du 01/03/2018 au 31/05/2020
ESSAI CLINIQUE République Tchèque	CHUBB	Fin d'essai le 31/05/2020	2 000 000 € par protocole de recherche 250 000 € par victime	Protocole : THN102-202 Phase IIa Pays : REPUBLIQUE TCHEQUE Nombre de patients : 35 Période du 01/03/2018 au 31/05/2020
ESSAI CLINIQUE Hongrie	CHUBB	Fin d'essai le 31/05/2020	200,000,000 HUF par protocole de recherche 50,000,000 HUF par victime	Protocole : THN102-202 Phase IIa Pays : HONGRIE Nombre de patients : 25 Période du 01/03/2018 au 31/05/2020
ESSAI CLINIQUE USA	XL GROUP	Fin d'essai le 31/05/2020	5 000 000 € pour la durée de l'essai clinique combinée pour les lésions corporelles et les dommages matériels	Protocole : THN102-202 Phase IIa Pays : USA Nombre de patients : 25 Période du 01/03/2018 au 31/05/2020
ESSAI CLINIQUE Allemagne	CHUBB	Fin d'essai le 31/05/2020	5 000 000 € par protocole de recherche 500 000 € par victime	Protocole : THN102-202 Phase IIa Pays : ALLEMAGNE Nombre de patients : 30 Période du 01/03/2018 au 31/05/2020
INDIVIDUEL ACCIDENT	CHUBB	Fin d'essai le 31/05/2020	100 000 € par protocole de recherche 100 000 € par victime	Police Individuel Accident pour Essai Clinique en Allemagne

Autres assurances :

NOM DU CONTRAT	ASSUREUR	ECHÉANCE PRINCIPALE	PRINCIPAUX MONTANTS DE GARANTIES
RESPONSABILITE DES DIRIGEANTS ET MANDATAIRES SOCIAUX	AIG	13-mars	5 000 000 €
HOMME-CLE	AXA	01-déc	DC/PTIA : 500 000 €
HOMME-CLE	METLIFE	17-nov	DC/PTIA : 500 000 €
CHOMAGE DU MANDATAIRE	GSC	01-janv	Formule 70% sur 24 mois
CHOMAGE DU MANDATAIRE	GSC	01-janv	Formule 70% sur 24 mois
MISSION PROFESSIONNELLE	PACK AIG	24-juil	Formule étendue
DOMMAGES AUX BIENS	HISCOX	01-nov	Voir Conditions Particulières
AUTO MISSION	ALLIANZ	13-sept	Voir Conditions Particulières

3.6 EVENEMENTS EXCEPTIONNELS ET LITIGES

A la date du présent document d'enregistrement, 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.

4. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

4.1 HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE

4.1.1 Dénomination sociale de la Société

La Société a pour dénomination sociale : THERANEXUS.

4.1.2 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.

4.1.3 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.

4.1.4 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

4.1.5 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.

2014

- 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 et transfert du siège social à Lyon, et 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, et 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)
- 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

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

2017

- Poursuite de la phase II du programme de développement du candidat-médicament THN102 dans la narcolepsie
- 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

2019

- 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 Bpifrance.
- 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
- Juillet, levée d'un montant de 2,2 M€ par émission d'ABSAs (actions nouvelles ordinaires auxquelles sont rattachés des BSA) sur la base de la signature d'un accord de principe de licence exclusive mondiale avec la fondation américaine 'Beyond Batten disease Foundation' pour le candidat-médicament BBDF-101 dans la maladie de Batten.
- Décembre : signature d'un accord de licence exclusive mondiale avec la fondation américaine 'Beyond Batten disease Foundation' pour le candidat-médicament BBDF-101 dans la maladie de Batten. Cet accord prévoit le développement et la commercialisation du médicament après une étude clinique unique qui débutera en 2020, et qui en cas de succès, devrait conduire directement à l'enregistrement du médicament

4.2 INVESTISSEMENTS

4.2.1 Principaux investissements réalisés au cours des exercices 2018 et 2019

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

Comptes <i>(normes françaises, en euros)</i>	31/12/2019 <i>(12 mois)</i>	31/12/2018 <i>(12 mois)</i>
Immobilisations incorporelles	1 127 829	319 920
Immobilisations corporelles	980 104	8 703
Immobilisations financières	53 277	138 980
Total acquisitions	2 161 210	467 603

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 principalement du matériel de laboratoire et dans une moindre mesure du matériel de bureau et informatique.

4.2.2 Principaux investissements en cours de réalisation

Des investissements en équipements scientifiques de montants importants ont été réalisés en 2019. La Société n'envisage pas à court terme d'investissement significatif supplémentaire en équipement scientifique. Les investissements déjà réalisés le sont 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 Bpifrance.

4.2.3 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 d'enregistrement, les engagements d'achat étaient limités à des commandes courantes de consommables et aucune commande significative de matériel ou équipement n'était en cours.

4.3 QUESTION ENVIRONNEMENTALE

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

5. 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 différentes pathologies dans lesquelles les besoins médicaux ne sont pas couverts aujourd'hui, à savoir :

- Le produit phare de la société, 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. Ce candidat médicament vient de démontrer son efficacité chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et présentant une somnolence diurne excessive ;
- Un second candidat-médicament, le THN201, dans les troubles neurocognitifs dans la maladie d'Alzheimer, ayant démontré sa sécurité dans une étude de phase Ib chez des volontaires sains, mais surtout présentant un profil d'effet pharmacologique renforcé par rapport au traitement de référence de la la maladie d'Alzheimer ;
- Un troisième candidat-médicament, le THN101, dans les douleurs neuropathiques, ayant montré sa sécurité chez le volontaire sain dans une étude de phase Ia ;
- Un quatrième candidat-médicament, BBDF101, dans la maladie de Batten, licencié d'une fondation américaine (la Fondation BBDF), proche de son entrée en clinique de phase 1/3.

Theranexus dispose également d'une plateforme de découverte de nouveaux médicaments, développée depuis 2013 et dont les activités s'élargissent dans le cadre du projet NeuroLead, en collaboration avec le CEA et le Collège de France, à l'aide d'un financement PSPC obtenu auprès de Bpifrance.

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 :

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

Une plateforme de découverte et de caractérisation de nouveaux médicaments

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

² Gustavsson et al., Eur Neuropsychopharmacology, 2011

³ OMS / Neurological Disorders: Public Health Challenges, 2015

⁴ QuintilesIMS Suisse, 2017

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.

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 compatible avec la solution thérapeutique innovante de Theranexus

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 démontré son efficacité dans une étude de phase II pour le traitement de la somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson

Le THN102 a vocation à devenir le traitement de référence du traitement de la somnolence diurne excessive dans 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). La trop faible réponse au modafinil de la population de patients sélectionnés dans l'étude ne permettant pas d'établir de supériorité du THN102.

THN102 a été évaluée en phase II chez des patients atteints de somnolence diurne dans la maladie de Parkinson et son efficacité a été démontrée par rapport au placebo. 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

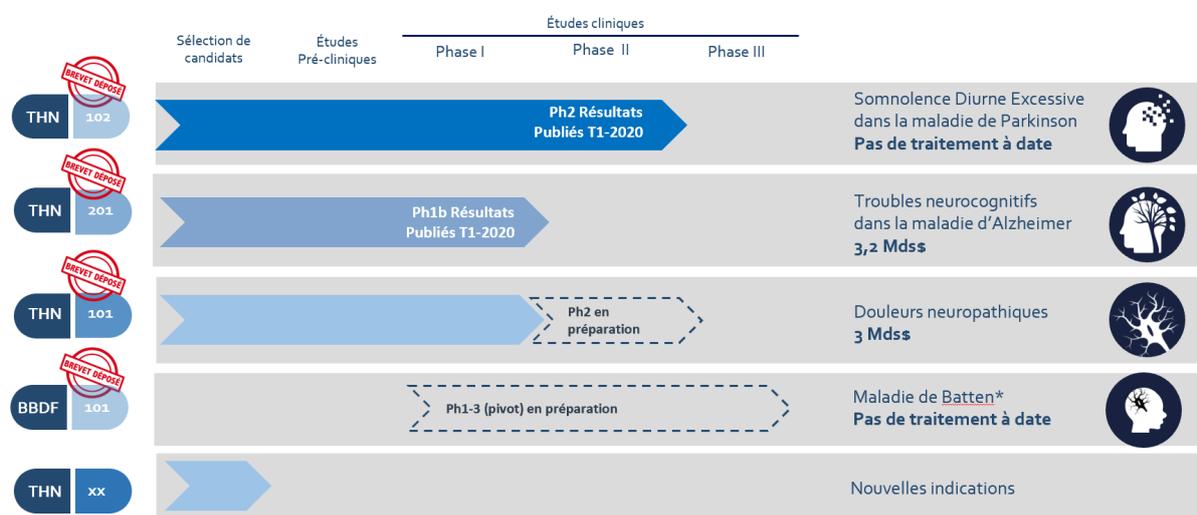
Grâce à sa plateforme technologique, Theranexus s'oriente stratégiquement vers d'autres indications neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer ou les douleurs neuropathiques. Le deuxième candidat-médicament de la Société, le THN201, a ainsi pour vocation de traiter des troubles neurocognitifs dans la maladie d'Alzheimer. Il consiste en une combinaison de donépézil, 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.

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 et les résultats ont été présentés au premier trimestre 2020 : ils mettent en évidence un élargissement du profil pharmacologique du THN201 par rapport au donepezil seul au profit des fonctions exécutives.

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.

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



* Accord et licence exclusive mondiale en place avec Beyond Batten Disease Foundation (inventeur et détenteur de la propriété intellectuelle)
 **Tous les chiffres proviennent de Datamonitor reports (NP, dementia) ; rapports annuels des sociétés (Jazz Pharmaceuticals, Teva)

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.

5.1 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**.

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

5.1.1 Des besoins médicaux et industriels non satisfaits

5.1.1.1 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 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.

5.1.1.1.1 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}.

5.1.1.2 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.

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

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 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

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

¹⁶ Gribkoff et al., 2016

¹⁷ Gribkoff et al., 2017

¹⁸ Kaitlin et al., 2014

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

5.1.2 Le Système Nerveux Central

5.1.2.1 *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.

¹⁹ Informa Medtrack

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

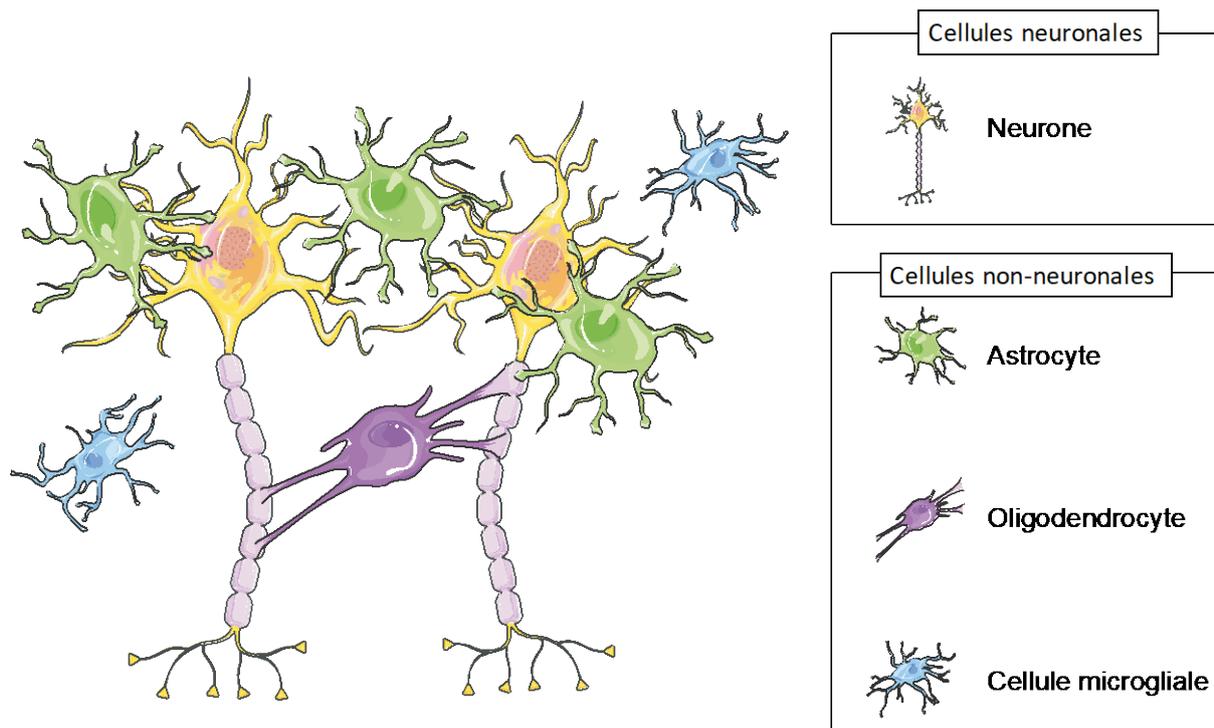


Figure 1 : Organisation cellulaire du système nerveux (Adaptation de Servier Medical Art), constitué de cellules neuronales et de cellules non-neuronales (astrocytes, oligodendrocytes, cellules microgliales)

5.1.2.2 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.

5.1.2.3 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.

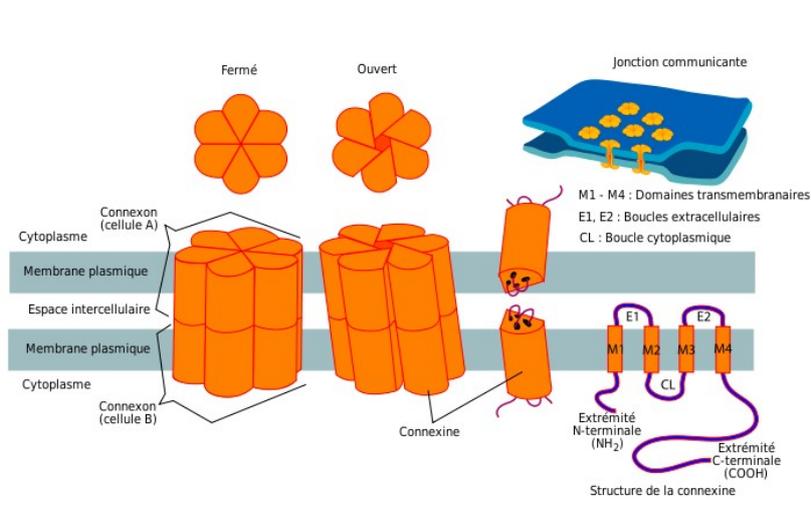


Figure 2 : Les connexines, des protéines enchâssées dans la membrane²¹

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.

5.1.2.4 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

²¹ Wikipédia

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.

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

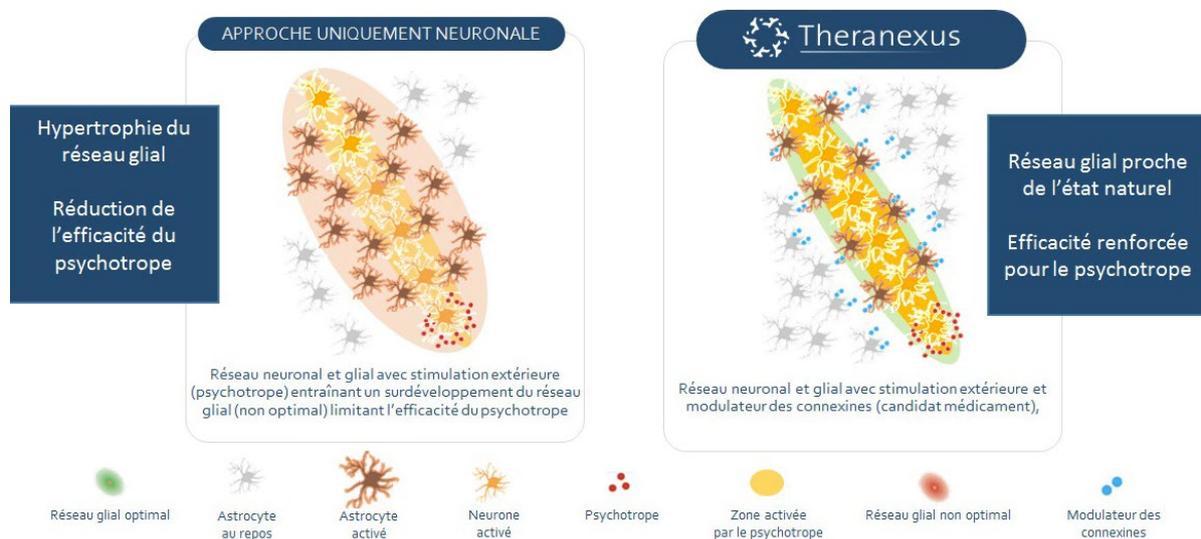


Figure 3 : Une taille de réseau astrocytaire adaptée à l'activité neuronale (Adapté de Charvériat et al, 2017). Le principe général de Theranexus est que la taille du réseau astrocytaire devrait être optimale pour permettre aux neurones de fonctionner dans les meilleures conditions. Ainsi un réseau trop 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.

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

5.2 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-neuronaux** 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-neuronaux.

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** avec :

- deux démonstrations cliniques de la technologie chez des volontaires sains après privation de sommeil (pour THN102) et après un challenge pharmacologique (pour THN201) ;
- un portefeuille diversifié de 4 candidats-médicaments sur 4 indications à fort potentiel ;
- un premier candidat ayant démontré son efficacité en phase II dans le traitement de la somnolence diurne excessive chez des patients atteints de la maladie de Parkinson

5.2.1 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 :



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 d'enregistrement) 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

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

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.

5.2.2 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.

²⁵ Informa Medtrack

- 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.

5.2.3 Une plateforme efficiente 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.

5.2.3.1 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.

²⁶ Informa Medtrack

5.2.3.2 *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.

5.2.3.3 *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 d'enregistrement).

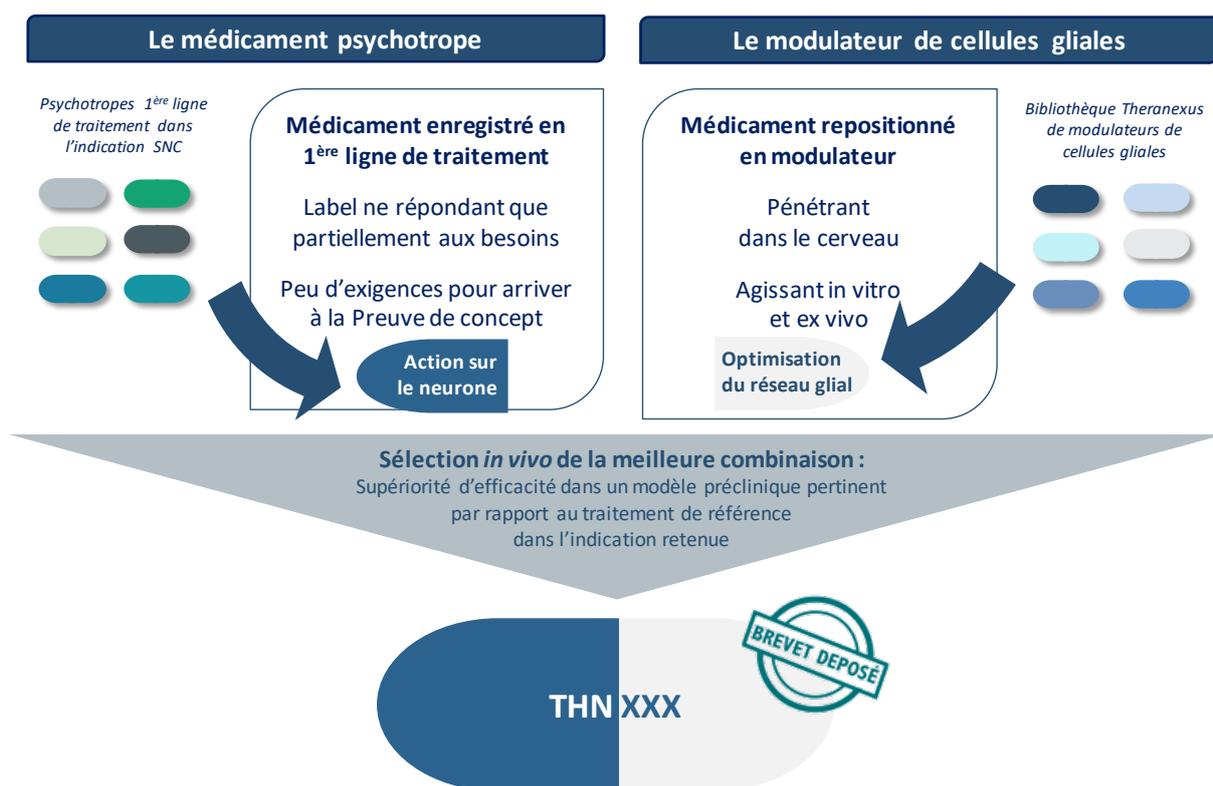


Figure 6 : La capacité de génération de candidats-médicaments

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.

5.2.4 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 non concluante chez des patients atteints de narcolepsie et une étude de phase II positive 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 qui a été évalué en phase 1b chez le volontaire sain traité à la scopolamine. 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.
- Le candidat-médicament BBDF101, positionné dans la maladie de Batten et licencié d'une fondation américaine (Beyond Batten Disease Foundation), et dont le programme clinique prévoit une étude de phase 1/3 chez les enfants, adolescents et adultes atteints de la maladie de Batten aux Etats-Unis.

L'enjeu de ces quatre 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 quatre programmes (une combinaison optimale par programme) ;
- la validation clinique du caractère déclinable de la technologie et de la plateforme sur différentes voies de neurotransmission (pour THN102, THN101, THN201), sur des typologies de marché et segments d'aire thérapeutique diversifiés.

5.3

5.4 THN102, UN CANDIDAT-MEDICAMENT EFFICACE EN PHASE 2 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 une indication à fort potentiel : la somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson;
- La somnolence diurne excessive, un symptôme non moteur handicapant sans traitement aujourd'hui et qui touche 40% des patients atteints de la maladie de Parkinson - deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente ;
- Une Phase II positive chez des patients parkinsoniens et l'opportunité d'un accord industriel de haute valeur à l'horizon 2020-2021.

Ce candidat-médicament est couvert par la Famille de brevets III qui expirera en 2034.

5.4.1 Développement préclinique, clinique et en cours avec THN102

5.4.1.1 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.

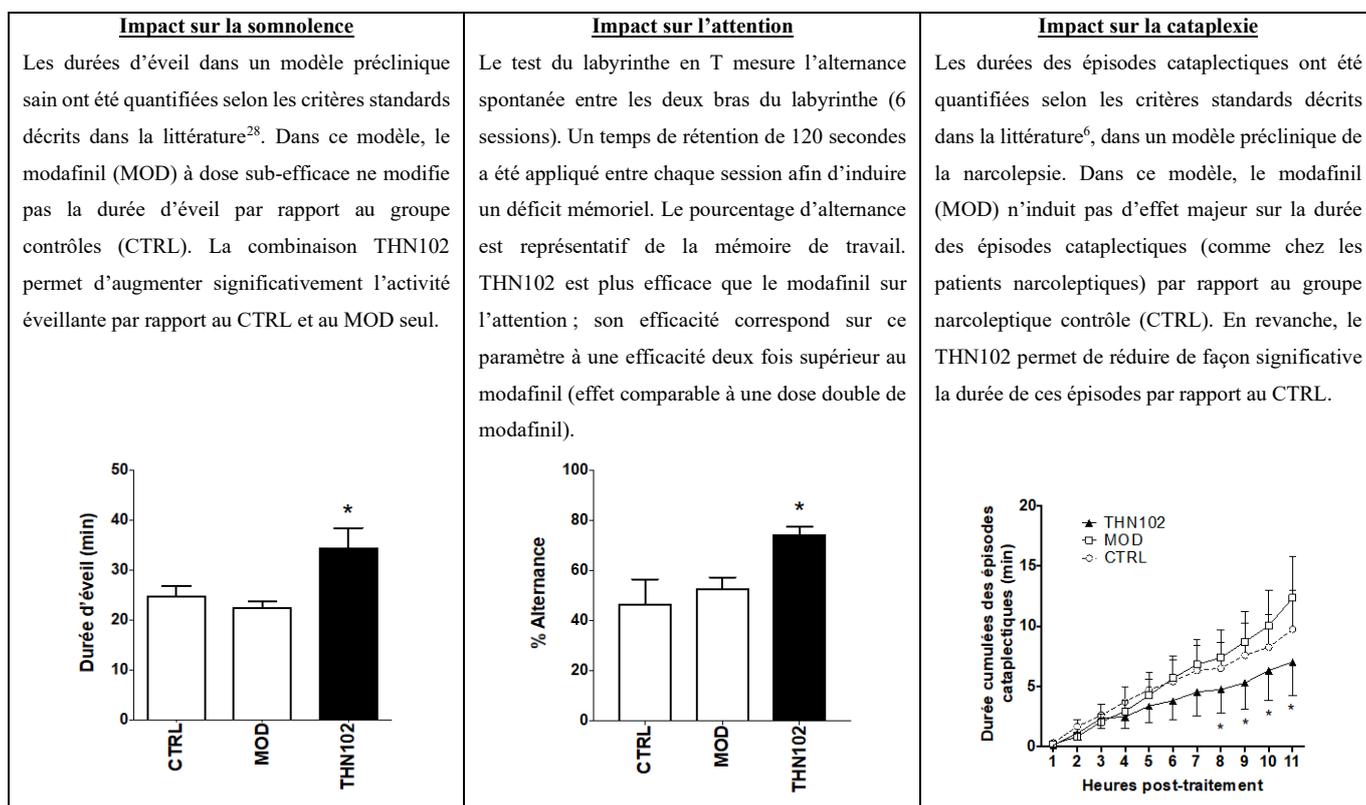


Figure 7 : THN102, un candidat-médicament plus efficace que le modafinil (Adapté de Duchêne et al, 2016²⁹), dans divers modèles précliniques. CTRL : contrôles, groupe recevant le véhicule, MOD : modafinil, THN102 : modafinil + flécaïnide. Différences significatives entre les groupes THN102 et CTRL (*). Données Theranexus.

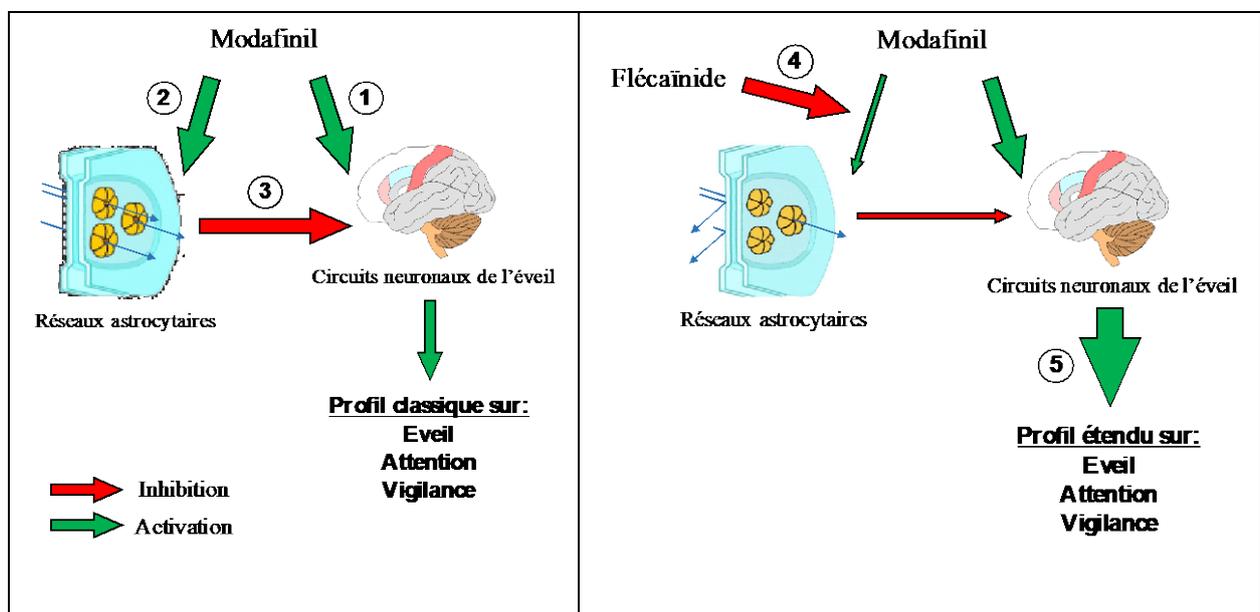
²⁷ Dauvilliers, Y., Arnulf, I., and Mignot, E. (2007). Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 369(9560), 499-511.

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*.

5.4.1.2 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.



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 (¹⁸F-FDG), est la même que celle utilisée chez l'homme en routine en imagerie cérébrale.

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*.

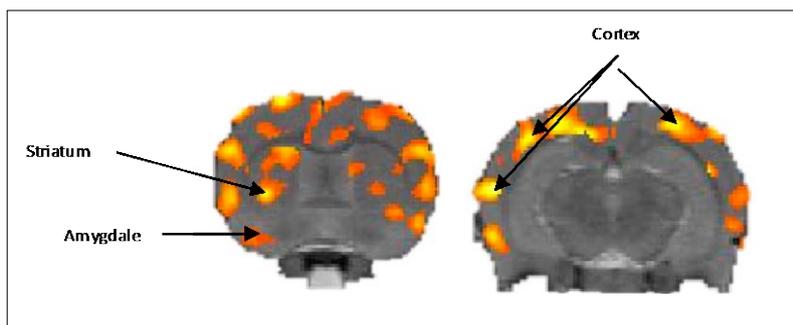


Figure 9 : Activité du candidat-médicament THN102 dans le cerveau, en comparaison avec le traitement de référence (narcolepsie) chez le rat, par imagerie médicale PET FDG (Tomographie par Emission de Positons, à l'aide d'un analogue radioactif du glucose). Les zones en jaune-orange sont les zones dans lesquelles le métabolisme cérébral est intensifié entre le candidat-médicament THN102 et le modafinil (données présentées par Theranexus au congrès IGJC 2017).

5.4.1.3 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.

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).

5.4.1.4 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 $\mu\text{g/mL}$)						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 plasmatique), $t_{1/2}$: 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.

5.4.1.5 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,

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.

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).

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.

Quels sont les résultats obtenus ?

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.

³⁶ Helmus, 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>

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

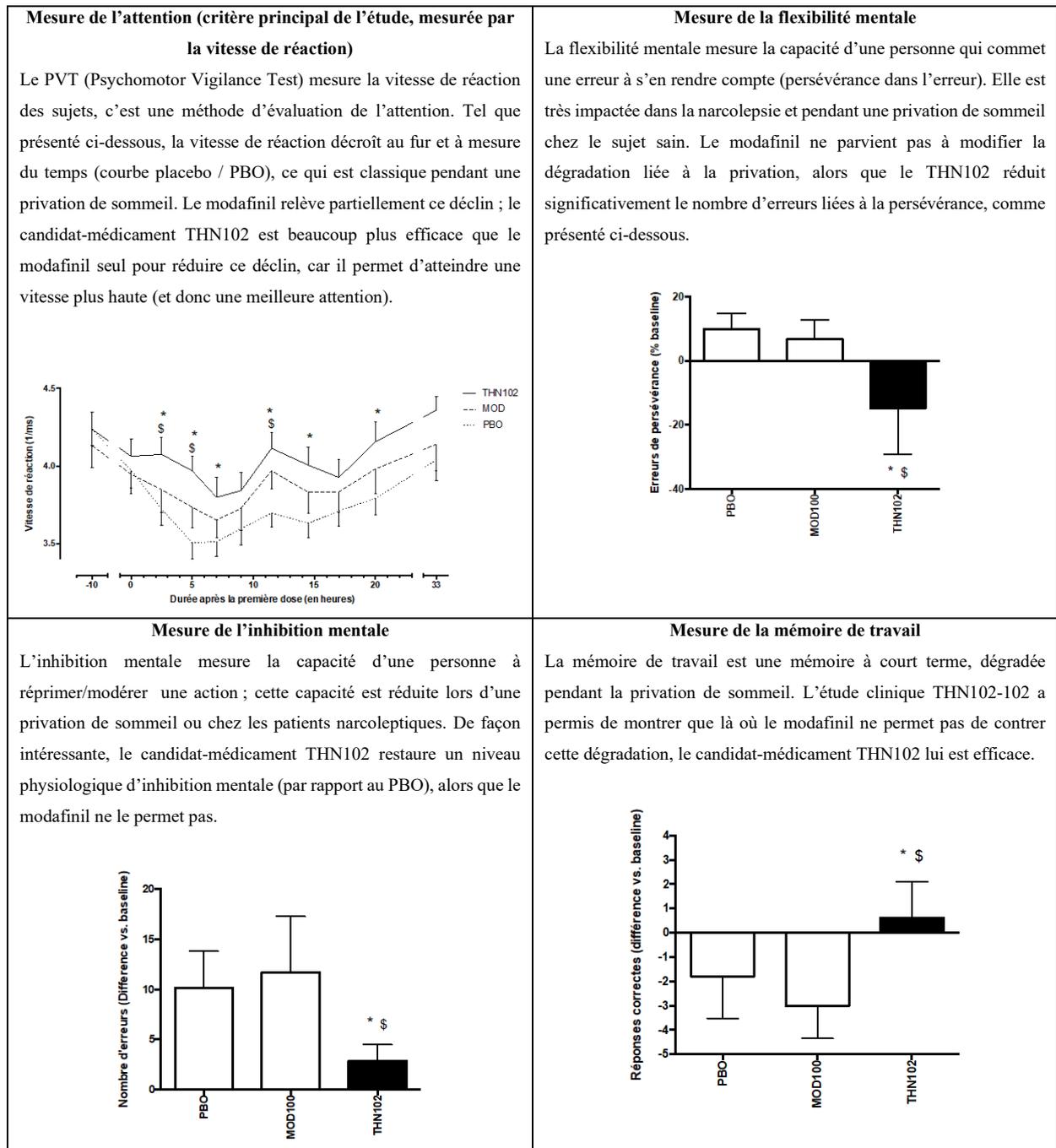


Figure 10 : Profil du candidat-médicament THN102 par rapport au modafinil (MOD) et au placebo (PBO) chez le sujet sain privé de sommeil pendant 40 heures (étude THN102-102). Sont présentés dans ce graphique les résultats obtenus à THN102 à la plus faible dose (100 mg de modafinil + 1 mg de flécaïnide). 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 pourcentage 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.

5.4.1.6 Une évaluation non concluante chez le patient atteint de narcolepsie (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.

Le critère principal de l'étude de phase II est mesuré par l'échelle de somnolence ESS (Epworth Sleepiness Scale). 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

⁴⁹ European Sleep Research Society, Septembre 2016

⁵⁰ Clinicaltrials.gov, NCT02821715, 2016

≥ 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.

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.

5.4.1.7 Une étude positive dans un symptôme non-moteur de la maladie de Parkinson

L'étude de phase 2 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), visait à comparer deux doses de THN102 (modafinil 200 mg + flécaïnide 2 et 18 mg) au placebo, en cross-over à trois périodes, sur un nombre prévisionnel de 60 patients. Une partie l'étude a été 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 visait principalement à démontrer la tolérance de THN102 et son efficacité sur les paramètres de somnolence. Les paramètres d'attention et de cognition ont également été explorés.

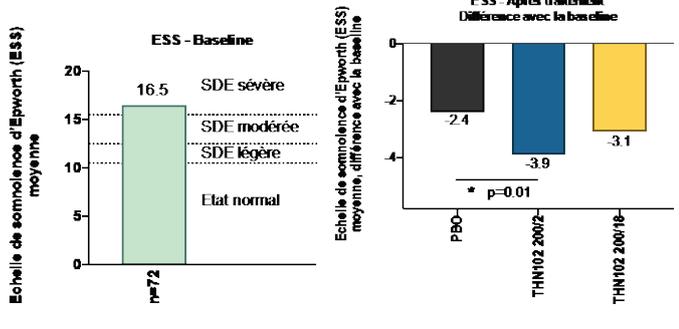
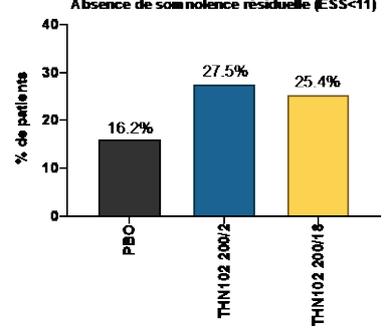
Les conclusions de cette étude de phase 2 positive sont les suivantes :

- 75 patients atteints de la maladie de Parkinson et présentant une somnolence diurne excessive (SDE) invalidante ont été recrutés en Europe et aux États-Unis. L'étude a été menée en double aveugle contre placebo dans un protocole dit en "cross-over", c'est-à-dire que chaque patient a reçu successivement par

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

périodes de 2 semaines séparées par des intervalles sans traitement d'une semaine et dans un ordre aléatoire, l'ensemble des traitements suivants : THN102 200mg modafinil / 2mg flecainide, THN102 200mg modafinil / 18mg flecainide ou un placebo.

- Le THN102 atteint avec succès le critère principal d'efficacité et augmente fortement la proportion de patients ne présentant plus de somnolence diurne pendant la durée du traitement. En effet, L'étude a démontré l'efficacité de THN102 à la dose THN102 200mg modafinil / 2mg flecainide (« THN102-200/2 ») avec une supériorité significative par rapport au placebo pour réduire la SDE mesurée par l'ESS (Epworth Sleepiness Scale – échelle de somnolence de référence de 0 à 24). Le score ESS s'améliore de 3,9 points chez les patients après traitement par THN102-200/2. Cette amélioration est hautement significative (p=0,01) par rapport à celle du placebo. De plus, la proportion de patients ne présentant plus de somnolence diurne excessive pendant la durée du traitement (communément définie comme ESS<11, Johns, 1997) est nettement plus importante sous THN102-200/2 que sous placebo (27,5% v. 16,2% - p=0,05).

Evaluation de la somnolence diurne excessive (EDS)	Evaluation de l'absence de somnolence résiduelle
<p>La Somnolence Diurne Excessive (SDE) est évaluée à l'aide de l'échelle d'Epworth: Epworth Sleepiness Scale (ESS) Un score d'ESS est considéré comme « normal » jusqu'à 10. Des scores d'ESS de 11-24 représentent des niveaux croissant de somnolence diurne excessive.</p>	<p>L'absence de somnolence résiduelle est définie comme un ESS< 11, car les scores allant jusqu'à 10 sont considérés comme « normaux »</p>
 <p>The figure consists of two bar charts. The left chart, titled 'ESS - Baseline', shows the mean ESS score for 72 patients. The score is 16.5, which is categorized as 'SDE sévère'. The right chart, titled 'ESS - Après traitement Différence avec la baseline', shows the change in ESS score for three treatment groups: PBO (black bar, -2.4), THN102 200/2 (blue bar, -3.9), and THN102 200/18 (yellow bar, -3.1). A horizontal line with an asterisk and 'p=0.01' is drawn below the bars, indicating a significant difference for the THN102 200/2 group.</p>	 <p>The figure is a bar chart titled 'Absence de somnolence résiduelle (ESS<11)'. It shows the percentage of patients for three treatment groups: PBO (black bar, 16.2%), THN102 200/2 (blue bar, 27.5%), and THN102 200/18 (yellow bar, 25.4%).</p>
<p>Score ESS élevé des patients en baseline, indicative d'une SDE sévère. Réduction significative du score ESS sous THN102 200/2 (p=0,01)</p>	<p>Augmentation de la proportion de patients présentant une absence de somnolence résiduelle sous traitement au THN102 200/2 (P=0,05) et THN102 200/18 (P=0,1).</p>

- Les autres mesures d'efficacité exploratoires de cette étude n'ont pas rapporté de différence du THN102 par rapport au placebo.
- Un excellent profil de tolérance :** L'étude a démontré l'excellent profil de tolérance du THN102 pour les deux doses testées. L'étude a également permis de s'assurer au travers de différentes sections de l'UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – échelle de référence dans la maladie de Parkinson) que le THN102 n'affectait ni les troubles moteurs ni les autres symptômes dont souffrent les patients :

- Pas de changement des scores UPDRS ;
- Aucun évènement indésirable sérieux lié au traitement n'a été rapporté ;
- Aucun problème cardiovasculaire n'a été rapporté (signes vitaux, ECG) ;
- Pas de problématique de sécurité relevées par les analyses de laboratoire ;

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.

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

- Deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente ;
- 40% 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 ;

5.4.2.1 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 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.

5.4.2.2 La Somnolence Diurne Excessive 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. Ainsi, ces symptômes corrélés à la somnolence ont de forts impacts sur la qualité de vie de ces patients^{76, 77, 78}. Il a également été montré que chez le patient parkinsonien, la somnolence est associée à un risque

⁷² Schapira et al., 2017

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

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 l'impact de la somnolence diurne excessive et des conséquences fonctionnelles associés :

- 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.

5.4.2.3 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 40%⁸⁵ des patients parkinsoniens présentent une somnolence diurne excessive, c'est-à-dire un score de somnolence sur l'ESS dépassant les 11 (sur un maximum de 24).

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.

5.4.2.4 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

⁷⁹ Allcock et al., 2009

⁸⁰ Gjerstad et al., 2002

⁸¹ Goldman et al., 2013

⁸² Goldman et al., 2014

⁸³ Cochen et al., 2014

⁸⁴ Ylikoski et al., 2016

⁸⁵ Knie et al., 2011 et données de la Société

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 méthylphenidate, 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 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. 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 ».

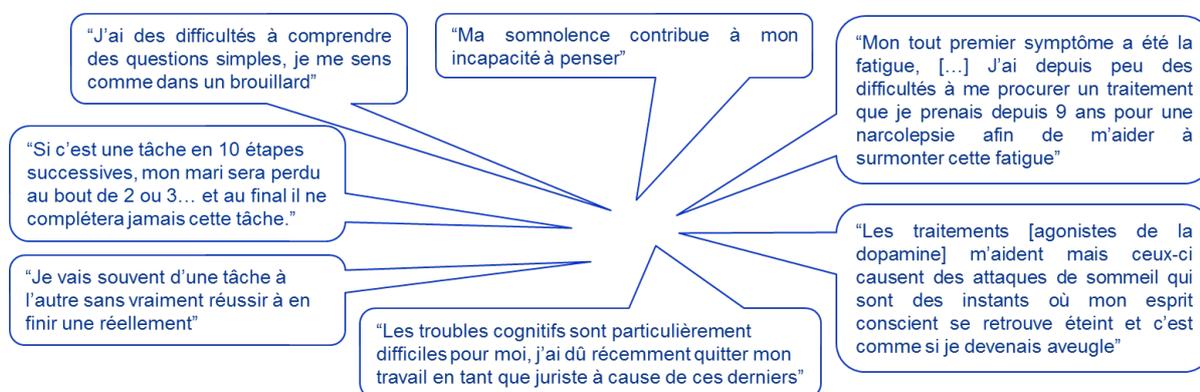


Figure 20 : Citations de patients parkinsoniens extraites de la consultation *Voice of Patients* de la FDA

5.4.2.5 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.

⁸⁷ FDA Voice of the Patients, 2016

⁸⁸ Données Global Data 2019

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 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.

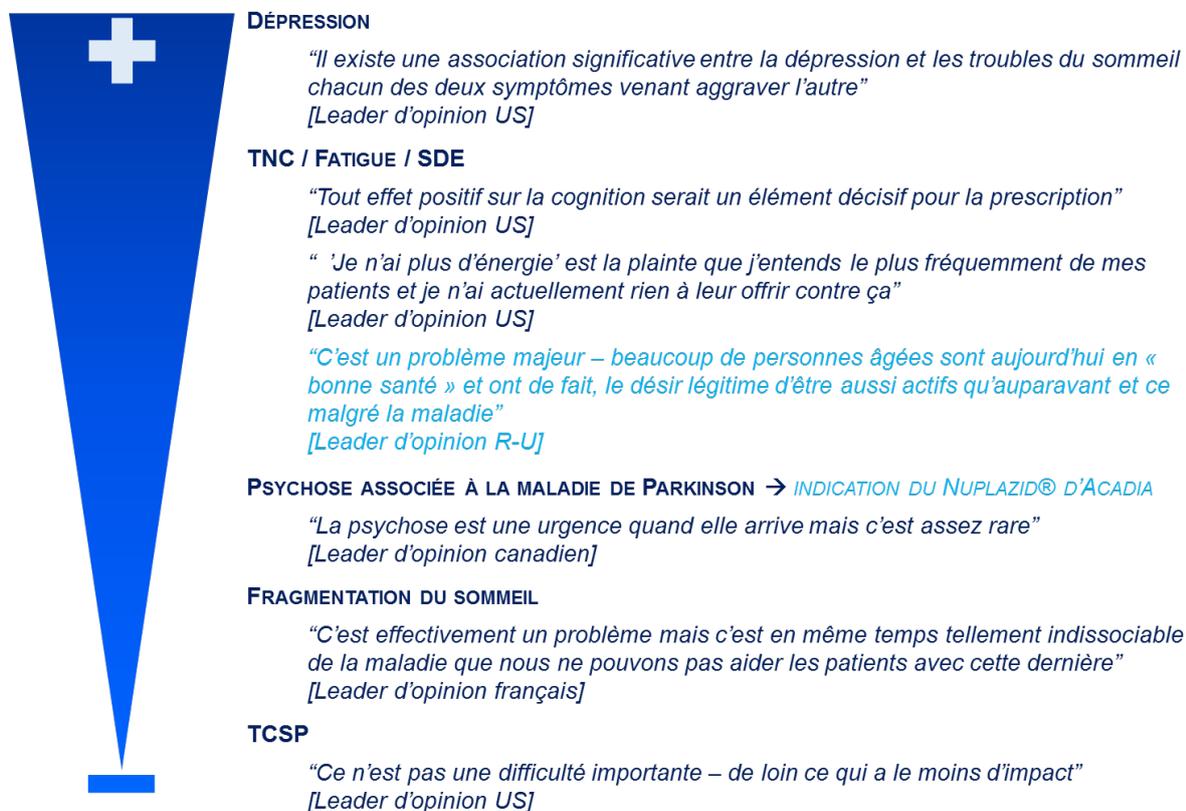


Figure 21 : Evaluation faite par des leaders d'opinion du besoin médical en comparaison avec d'autres symptômes non moteurs (du plus important au moins important); TNC : troubles neuro-cognitifs, SDE : somnolence diurne excessive ; TCSP : troubles du comportement du sommeil paradoxal. (Enquête Theranexus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

5.4.2.6 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

⁸⁹ Données Global Data

que faute de traitement enregistré, le Modafinil et l'Armodafinil sont utilisés en prescription hors label chez 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	

5.4.2.7 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 4 : 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.

A ce stade, le THN102 est le seul candidat médicament à avoir réussi à démontrer une efficacité dans une étude contrôlée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et présentant une somnolence excessive diurne. 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.

5.4.2.1 Un environnement de marché très favorable

La somnolence diurne excessive s'inscrit par les symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson, et est considérée par les experts comme un besoin médical important car fortement handicapant pour le patient et car source d'un surrisque accidentogène très marqué. Il n'existe à ce jour pas de traitement. La somnolence diurne

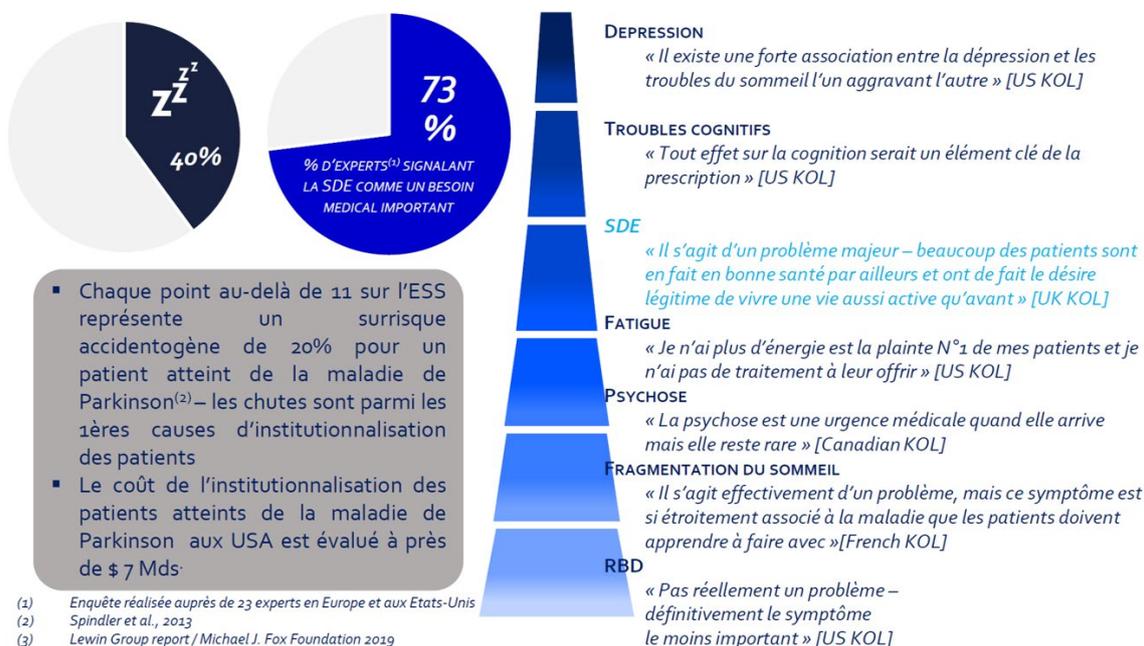
⁹⁰ France : CNAMTS ; R-U: BNF; Italie: AIFA; Espagne: MSSSI; Allemagne: Apoteke

⁷⁹ Etude IMS Health commandée par Theranexus

⁹² Présentation investisseurs Jazz Pharmaceuticals et résultats annuels Jazz Pharmaceuticals

⁹³ Etude IMS Health commandée par Theranexus

excessive représente du fait du nombre élevé de patients (40% des Parkinsoniens soit 2 millions de patients sur les marchés principaux) ainsi que du contexte médico-économique favorable (réduction du risque d'accidents, ceux-ci conduisant typiquement à l'institutionnalisation) une opportunité attractive dans le contexte des symptômes non-moteurs dans la maladie de Parkinson :



Les nouveaux médicaments qui ont été enregistrés au cours des dernières années dans le traitement de symptômes non-moteurs dans la maladie de Parkinson ont systématiquement bénéficié de prix de remboursement favorables, en ce malgré la présence sur le marché de médicaments plus anciens et parfois peu onéreux. Par ailleurs le nombre de nouveaux enregistrement dans ce domaine est également le reflet d'un intérêt fort de la part des industriels.

Nous avons représenté ci-dessous ces prix de remboursement obtenus pour les médicaments enregistrés aux USA sur les 6 dernières années (2^{ème} colonne), ainsi que le prix des médicaments déjà sur le marché au moment de cet enregistrement (dernière colonne) :

Approb. FDA	Marque	Prix/patient/an* (sUS au 03/2020)	Symptome traité	Original SOC /comparator	Prix/patient/an (sUS au 03/2020)
2014	Northera (droxidopa) Capsules 50mg/100mg/150mg	\$70'250	Hypotension neurogénique orthostatique	midodrine	\$900
2016	NUPLAZID (pimavanserin) tablets	\$38'230	Psychose	clozapine	\$560
2017	XADAGO (safinamide) tablets	\$11'900	Périodes ON/OFF	rasagiline	\$6'840
2018	GOCOVRI (levodopa extended release capsules) 98.8 mg / 127 mg	\$33'140	Dyskinesie induite par la Levodopa	amantadine	\$780
2019	Inbrija (levodopa inhalation powder) 42 mg capsules	\$12'000	Périodes ON/OFF	levodopa/ carbidopa ER	\$4'130

*prix de gros moyen estimé sur la base de listes de prix disponibles sur les sites GoodRx et Drugs.com

L'intérêt fort des industriels, pour partie lié aux prix de remboursement élevés, est reflété également dans les transactions de licence portant sur des candidats-médicaments et médicaments ciblant des symptômes non-moteurs dans la maladie de Parkinson. Nous avons recensé ci-dessous les transactions de ces dernières années portant sur des produits bénéficiant de données clinique (ce qui est maintenant le cas du THN102. On peut observer que les accord sont systématiquement de valeur importante :

Année	In-Lic.	Out-Lic.	Phase de dev.	Symptôme	Territoire	Upfont	Mil.	Roylt.%
2020	 Biogen	 Pfizer	P1	Désordre du rythme circadien	WW	75	635	X%-1X%
2018	 Lundbeck	 PREXTON THERAPEUTICS	P2	Dyskinesie induite par la Levodopa	M&A	100	805	N/A
2018	 FOSUNPHARMA 复星医药	 Bial	NDA ⁽¹⁾	Périodes ON/OFF	China	3	14	??%
2017	 neurocrine	 Bial	NDA ⁽¹⁾	Périodes ON/OFF	US	30	115	37%
2017	 Mitsubishi Tanabe Pharma	 NeuroDerm	P3	Périodes ON/OFF	M&A	1'100	N/A	N/A
2016	 sunovion	 CYNAPSUS	P3	Périodes ON/OFF	M&A	624	N/A	N/A

⁽¹⁾ NDA: New Drug Application (dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché)

5.5 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 ayant démontré, dans le cadre d'une étude clinique, un élargissement de son profil par rapport au traitement de référence chez le volontaire sain ;
- 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.

5.5.1 Développement préclinique, clinique et en cours avec THN201

5.5.1.1 Développement préclinique : Un candidat-médicament plus efficace que le traitement de référence sur les capacités cognitives et bien toléré chez l'animal

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.

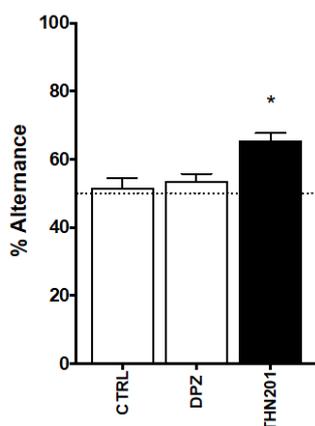
⁹⁸ Dong, H., Yuede, C.M., Coughlan, C.A., Murphy, K.M., and Csernansky, J.G. (2009). Effects of donepezil on amyloid-beta and synapse density in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res* 1303, 169-178.

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

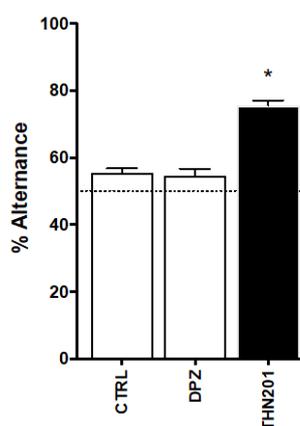
Le test du labyrinthe Y mesure l'alternance des entrées dans les différents bras du labyrinthe, représentatif de la mémoire de travail. Cette figure révèle que l'injection de scopolamine sans principe actif (CTRL) induit une chute des performances cognitives. Le donépézil ne permet pas de restaurer ces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



Modèle de démence induite par injection d'amyloïde-β

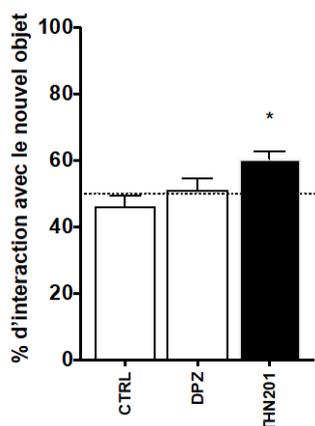
Mesure de la mémoire de travail

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.

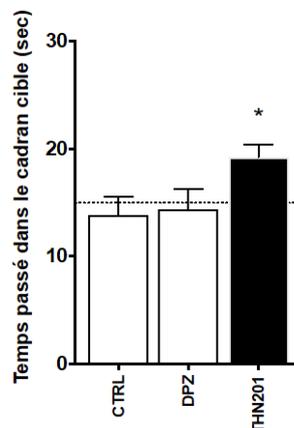


Figure 22 : Evaluation des effets de THN201 sur les performances cognitives mesurées dans les différents tests comportementaux dans des modèles précliniques. L'ensemble des groupes a reçu une administration soit de scopolamine soit de peptide amyloïde-β. CTRL : Contrôle, injection sans principe actif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

5.5.1.2 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 5 : 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)

5.5.1.3 Un candidat-médicament ayant validé sa preuve de concept pharmacologique en 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). Avant d'aller dans une étude chez le patient, Theranexus propose tout d'abord d'évaluer la sécurité et sa tolérance de THN201, puis d'évaluer son profil pharmacologique par rapport au traitement de référence, à l'aide de marqueurs prédictifs de l'effet chez le patient atteint de maladie d'Alzheimer.

Une première étude de pharmacocinétique a été réalisée (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 ;

Les effets pharmacologiques de THN201 ont été comparés à ceux du donépézil, un des traitements de référence dans la maladie d'Alzheimer, dans le cadre de l'étude THN201-102 (phase Ib, preuve de concept vs. traitement de référence) : cette étude a été 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 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

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

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., Molaee-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*.

l'électroencéphalographie¹⁰³. De surcroît et comme démontré dans les modèles expérimentaux (voir Figure 22), un challenge à la scopolamine a été réalisé. Induisant un déficit cognitif transitoire et réversible chez le sujet sain¹⁰⁴, le test à la scopolamine a permis de comparer les effets pharmacologiques du THN201 et du donépézil sur les capacités cognitives, en préparation des études ultérieures de développement chez le patient : les tests utilisés sont des tests validés chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer^{105,106,107,108,109,110} et déjà décrits 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 résultats de l'étude THN201-101 sont les suivants :

- 152 sujets masculins sains randomisés (62 THN201; 60 DPZ; 30 Placebo) ; 147 sujets ont complété l'étude (60 THN201 ; 58 DPZ ; 29 Placebo) ; un faible nombre d'abandons en cours d'étude: 5 drop-outs (2 THN201 ; 2 DPZ ; 1 Placebo)

- **Un profil pharmacologique élargi par rapport au donépézil :** Les résultats mettent en évidence un élargissement du profil pharmacologique du THN201 par rapport au donépézil seul. Cet élargissement s'opère de façon cohérente au profit d'une plus forte fluidité mnésique documentée par la batterie de tests CDR (Cognitive Drug Research computerized assessment 1) et d'une plus forte activité Gamma mesurée par EEG quantifiée relative à l'activité cognitive. Les données sur les autres paramètres pharmacologiques mesurés montrent un profil similaire entre le THN201 et le donépézil.

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 Swinson, 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.

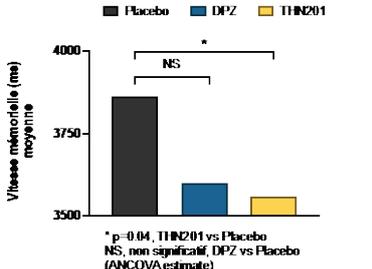
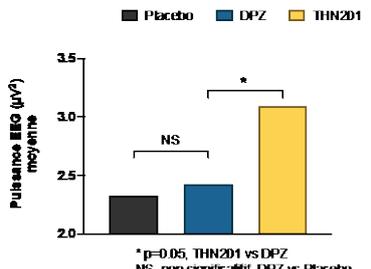
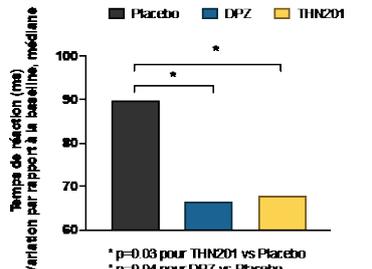
¹¹⁰ Kuzmickiene, J., and Kaubrys, G. (2016). Specific Features of Executive Dysfunction in Alzheimer-Type Mild Dementia Based on Computerized Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) Test Results. *Med Sci Monit* 22, 3605-3613.

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)).

Evaluation de la vitesse mémorielle	Evaluation de la puissance spectrale de l'EEG dans la bande gamma	Evaluation du temps de réaction																								
<p>La « Vitesse mémorielle » est un critère composite regroupant plusieurs éléments du CDR; ce critère est généralement considéré comme étant le plus sensible au déclin chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.</p>	<p>La puissance spectrale de l'EEG a été quantifiée pendant le challenge à la scopolamine dans la bande gamma (30-40 Hz). La bande gamma en EEG est reconnue comme un marqueur d'activité cognitive et une augmentation dans cette bande est considérée comme bénéfique chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.</p>	<p>Le temps de réaction est un test utilisé pour mesurer l'attention.</p>																								
<p>Vitesse mémorielle Jour 15, 1 heure après le challenge à la scopolamine</p>  <table border="1"> <caption>Vitesse mémorielle (ms) moyenne</caption> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Vitesse mémorielle (ms) moyenne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>~3850</td> </tr> <tr> <td>DPZ</td> <td>~3650</td> </tr> <tr> <td>THN201</td> <td>~3550</td> </tr> </tbody> </table> <p>* p=0.04, THN201 vs Placebo NS, non significatif, DPZ vs Placebo (ANCOVA estimable)</p>	Traitement	Vitesse mémorielle (ms) moyenne	Placebo	~3850	DPZ	~3650	THN201	~3550	<p>Puissance EEG dans la bande gamma [30-40 Hz] Jour 15, 1 heure après le challenge à la scopolamine</p>  <table border="1"> <caption>Puissance EEG (µV) moyenne</caption> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Puissance EEG (µV) moyenne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>~2.3</td> </tr> <tr> <td>DPZ</td> <td>~2.4</td> </tr> <tr> <td>THN201</td> <td>~3.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>* p=0.05, THN201 vs DPZ NS, non significatif, DPZ vs Placebo</p>	Traitement	Puissance EEG (µV) moyenne	Placebo	~2.3	DPZ	~2.4	THN201	~3.1	<p>Temps de réaction Jour 15, 1 heure après le challenge à la scopolamine</p>  <table border="1"> <caption>Temps de réaction (ms) variation par rapport à la baseline médiane</caption> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Temps de réaction (ms) variation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>~95</td> </tr> <tr> <td>DPZ</td> <td>~68</td> </tr> <tr> <td>THN201</td> <td>~68</td> </tr> </tbody> </table> <p>* p=0.03 pour THN201 vs Placebo * p=0.04 pour DPZ vs Placebo</p>	Traitement	Temps de réaction (ms) variation	Placebo	~95	DPZ	~68	THN201	~68
Traitement	Vitesse mémorielle (ms) moyenne																									
Placebo	~3850																									
DPZ	~3650																									
THN201	~3550																									
Traitement	Puissance EEG (µV) moyenne																									
Placebo	~2.3																									
DPZ	~2.4																									
THN201	~3.1																									
Traitement	Temps de réaction (ms) variation																									
Placebo	~95																									
DPZ	~68																									
THN201	~68																									
<p>Augmentation significative de la vitesse mémorielle sous THN201 contre Placebo (p=0.04) 1 heure après challenge à la scopolamine. Pas d'effet significatif du donépézil comparé au placebo</p>	<p>Augmentation significative de la puissance EEG dans la bande gamma par le THN201 vs DPZ (p=0.05) 1 heure après challenge à la scopolamine. Pas d'effet significatif du DPZ vs Placebo.</p>	<p>Amélioration significative du temps de réaction sous THN201 (p=0.03) et DPZ (p=0.04) contre Placebo 1 heure après challenge à la scopolamine.</p>																								
<p>Profil pharmacologique de THN201 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Plus forte fluidité mnésique observée dans les tests cognitifs (CDR vitesse mémorielle) par rapport au donépézil seul ▪ Plus forte activité dans la bande gamma de l'EEG impliquée dans des processus cognitifs par rapport au donépézil seul ▪ Profil similaire au donépézil sur les autres paramètres pharmacodynamiques <p>▪ Une excellente tolérance : Les données sur les paramètres de sécurité démontrent une excellente tolérance du THN201 similaire à celle du donépézil.</p>																										

La Société est maintenant à la recherche d'un partenaire industriel afin de poursuivre le développement de ce candidat-médicament avec une étude de phase 2 chez des patients.

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

5.5.2.1 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.

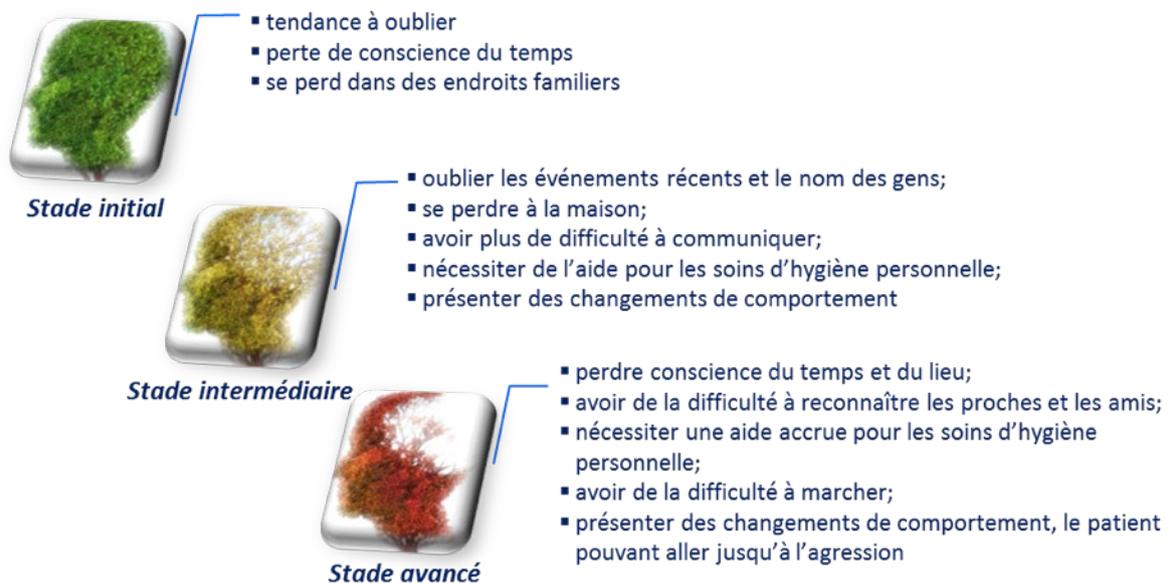


Figure 23 : Stades d'avancement des troubles neuro-cognitifs, OMS, aide-mémoire N°362

¹¹⁵ OMS, aide-mémoire N°362

5.5.2.2 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'enchainent 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.

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

5.5.3.1 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.

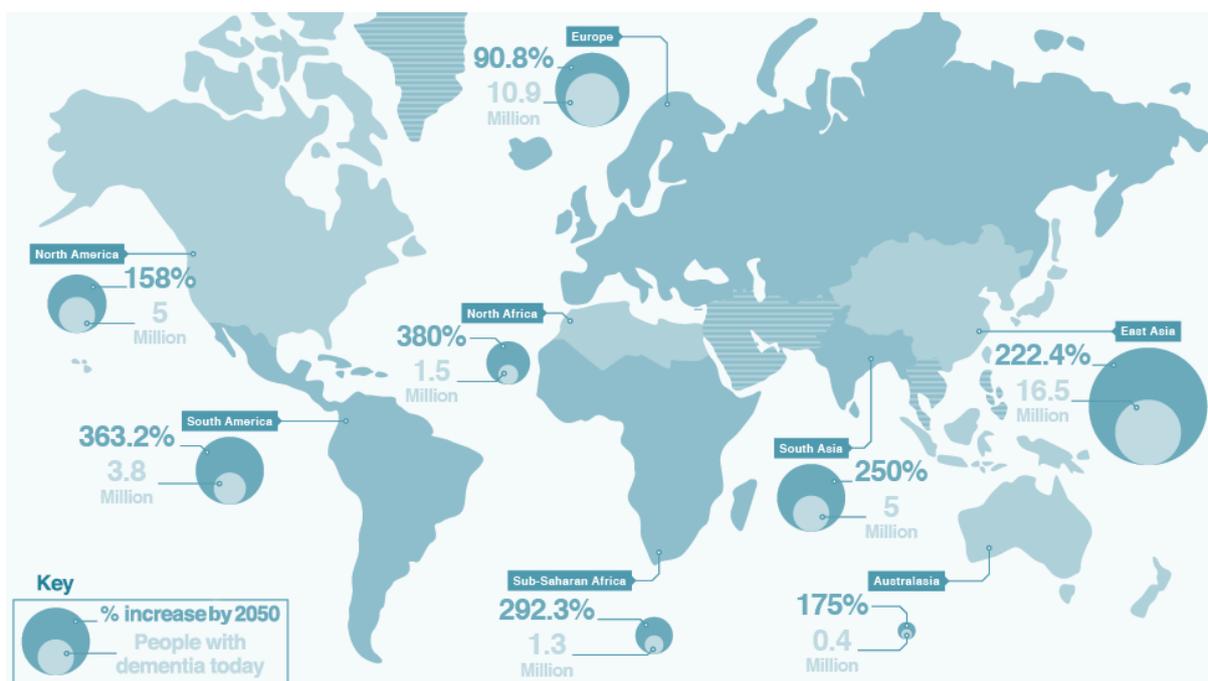


Figure 24 : *The Global Impact of Dementia 2013–2050*, Alzheimer's Disease International (December 2013)

5.5.3.2 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 25 : *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 ;

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

- 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.

5.5.3.3 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.

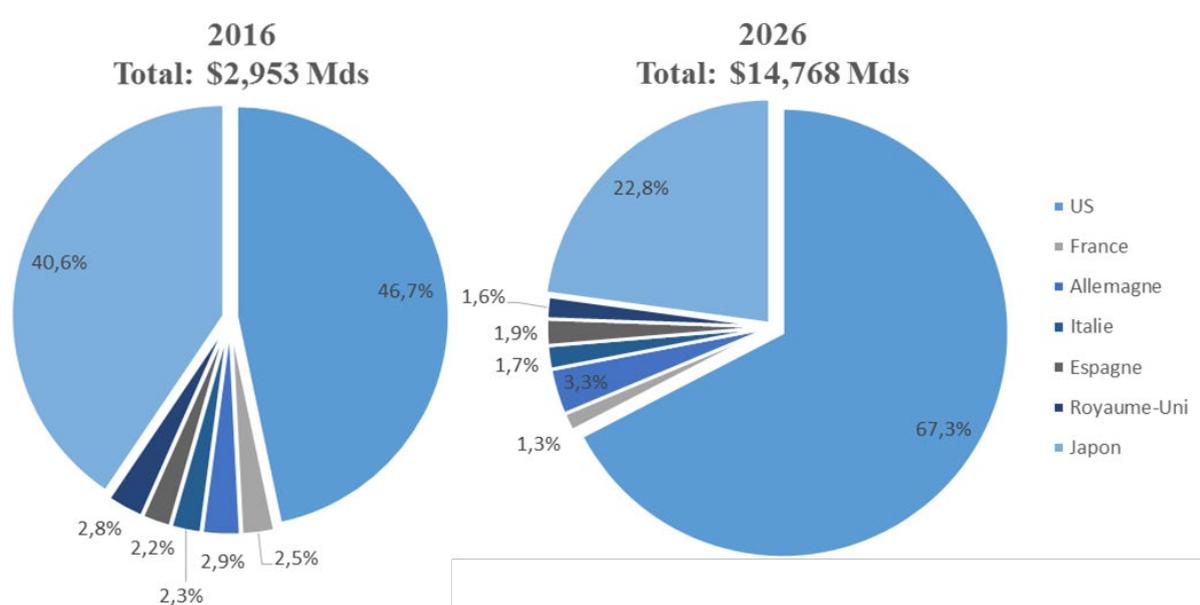


Figure 26 : Chiffre d'affaires estimé des traitements des TNC dans la maladie d'Alzheimer (Informa Medtrack)

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).

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

¹¹⁸ Informa Medtrack

5.5.3.4 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

5.6 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.

5.6.1 Développement préclinique, clinique et en cours avec THN101

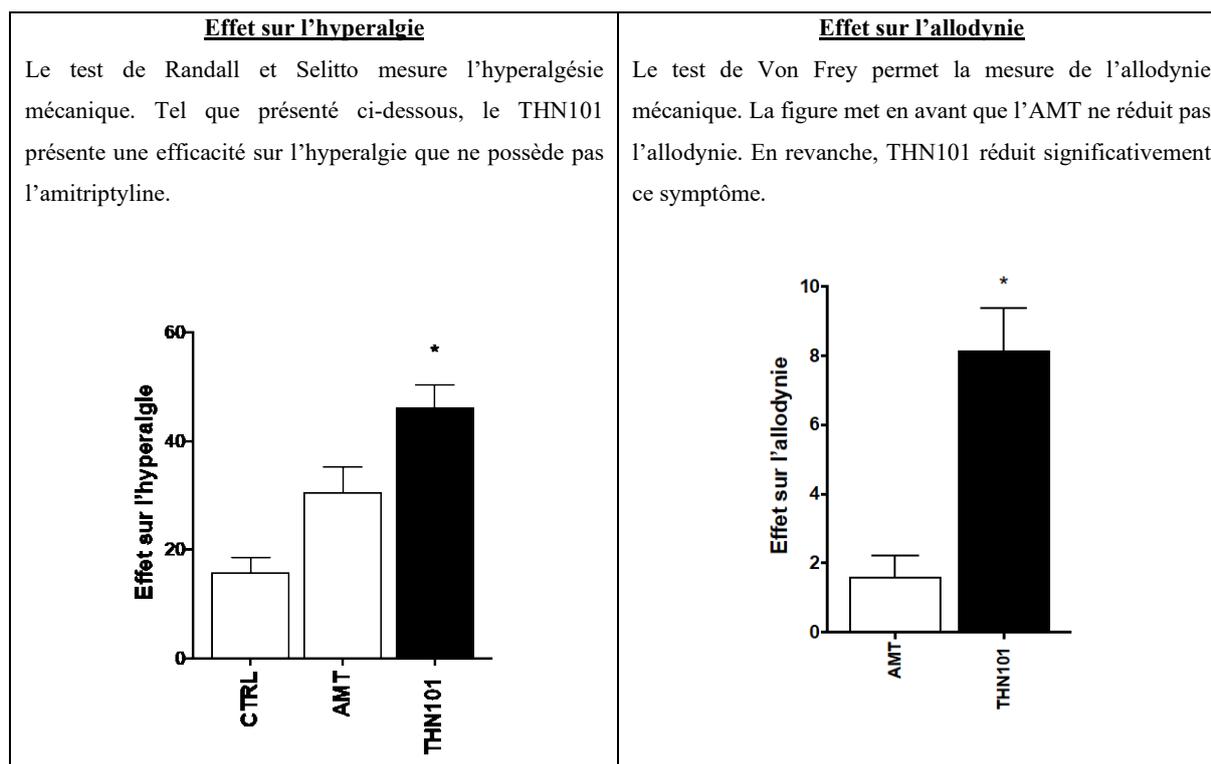
5.6.1.1 Un candidat-médicament plus efficace que le traitement de référence des douleurs neuropathiques dans les modèles précliniques

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'homme ¹¹⁹ 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.

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.



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.

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.

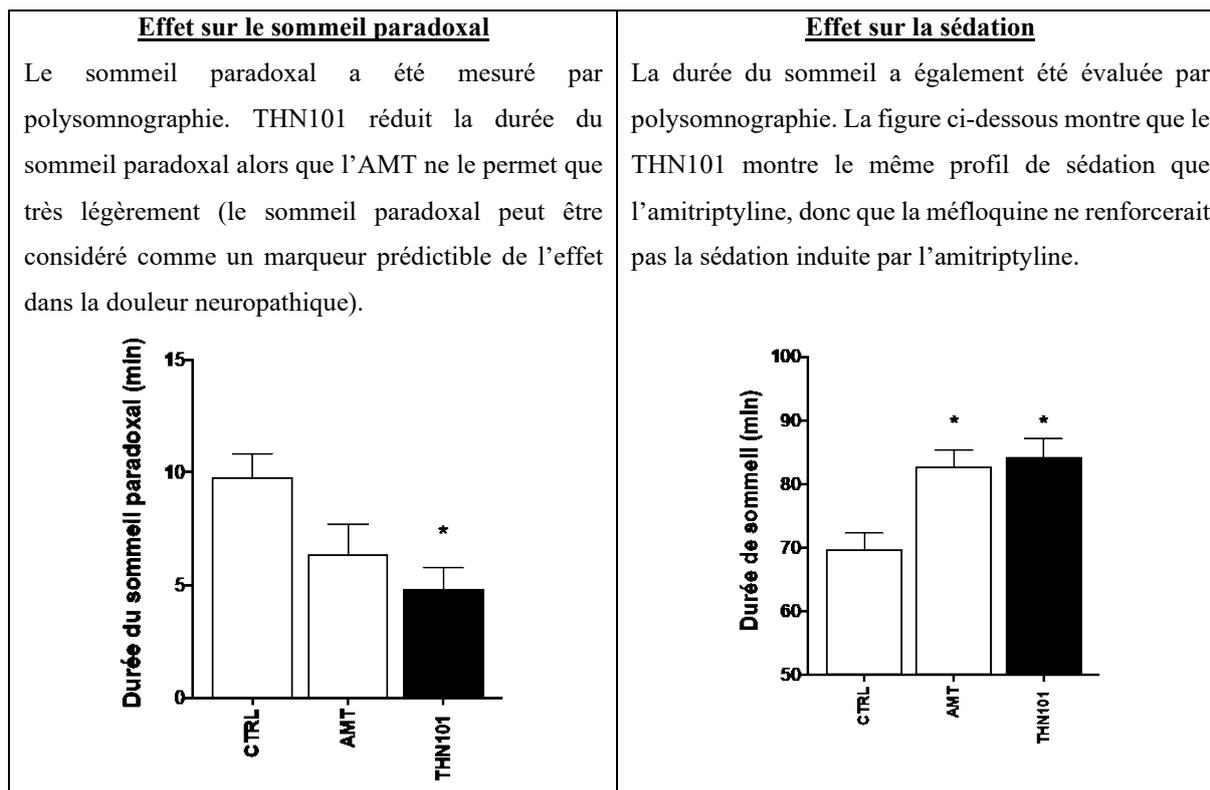


Figure 28 : Evaluation, dans des modèles précliniques des effets de THN101 sur divers symptômes de la douleur neuropathique (hyperalgie, allodynie), sur le sommeil paradoxal et sur la sédation, en comparaison avec l'antidépresseur de référence (amitriptyline). CTRL : Contrôle, sans principe actif ; AMT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

5.6.1.2 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 6 : 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.

5.6.1.3 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. 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 est en cours de préparation.

5.6.2 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.

5.6.3 Marché, opportunité et concurrence des douleurs neuropathiques

5.6.3.1 Épidémiologie des douleurs neuropathiques

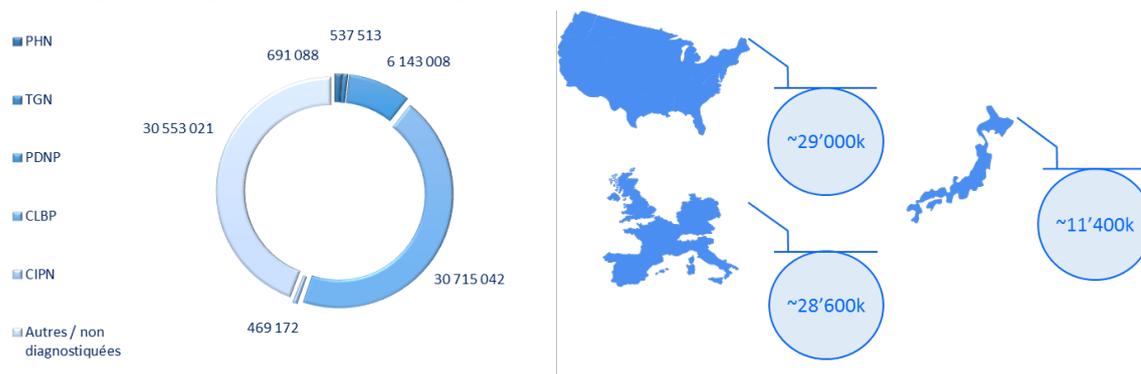


Figure 27 : *Epidémiologie des douleurs neuropathiques dans le monde*^{122,123,124,125,126,127}

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, 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.

5.6.3.1.1 Algorithme de traitement

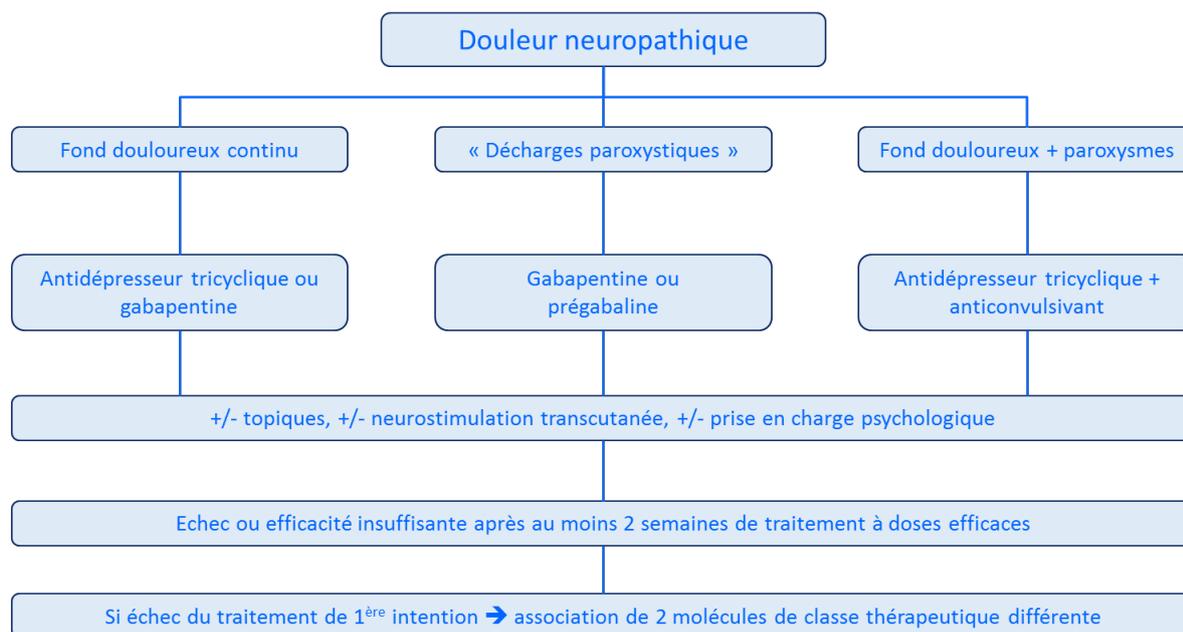


Figure 28 : *Algorithme de traitement*¹²⁹

Selon la nature des douleurs évoquées par le patient, le traitement sera soit initialement basé sur l'utilisation d'un anticonvulsivant (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.

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

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

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.

5.6.3.1.2 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.

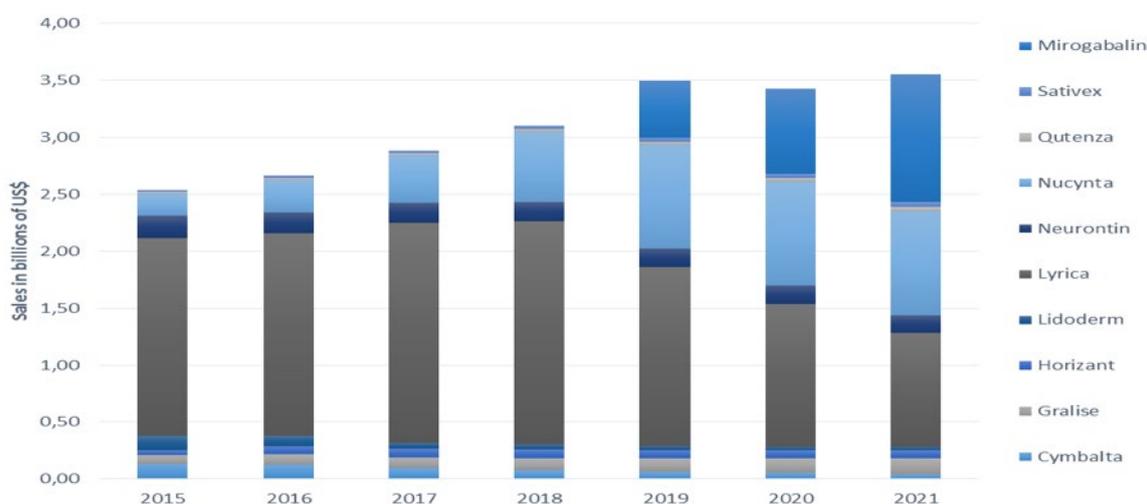


Figure 29 : Chiffre d'affaires estimé des traitements des douleurs neuropathiques (données sources Informa Medtrack)

5.6.3.2 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 de 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 7 : Nombre de projets ciblant les douleurs neuropathiques dans chaque phase de développement clinique et sur le marché (source GlobalData – mars 2018)

¹³⁰ Moore et al. 2015

5.7 BBDF-101 – UN CANDIDAT-MEDICAMENT POUR TRAITER LA MALADIE DE BATTEN, UNE MALADIE PEDIATRIQUE RARE ET ORPHELIN

- La maladie de Batten est une maladie génétique rare affectant le métabolisme du SNC et toujours fatale.
- BBDF101 est un candidat médicament associant le tréhalose avec le miglustat, deux principes actifs présentant chacun une activité distincte et synergique sur l'activité métabolique des cellules cérébrales et contribuant ensemble à rétablir celle-ci.
- Un développement en partenariat avec l'association Beyond Batten Disease Foundation (BBDF), association de patients basée aux Etats-Unis, qui a investi \$30 Mn pour découvrir et développer BBDF101 jusqu'au stade des premiers échanges avec la FDA
- Un plan de développement rationalisé pouvant s'appuyer sur une seule étude pivot réalisée en ouvert contre les données d'histoire naturelle de la maladie
- Un succès dans cette étude pourrait permettre l'enregistrement rapide du produit aux Etats-Unis par une procédure de type Fast Track, ouvrant ainsi un marché à Theranexus un marché potentiel de l'ordre de \$500 Mn.

5.7.1 Mécanisme d'action et preuve de concept dans un modèle de la maladie

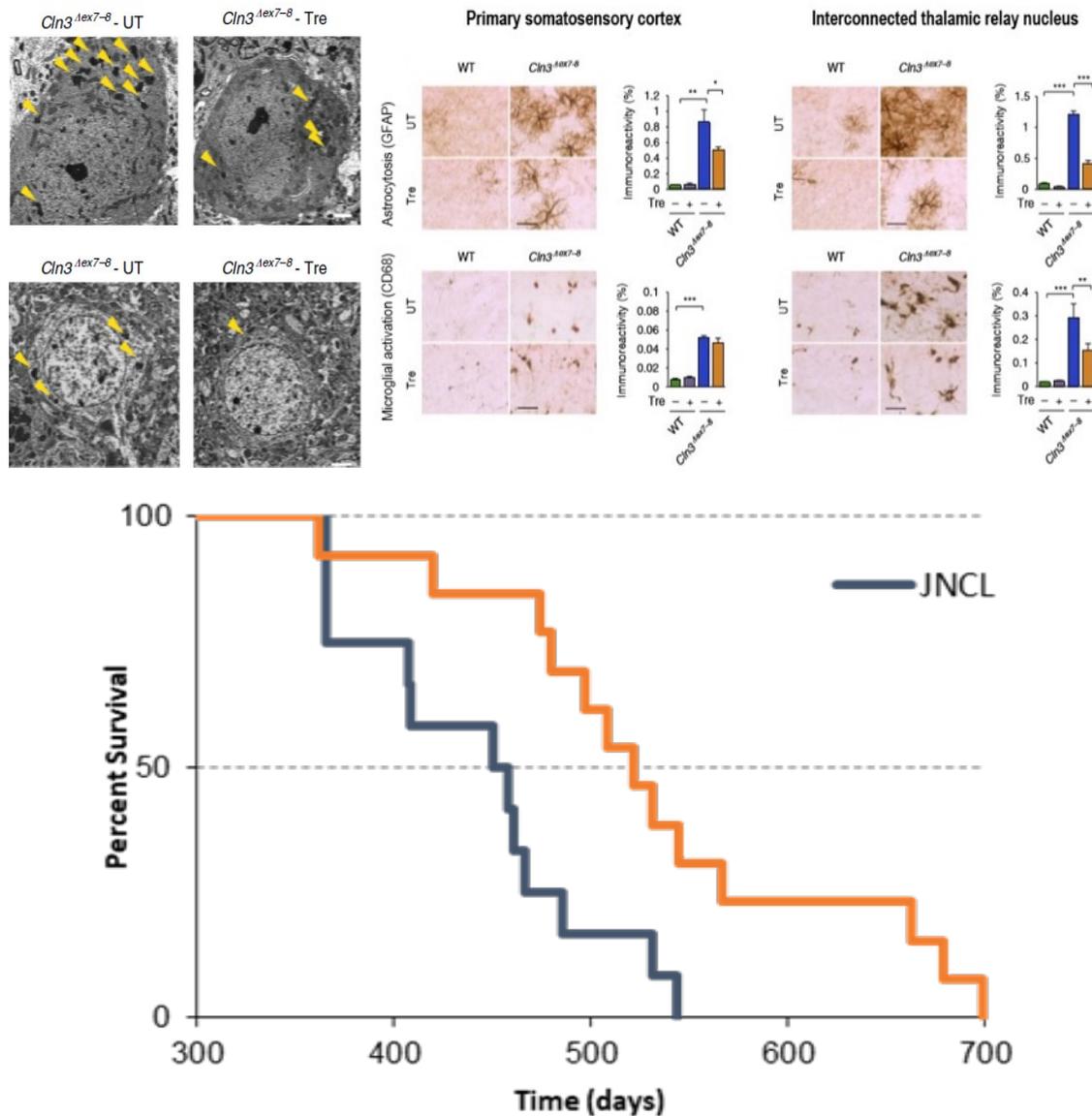
5.7.1.1 Le tréhalose : une molécule activant l'autophagie par son action sur TFEB

Dans le cadre des recherches financées par BBDF sur la maladie de Batten, l'équipe de Marco Sardiello – l'un des leaders mondiaux du domaine – basée au Baylor College of Medicine (Houston, TX) a pu démontrer que l'intérêt du tréhalose, un puissant activateur de l'autophagie, pour réduire les défaillances conduisant à la dégénérescence des neurones dans maladie de Batten. Le tréhalose est un disaccharide traditionnellement utilisé dans l'industrie pharmaceutique en tant qu'excipient, notamment dans les formulations des anticorps monoclonaux dont il contribue à stabiliser la structure.

L'autophagie est un mécanisme permettant à la cellule de recycler ses propres constituants afin de se fournir en substrats, source d'énergie, ou en éléments essentiels à la synthèse de nouveaux constituants cellulaires tels que de nouvelles protéines ou membranes. Le siège de l'autophagie est un organelle appelé lysosome – d'où les maladies génétiques du métabolisme telles que la maladie de Batten tirent leur nom de maladies lysosomales. Ainsi, dans ces maladies et lorsque l'autophagie est défaillante au sein des lysosomes, les déchets cellulaires en recyclage vont s'accumuler dans ces derniers entraînant le dysfonctionnement et finalement la mort cellulaire. Cette mort cellulaire va elle-même entraîner une réponse inflammatoire qui viendra entretenir un cercle vicieux conduisant à la dégénérescence de l'organe considéré.

Le tréhalose agit en activant un facteur de transcription, TFEB, favorisant la restauration du flux autophagique. Les travaux menés par l'équipe de Marco Sardiello ont permis de montrer dans des modèles de la maladie, que cette activation de l'autophagie par le ciblage de TFEB permettait de diminuer la charge lysosomale des neurones (figure X), entraînant une diminution de la mort neuronale et des processus neuroinflammatoires associés

notamment la suractivation de l'astroglie et de la microglie (figure Y), le tout résultant dans une augmentation significative de l'espérance de vie des animaux, celle-ci passant de 544 à 699 jours (figure Z)¹³¹.



5.7.1.2 Le miglustat : une molécule agissant selon le principe de la réduction de substrat

Le miglustat est un médicament mis sur le marché en 2003, aujourd'hui commercialisé par Johnson & Johnson et acquis par cette dernière lors du rachat d'Actelion pour \$30Mds en 2017. Le miglustat est enregistré en Europe pour la prise en charge de deux maladies lysosomales qui sont la maladie de Gaucher et la maladie de Niemann-Pick C, et aux États-Unis pour la maladie de Gaucher.

Le mécanisme d'action du miglustat est d'inhiber une enzyme, la glucosylcéramide synthétase. Cette enzyme est responsable de la première étape de la formation de la plupart des glycosphingolipides, substances qui participent à la constitution des membranes cellulaires. Ces glycosphingolipides sont habituellement recyclés par les lysosomes. En cas de défaillance de l'autophagie, ces derniers vont s'accumuler dans les lysosomes induisant la spirale : mort cellulaire, inflammation, dégénérescence de l'organe considéré. Le miglustat en inhibant la synthèse

¹³¹ Palmieri, M. et al. mTORC1-independent TFEB activation via Akt inhibition promotes cellular clearance in neurodegenerative storage diseases. Nat. Commun. 8, 15793 (2017).

de ces glycosphingolipides permet ainsi de contrôler le flux entrant dans le processus autophagique et ainsi d'éviter la saturation de ce dernier. C'est le principe de la réduction de substrat.

5.7.1.3 Le miglustat augmente également la disponibilité cérébrale du tréhalose

Outre la complémentarité d'action pharmacologique entre les deux produits, le miglustat permet également d'augmenter la biodisponibilité du tréhalose. Effectivement ce dernier est dégradé rapidement par une enzyme, la tréhalase qui est exprimée par de nombreuses cellules du corps. Ce métabolisme rapide du tréhalose aboutit à une exposition plasmatique très faible lorsque celui-ci est administré par voie orale. L'administration par une voie parentérale, telle que la voie intraveineuse, permet d'améliorer considérablement l'exposition plasmatique du tréhalose, mais celui-ci est encore métabolisé assez rapidement par la tréhalase exprimée notamment par les cellules rénales. Le miglustat permet de ralentir ce métabolisme en inhibant la fonction de la tréhalase. Ainsi la combinaison de tréhalose et de miglustat aboutirait à un niveau de disponibilité cérébral (tissu cible) du tréhalose significativement supérieur à celui obtenu avec le tréhalose seul¹³².

5.7.2 Partenariat BBDF/Theranexus et plan de développement de BBDF101

5.7.2.1 Licence exclusive et mondiale entre BBDF et Theranexus portant sur le développement et l'exploitation commerciale de BBDF101

La licence exclusive mondiale entre la fondation BBDF et Theranexus est décrite dans la section 20.2- contrats importants.

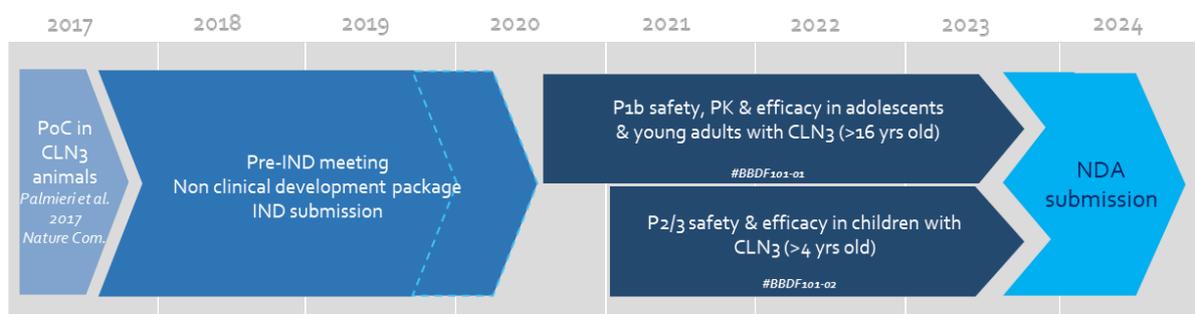
5.7.2.2 Echanges préliminaires avec la FDA et plan de développement prévisionnel

La fondation BBDF a obtenu en mai 2018 une réunion avec la FDA dans le cadre de la procédure de « pre-IND meeting ». Au cours de cette réunion, la FDA a ainsi validé que BBDF101 pourrait bénéficier d'un programme de développement rationalisé. Ce programme pourra se décomposer en deux étapes : une première partie devant permettre d'explorer la pharmacocinétique et la bonne tolérance de la combinaison tréhalose et miglustat chez des patients adolescents et jeunes adultes (patients de plus de 16 ans) et une seconde visant à évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement chez des enfants âgés de 4 à 16 ans. La première étape est prévue pour durer 16 semaines, les patients entrant ensuite dans une phase de tolérance et d'efficacité devant durer deux années supplémentaires. Ces patients adultes et adolescents seront rejoints dans cette partie tolérance/efficacité par des jeunes patients âgés de 4 à 16 ans. Au total nous prévoyons de recruter 35 patients dans cette étude qui sera conduite exclusivement aux Etats-Unis

Nous prévoyons de recruter les premiers patients adolescents et jeunes adultes dans l'étude d'ici la fin de l'année 2020, sous réserve que l'impact de la crise sanitaire liée au Covid-19 ne ralentisse les activités réglementaires, opérationnelles et cliniques aux Etats-Unis. Au total, et en prévoyant une période de recrutement qui durerait entre 6 et 12 mois, nous pourrions obtenir les résultats de l'étude pivot d'efficacité d'ici la fin de l'année 2023. Dans l'intervalle, nous prévoyons également de réaliser une analyse intermédiaire qui doit définir l'opportunité de poursuivre l'étude. A la disponibilité des résultats finaux, et si le produit bénéficie du statut « Fast Track

¹³² Cendret, V. et al. Synthetic deoxynojirimycin derivatives bearing a thiolated, fluorinated or unsaturated N-alkyl chain: Identification of potent α -glucosidase and trehalase inhibitors as well as F508del-CFTR correctors. *Org. Biomol. Chem.* 13, 10734–10744 (2015).

Designation » de la FDA, nous anticipons que nous pourrions bénéficier ainsi d'une revue prioritaire par la FDA et ainsi obtenir une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis dans les six mois suivant le dépôt de notre dossier de demande d'autorisation. Si l'ensemble de ces conditions sont bien réunies, BBDF101 pourrait être disponible sur le marché américain courant 2024. Par ailleurs la Société envisage de s'appuyer sur son étude américaine afin de solliciter un enregistrement en Europe une fois celui-ci obtenu aux USA.



5.7.3 La forme juvénile de la maladie de Batten

5.7.3.1 Description de la maladie

La forme juvénile de la maladie de Batten ou maladie de Spielmeyer-Vogt, ou encore maladie CLN3, est une maladie génétique lysosomale affectant principalement le système nerveux. Il n'existe à ce jour aucun traitement pour cette maladie rare et mortelle.

Au sein des maladies lysosomales, la forme juvénile de la maladie de Batten appartient à un groupe plus large de pathologies appelées céréoïde-lipofuscinose neuronales (CLN). Plus de 400 mutations dans 13 gènes ont pu être associées aux variantes de CLN, qui présentent toutes une déficience de la fonction lysosomales et se ressemblent entre elles par leur tableau clinique. Elles diffèrent cependant les unes des autres sur le plan clinique par l'âge d'apparition des premiers symptômes ainsi que par la vitesse de progression de la maladie, ces différences cliniques étant expliquées par le fait que chaque mutation va venir affecter une protéine lysosomale différente. Parmi les CLN, seule la CLN2 bénéficie aujourd'hui d'un traitement, le Brineura® de la société de biotechnologie Biomar, ce médicament ayant été approuvé en 2017.

La maladie CLN3 est une maladie de génétique qui affecte principalement le système nerveux et est systématiquement mortelle. Les enfants atteints de la maladie CLN3 se développent normalement, excellant même à l'école jusqu'à l'âge de 4 à 7 ans, lorsque la perte de vision progressive devient perceptible (Aberg et al., 2011 ; Bozorg et al., 2009). De façon concomitante ou peu de temps après, les parents signalent des changements de personnalité et des problèmes de comportement. En règle générale, dans les 2 à 3 ans suivant l'apparition des symptômes, une perte de vision totale se produit et les crises commencent. Ceci est suivi d'une baisse de la parole, d'une perte progressive de la coordination motrice et d'une atteinte cardiaque. La psychose, les hallucinations et / ou la démence peuvent apparaître à tout moment pendant la maladie. Finalement, les enfants se déplacent en fauteuil roulant, puis sont alités et meurent à la fin de l'adolescence ou au début de la vingtaine (Ostergaard, 2016).

Epidémiologie

Il existe relativement peu de données disponibles concernant l'épidémiologie de la forme juvénile de la maladie de Batten et plus largement les CLN en général. Les données existantes sur la forme juvénile de la maladie de

Batten ainsi que les études génétiques réalisées à partir d'échantillons de patients, tendent à montrer que la maladie est plus prévalente dans les populations d'origine scandinave du fait d'un effet fondateur identifié dans cette région d'Europe. Ceci résulte dans une distribution géographique de la maladie principalement centrée sur le nord de l'Europe (pays Scandinaves, Royaume-Unis, Allemagne et Pays-Bas) ainsi que sur les Etats-Unis. La maladie est par ailleurs dite autosomale récessive, c'est-à-dire qu'un couple dont les deux parents sont porteurs du gène déficient a une chance sur quatre d'avoir un enfant atteint de la maladie pour chaque nouvelle naissance.

On estime globalement qu'il y aurait près de 3'000 patients atteints de CLN répartis entre l'Europe et les Etats-Unis et dont une majorité seraient atteints de la forme juvénile de la maladie qui est la plus prévalente des CLN¹³³. Toutefois et dans l'état actuel de nos connaissances sur la maladie il nous est aujourd'hui difficile de définir un nombre plus précis de patients. La société Amicus qui dispose également d'un candidat médicament visant à traiter la forme juvénile de la maladie de Batten indique quant à elle qu'il y aurait près de 5'000 patients atteints par celle-ci dans le monde¹³⁴.

5.7.3.2 Taille de marché et comparables

Il n'existe pas de traitement disponible pour aider les malades atteints de la forme juvénile de la maladie de Batten. Nous n'avons dès lors aucun comparateur direct que nous pourrions utiliser afin de définir une taille de marché. Toutefois, nous avons accès à plusieurs produits comparables qui ont été enregistrés dans le passé pour le traitement de différentes maladies lysosomales. Notre comparateur le plus proche est le Brineura® de la société Biomarin approuvé en 2017 comme traitement de la forme infantile tardive CLN2. Cette forme de la maladie de Batten est moins fréquente avec près de 750 patients répartis entre l'Europe et les Etats-Unis, mais elle est également plus sévère avec des premiers symptômes se manifestant entre l'âge 2 et 4 ans et son issue est toujours fatale à l'entrée dans l'adolescence. Ce médicament injecté directement dans les ventricules cérébraux à l'aide d'une pompe implantée chirurgicalement, a bénéficié d'un chemin de développement rationalisé identique à celui qui est aujourd'hui envisagé avec BBDF101 (une seule étude pivot contre données d'histoire naturelle de la maladie). Ce produit a été enregistré sur la base d'une évolution moins rapide des symptômes des patients traités tels qu'évalués par une échelle fonctionnelle spécifique des CLN.

Aujourd'hui le Brineura® bénéficie d'un prix de traitement annuel de l'ordre de US\$ 700'000 – les prévisions de chiffres d'affaire au pic de ventes pour ce médicament sont estimées à \$US 359 Mn. Par ailleurs, Biomarin a pu bénéficier lors de l'enregistrement du Brineura du dispositif « Rare Pediatric Designation » lui permettant d'accéder ainsi à un « voucher » cessible permettant à tout produit de bénéficier d'une revue prioritaire de la FDA. Biomarin a cédé ce « voucher » en 2017 pour un montant de US\$ 125 Mn.

Le Brineura® s'inscrit dans la lignée des autres traitements existants pour des maladies lysosomales avec un prix important pour un traitement apportant un bénéfice avéré pour un nombre restreint de patients (voir [tableau D](#))

¹³³ National Organization for Rare Disorders – Rare disease database

¹³⁴ Présentation investisseurs Amicus 38ème conférence JP Morgan Healthcare. Janvier 2020

 (miglustat) capsules	 (α1glucosidase alfa)	 (idursulfase)	 (cerliponase alfa)
6,000 cases USA 5,000 cases EU	5,000 cases USA 1,800 cases EU	500 cases USA 400 cases EU	500 cases USA 250 cases EU
Gaucher disease	Pompe disease	Hunter syndrome	NCL2
\$240,000/yr/patient €55,000/yr/patient	\$300,000/yr/patient	\$375,000/yr/patient	\$700,000/yr/patient
Peak (2014): \$113m	Peak (2018): \$947m	Peak (2018): \$634m	Peak (2027): \$359m (f)
Notes: All drugs have 'Orphan Drug Designation' status and Brineura obtained a pediatric voucher (sold for \$125m)			

5.7.3.3 Autres candidats médicaments en développement

A notre connaissance, un seul candidat médicament est aujourd'hui entré en développement clinique pour le traitement de la forme juvénile de la maladie de Batten. Ce candidat médicament est une thérapie génique développée par la société Amicus Therapeutics et ciblant la mutation la plus fréquemment à l'origine de la maladie (entre 70% et 80% des cas). Amicus Therapeutics a initié avec ce candidat médicament une première étude clinique de phase 1b visant à évaluer la tolérance au produit chez 7 patients à un stade extrêmement précoce de la maladie. Cette première étude menée en ouvert et qui doit durer 36 mois doit également permettre de collecter des données d'efficacité préliminaires qui devraient être disponibles au T3 2023 et devrait se poursuivre par une étude pivot avant enregistrement.

Par ailleurs la Société Polaryx Therapeutics a annoncé au mois d'avril 2020 avoir obtenu une autorisation d'essai clinique aux USA (IND) pour son candidat-médicament PLX200 (molécule repositionnée sans qu'il soit précisé clairement laquelle)¹³⁵. Cependant à ce stade aucune autre information n'a été communiquée par cette société, nous n'avons donc pas de visibilité sur le calendrier d'un éventuel essai clinique.

5.8 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

¹³⁵ Communiqué de presse de la société Polaryx Therapeutics, 8 avril 2020

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 8 : 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.

5.9 ORGANISATION DE LA SOCIETE

5.9.1 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 :

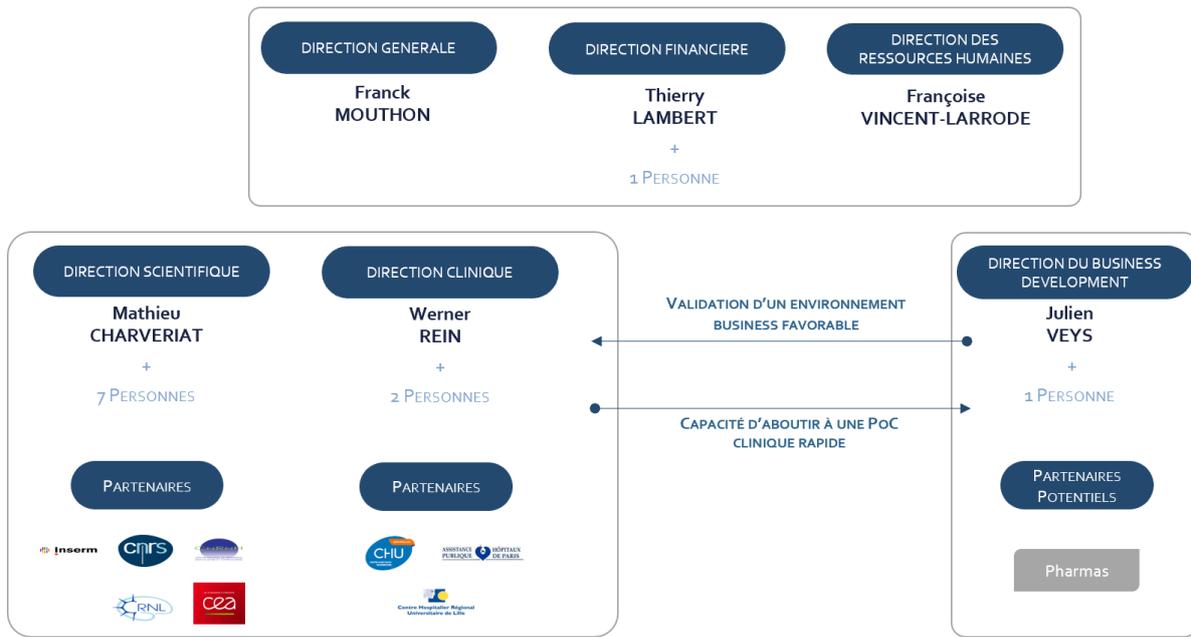


Figure 30 : Organisation de la Société (Source: Theranexus)

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 7 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

Direction des Ressources Humaines :

Le rôle de la Direction des Ressources Humaines est principalement d'assurer le développement et le recrutement des compétences au sein de la société.

La Direction des Ressources Humaines est assurée par Françoise Vincent-Larroché (poste à temps partiel).

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 notamment :

- 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.

5.9.2 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.

Françoise VINCENT-LARRODE, Directrice des Ressources Humaines

Françoise VINCENT LARRODE a rejoint Theranexus en 2018 en qualité de Directrice des Ressources Humaines après avoir accompagné la société en tant que Conseil au sein de son propre cabinet depuis 2015.

Juriste de formation (Université Paris-Saclay, CEDEP/INSEAD: cycle GMP) elle a exercé auparavant des responsabilités au sein de l'alliance Renault Nissan et notamment du Groupe Renault dans la fonction Ressources Humaines: recrutement, formation, relations sociales, DRH de la banque de Groupe et Conseil en développement des carrières et compétences de plusieurs filières métiers (finances, juridique, audit, achats, ingénieries mécaniques) sur un périmètre global .Elle a travaillé pendant plusieurs années avec Nissan.

5.9.3 Entourage scientifique

En juin 2019, Theranexus a constitué son Conseil Scientifique composé de 4 experts de renom qui a pour mission d'assister et de conseiller la Société dans ses choix notamment dans les stratégies d'identification, de sélection et de qualification de candidats médicaments ciblant les interactions entre les deux populations cellulaires du cerveau, les neurones et les cellules gliales dans le domaine des maladies du Système Nerveux Central (SNC).

Le conseil scientifique est composé du Dr Didier Cussac, Dr Jean-Antoine Girault, Dr Philippe Marin et du Dr Paul Moser sous la conduite du Dr Mathieu Charvériat, Directeur Scientifique de Theranexus et de Werner Rein, son Directeur Médical.

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

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.

6. ORGANIGRAMME

6.1 ORGANIGRAMME JURIDIQUE

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

6.2 SOCIETES DU GROUPE

Néant.

6.3 PRINCIPAUX FLUX INTRA-GROUPE

Non applicable.

7. EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

7.1 PRESENTATION GENERALE

7.1.1 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 plusieurs pathologies dans lesquelles Theranexus a déjà conduit des essais cliniques de candidats-médicaments basés sur ce principe :

- La somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson : un essai positif de Phase 2 du THN102 chez des patients Parkinsoniens pour lequel les résultats ont été annoncés en Mars 2020 
 - 75 patients atteints de la maladie de Parkinson et présentant une somnolence diurne excessive (SDE) invalidante ont été recrutés en Europe et aux États-Unis. L'étude a été menée en double aveugle contre placebo dans un protocole dit en "cross-over", c'est-à-dire que chaque patient a reçu successivement par périodes de 2 semaines séparées par des intervalles sans traitement d'une semaine et dans un ordre aléatoire, l'ensemble des traitements suivants : THN102 200mg modafinil / 2mg flécaïnide, THN102 200mg modafinil / 18mg flécaïnide ou un placebo.
 - Le THN102 atteint avec succès le critère principal d'efficacité et augmente fortement la proportion de patients ne présentant plus de somnolence diurne pendant la durée du traitement. En effet, L'étude a démontré l'efficacité de THN102 à la dose THN102 200mg modafinil / 2mg flécaïnide (« THN102-200/2 ») avec une supériorité significative par rapport au placebo pour réduire la SDE mesurée par l'ESS (Epworth Sleepiness Scale – échelle de somnolence de référence de 0 à 24). Le score ESS s'améliore de 3,9 points chez les patients après traitement par THN102-200/2. Cette amélioration est hautement significative (p=0,01) par rapport à celle du placebo (2,4 points). De plus, la proportion de patients ne présentant plus de somnolence diurne excessive pendant la durée du traitement (communément définie comme ESS<11, Johns, 1997) est nettement plus importante sous THN102-200/2 que sous placebo (27,5% v. 16,2% - p=0,05).
 -

- Les démences (la plus fréquente étant la maladie d'Alzheimer) : une étude de Phase 1b (conduite chez des volontaires sains) et dont les résultats ont été annoncés en janvier 2020 a mis en évidence un élargissement du profil pharmacologique par rapport au médicament de référence (le Donépézil) ;
- Les douleurs neuropathiques : un essai de Phase 1a (tolérance et pharmacocinétique) a été conduit en 2019 et a démontré la bonne tolérance de THN101

De plus Theranexus a signé en Décembre 2019 un accord de licence exclusive mondial avec la fondation américaine Beyond Batten Disease Foundation portant sur le candidat-médicament BBDF-101, découvert au travers de travaux menés par la fondation et ses partenaires scientifiques académiques et destiné à traiter les patients atteints de la forme juvénile de la maladie de Batten.

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, et dans une moindre mesure par d'autres instruments financiers (dont une émission d'ABSA en juillet 2019) et par des avances remboursables/financements publics (via subventions) accordés par Bpifrance ainsi que par les remboursements reçus au titre du Crédit Impôt Recherche et la mise en place d'emprunts bancaires totalisant 2,5M€ auprès de trois banques.

Le présent Chapitre a pour but de présenter les résultats et la situation financière de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2019 et 31 décembre 2018.

Le lecteur est invité à lire le présent Chapitre au regard de l'ensemble du présent document d'enregistrement. Il est particulièrement invité à consulter le descriptif détaillé de l'activité de la Société présenté au Chapitre 5 du présent document d'enregistrement et à prendre connaissance du Chapitre 3 sur les risques potentiels.

7.1.2 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.

7.2 COMPARAISON DES INFORMATIONS FINANCIERES DE LA SOCIETE POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DECEMBRE 2019 ET 31 DECEMBRE 2018

7.2.1 Analyse du compte de résultat

	31/12/2019 (12 mois)	31/12/2018 (12 mois)
Chiffre d'affaires	0	0
Autres produits d'exploitation	617 232	175 353
Produits d'exploitation	617 232	175 353
Autres achats et charges externes	5 426 344	4 969 019
Impôts, taxes et versements assimilés	22 135	21 370
Salaires et traitements	1 762 505	1 559 762
Charges sociales	590 282	557 529
Dotations aux amortissements sur immobilisations	154 067	55 202
Autres charges	38 664	2 916
Charges d'exploitation	7 993 996	7 165 799
Résultat d'exploitation	-7 376 765	-6 990 445
Résultat Financier	-241 330	-31 302
Résultat Courant avant impôts	-7 618 095	-7 021 747
Résultat exceptionnel		
Résultat Net	-5 579 773	-5 300 630

7.2.2 Chiffre d'affaires et produits d'exploitation

Au cours des exercices clos le 31 décembre 2019 et le 31 décembre 2018, 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 563 851 € au 31 décembre 2019, contre 110 929 € au 31 décembre 2018. 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 Bpifrance.

	31/12/2019 (12 mois)	31/12/2018 (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	563 851	110 929
Reprises sur amort. et prov., transfert de charges	33 373	31 629
Autres produits	20 007	32 795
Total des produits d'exploitation	617 232	175 353

Autres produits d'exploitation

Les autres produits d'exploitation sont constitués de transferts de charges réalisés par la Société, ils ressortent à 20 007 € pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 contre 32 795 € pour l'exercice clos le 31 décembre 2018.

7.2.3 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 2019 et le 31 décembre 2018 :

	31/12/2019 (12 mois)	31/12/2018 (12 mois)
Achat d'études et prestations de recherche	4 573 064	4 267 918
Honoraires	395 885	226 609
Frais de voyage et déplacement, réception	107 052	110 849
Publicités	121 640	124 862
Divers	228 702	238 781
Autres achats et charges externes	5 426 344	4 969 019

Les autres charges externes sont essentiellement constituées des frais de recherche et développement comptabilisés dans les Achats d'études et prestations de recherche. Au cours de l'année 2019 ces dépenses de développement ont majoritairement concerné deux programmes :

- THN102, avec une étude clinique de phase 2 dans la somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson démarrée en 2018 et réalisée pour l'essentiel sur 2019 ; et

- THN201, avec une étude clinique de phase 1b dans la démence démarrée également en 2018 et réalisée également pour l'essentiel sur 2019.

En 2018 les dépenses de développement concernaient :

- Le démarrage des deux études mentionnées ci-dessus
- La fin de l'étude de phase 2 du THN102 dans la Narcolepsie

Charges de personnel

Les charges de personnel évoluent de la manière suivante entre le 31 décembre 2018 et le 31 décembre 2019 :

	31/12/2019 (12 mois)	31/12/2018 (12 mois)
Salaire et traitement	1 762 505	1 559 762
Charges sociales	590 282	557 529
Charges de personnel	2 352 787	2 117 291

L'évolution des charges de personnel entre le 31 décembre 2018 et le 31 décembre 2019 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 33 % en 2019 et contre 36 % en 2018.

7.2.4 Résultat financier

Le résultat financier est déficitaire de 241 330 € au 31 décembre 2019 contre une perte de 31.302 € au 31 décembre 2018. Le résultat financier de la Société se décompose comme suit :

	31/12/2019 (12 mois)	31/12/2018 (12 mois)
Revenus de placements financiers	15 798	23 992
Différences positives de change	56	0
Reprises sur dep. Immobilisations Financières	0	1 153
Total des produits financiers	15 854	25 145
Dep. Immobilisations Financières	151 186	0
Différences négatives de change	3 067	0
Intérêts sur autres emprunts	102 931	56 448
Total des charges financières	257 184	56 448
Résultat financier	-241 330	-31 302

L'augmentation des intérêts en 2019 par rapport à 2018 provient de l'effet d'année pleine de l'emprunt bancaire de 2,5 M€ contracté en juillet 2018.

7.2.5 Résultat exceptionnel

Le résultat exceptionnel évolue comme suit entre le 31 décembre 2019 et le 31 décembre 2018 :

	31/12/2019 (12 mois)	31/12/2018 (12 mois)
Produits exceptionnels	0	0
Charges exceptionnelles	0	0
Résultat exceptionnel	0	0

Il n'y a pas de résultat exceptionnel en 2018 et 2019.

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

Le Crédit d'Impôt Recherche de l'exercice 2019 s'élève à 2.014.486 € au titre de l'exercice 2019 contre 1.706.555 € en 2018.

7.2.7 Résultat net

Les pertes enregistrées par la Société s'élèvent à 5.579.773 € et 5.300.630 € respectivement au 31 décembre 2019 et au 31 décembre 2018. 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.

7.2.8 Analyse du bilan

ACTIF	31/12/2019 (12 mois)	31/12/2018 (12 mois)
Concessions, brevets, droits similaires	1 789 712	725 822
Installations tech, matériel & outillage industriels	889 766	0
Autres immobilisations corporelles	12 602	12 394
Autres titres immobilisés	106 303	204 211
Autres immobilisations financières	92 789	147 060
Actif immobilisé net	2 891 172	1 089 486
Autres créances	2 917 313	2 212 807
Charges constatées d'avance	108 726	376 366
Valeurs mobilières de placement	6 026 178	8 017 324
Disponibilités	3 426 023	7 153 555
Actif circulant	12 478 240	17 760 052
Total actif	15 369 412	18 849 539
PASSIF	31/12/2019 (12 mois)	31/12/2018 (12 mois)
Capital social versé	905 603	779 786
Primes d'émission	24 042 190	22 023 067
Report à nouveau	-9 932 862	-4 632 232
Résultat de l'exercice	-5 579 773	-5 300 630
Capitaux Propres	9 435 159	12 869 991
Avances conditionnées	540 000	540 000
Emprunts obligataires convertibles		
Emprunts et dettes financières diverses	2 777 934	3 465 076
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 092 914	1 684 554
Dettes fiscales et sociales	523 405	289 919
Produits constatés d'avance		
Emprunts et dettes assimilées	5 394 253	5 439 549
Total passif	15 369 412	18 849 539

ACTIF

7.2.9 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 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.
- A un accord de licence exclusive mondiale, signé en décembre 2019 avec la fondation américaine Beyond Batten Disease portant sur le candidat-médicament BBDF101, destiné à être testé dans la forme juvénile de la maladie de Batten.

Montant brevets THERANEXUS au bilan au 31/12/2019 : 164 186 €

Montant licences CEA au bilan au 31/12/2019 : 765 842 €

Montant licence BBDF-101 : 1 051 639 €

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.

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 257 488 euros en actions propres et 42 511 euros 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 12.478.240 € au 31 décembre 2019 et 17.760.052 € au 31 décembre 2018, et se décompose de la manière suivante :

	31/12/2019 (12 mois)	31/12/2018 (12 mois)
Autres créances	3 026 039	2 589 173
Valeurs mobilières de placement	6 026 178	8 017 324
Disponibilités	3 426 023	7 153 555
Actif circulant	12 478 240	17 760 052

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.

	31/12/2019 (12 mois)	31/12/2018 (12 mois)
Fournisseurs débiteurs	15 913	36 233
Personnel	8 055	8 680
Organismes sociaux	0	0
Etat, impôts sur les bénéfices	2 014 486	1 730 829
Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	219 979	332 242
Charges constatées d'avance	108 726	376 367
Autres	658 880	104 823
Autres créances	3 026 039	2 589 173

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 108 726 € au 31 décembre 2019 et de 376.367 € au 31 décembre 2018.

9.2.3 Capitaux propres

Les capitaux propres de la Société s'élèvent à 9 435 159 € au 31 décembre 2019 et à 12.869.991 € au 31 décembre 2018. Les variations nettes des capitaux propres de la Société sur les exercices 2018 et 2019 résultent des pertes annuelles reflétant les efforts que la Société a consacrés notamment aux travaux de recherche et développement, diminuées du montant de l'augmentation de capital réalisée en juillet 2019.

9.2.4 Passif non courant

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

	31/12/2019 (12 mois)	31/12/2018 (12 mois)
Emprunts et dettes financières diverses	2 777 934	3 465 076
Passif non courant	2 777 934	3 465 076

Le passif non courant de la Société est constitué de cinq emprunts. Un emprunt de 315 000 € a été contracté par la Société auprès de Bpifrance en juin 2015, et un autre emprunt en octobre 2019 pour 650.000 €. Les trois autres emprunts ont été contractés en juillet 2018 et pour lesquels les soldes résiduels sont de 618.750 € auprès de la Société Générale, 618.750 € auprès de la Caisse d'Epargne et de 645.393 € auprès de la BNP.

9.2.5 Passif courant

Le montant du passif courant de la Société ressort à 2 616 319 € et 1.974.473 € respectivement au 31 décembre 2019 et au 31 décembre 2018. Le passif courant se décompose de la manière suivante :

	31/12/2019	31/12/2018
	(12 mois)	(12 mois)
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 092 914	1 684 554
Dettes fiscales et sociales	523 045	289 919
Produits constatés d'avance	0	0
Passif courant	2 616 319	1 974 473

8. CAPITAUX ET FLUX DE TRESORERIE

8.1 INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT

Au 31 décembre 2019, 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 9 452 201 € contre 15.170.844 € au 31 décembre 2018.

Depuis sa création en 2013, la Société a eu recours à plusieurs sources de financement, la plus importante étant les augmentations de capital dont notamment l'introduction en bourse réalisée en Octobre 2017. Dans une moindre mesure la société a fait appel à des subventions et avances remboursables, au crédit impôt-recherche et aux emprunts bancaires.

8.1.1 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-Alpes¹³⁶ Création, représentant un apport en numéraire d'un montant total de près de 2,5 M€.

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.

En juillet 2019, la société a réalisé une augmentation de capital d'un montant de 2,14 M€ par émission de 503 270 d'ABSA, composées chacune d'une action ordinaire et d'un BSA, deux BSA donnant la possibilité de souscrire à une action ordinaire nouvelle (au prix unitaire de 5,57€) pendant une période de deux ans. Les ABSA ont été émises au prix unitaire de 4,46€.

Au 31 décembre 2019, la Société possède un capital social de 905.603,25 € constitué de 3.622.413 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.

¹³⁶ Rhône-Alpes Création devient KREAXI en fusionnant avec Banexi Ventures Partners

8.1.2 Financement par emprunts et autorisation de découvert

8.1.2.1 Emprunts auprès de Bpifrance

La Société a contracté en 2015 un emprunt auprès de Bpifrance d'un montant de 350.000 € d'une durée de 8 ans à un taux annuel de 5,88%. Au 31 décembre 2019, cet emprunt figure pour un montant de 245 000 €.

La Société a contracté en 2018 un deuxième emprunt auprès de Bpifrance d'un montant de 650.000 € d'une durée de 8 ans à un taux annuel de 4,06%. Au 31 décembre 2019, cet emprunt figure pour un montant de 650.000 €.

8.1.2.2 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 Bpifrance (le coût de la garantie étant facturée par Bpifrance à la Société).

8.1.3 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 Bpifrance 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.

8.1.4 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 2019 et 2018, au titre du régime des PME communautaire conformément aux textes en vigueur. Le Crédit Impôt Recherche de l'exercice 2019 s'élève à 2 014 k€ contre 1 707k€ en 2018.

8.1.5 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 :

- 42.075 € charges sociales comprises au 31/12/2018
- 84 810 € charges sociales comprises au 31/12/2019

- 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 766 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 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.

8.2 FLUX DE TRESORERIE

8.2.1 Flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles

La marge brute d'autofinancement de la Société est de (5.171.588) € au 31/12/2019 contre (5.188.768) € au 31/12/2018. Cette variation est principalement liée à la conduite des essais cliniques de phase 2 dans la maladie de Parkinson et de phase 1b dans la Démence, démarrés en 2018 mais réalisés principalement au cours de l'année 2019. La variation du besoin en fonds de roulement est de +204.980 € au 31/12/2019 contre (344.354) € au 31/12/2018. Cette évolution est due à une baisse des créances et des dettes d'exploitation de la Société depuis 2019. Au global, les flux de trésorerie générés par l'activité de la Société sont (4.966.608) € et (5.538.790) € respectivement au 31/12/2019 et au 31/12/2018.

8.2.2 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 (2.106.937) € au 31/12/2019 contre (461.134) € au 31/12/2018. Cette variation est due à la hausse des immobilisations incorporelles au cours de l'exercice 2019, du fait de l'investissement dans du matériel de laboratoire dans le cadre du projet Neurolead.

8.2.3 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 1.345.902 € au 31/12/2019 et à 2.944.688 € au 31/12/2018. Cette variation de ces flux de trésorerie est due principalement à l'augmentation de capital réalisée en juillet 2019.

En euros	Déc-19	Déc-18
Résultat net de l'exercice	- 5 579 773	- 5 300 630
Elimination des charges et des produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité		
Dotation aux amortissements	154 067	55 202
Dotation aux provisions	151 186	- 1 153
Plus-values de cession nettes d'impôt	-	-
Intérêt financiers nets payés	102 931	57 812
Marge brute d'auto-financement	- 5 171 588	- 5 188 768
Variation des intérêts courus sur obligations convertibles et emprunts		- 5 668
Variation du besoin en fond de roulement		
Variation des autres créances	436 866	1 122 191
Variation des dettes d'exploitation	641 846	777 836
Variation du besoin en fond de roulement	204 980	- 344 354
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE	- 4 966 608	- 5 538 790
Acquisition d'immobilisations		
Immobilisations incorporelles	1 127 828	319 920
Immobilisations corporelles	980 103	8 703
Immobilisation financières	- 993	135 512
Cessions d'immobilisations, nettes d'impôt		
Immobilisations incorporelles	-	-
Immobilisations corporelles	-	-
Immobilisation financières	-	-
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT	- 2 106 937	- 461 134
Augmentation de capital en numéraire	2 144 940	
Souscription d'emprunts		3 150 000
<i>Dont Emprunts bancaires</i>		2 500 000
<i>Dont Emprunts BPI</i>		650 000
Intérêt financiers nets versés	- 10 2 931	- 57 812
Remboursement d'emprunt	- 687 107	- 147 500
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT	1 345 902	2 944 688
VARIATION DE TRESORERIE	- 5 718 643	- 3 055 239
Trésorerie d'ouverture	15 170 844	18 226 083
Trésorerie de clôture	9 452 201	15 170 844
Variation de trésorerie	- 5 718 643	- 3 055 239

8.3 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 d'enregistrement.

8.4 RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX

Néant.

8.5 SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS

La société dispose d'une trésorerie de 9 452 201 k€ au 31 décembre 2019, qui doit permettre de couvrir les besoins de trésorerie sur les douze prochains mois.

9. 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 2018 et 2019 s'élevait respectivement à 5.360 K€ et à 5 644 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.

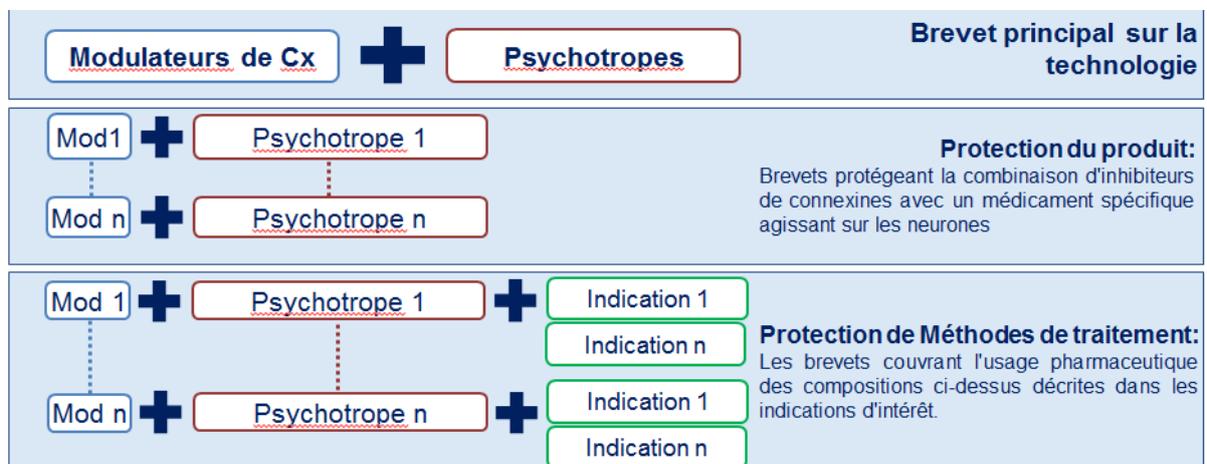
9.1 BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS

9.1.1 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	Références	Candidat-médicament	Indication principale	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	AD10545 (CEA) D26688 (Regimbeau)	Brevet principal sur la technologie		2008	CEA + BMSystems Licence exclusive mondiale
Famille II	Combinaisons thérapeutiques : un agent anti-connexine (typiquement l'acide méclofénamique ou la méfloquine) + un inhibiteur d'acétylcholinestérase (de préférence le donépézil) (THN201)	AD13230 (CEA) D30334 (Regimbeau)	THN201	Troubles neurocognitifs dans la maladie d'Alzheimer	2011	CEA Licence exclusive mondiale
Famille III	Combinaisons thérapeutiques : un agent anti-connexine (la flécainide) + une drogue psychotrope (notamment le modafinil) (THN102)	AD13055 (CEA) D32623 (Regimbeau)	THN102	Narcolepsie Maladie de Parkinson	2013	CEA Licence exclusive mondiale
Famille IV	Combinaisons thérapeutiques de deux agents inhibant les héli-canaux à connexine tels que la Méfloquine et l'Amitriptyline (THN101)	D35069 (Regimbeau)	THN101	Douleurs neuropathiques	2015	Theranexus
Famille V	Utilisation de l'imagerie MEMRI pour évaluer l'impact d'une molécule sur les connexines cérébrales	B74006 (Regimbeau)	Brevet technologique		2018	Theranexus
Famille VI	Utilisation de la combinaison BBDF101 dans le traitement de la maladie de Batten (et plus largement dans le traitement des pathologies lysosomales). BBDF101= combinaison entre le tréhalose et le miglustat	Cabinet Polsinelli (gestionnaire de la PI de BBDF)	BBDF101	Maladie de Batten	2017	Beyond Batten Disease Foundation Licence exclusive mondiale

A la connaissance de la Société et à la date du présent document d'enregistrement, 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.

9.1.2 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	Etape 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.

9.1.3 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'acétylcholinesterase (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	Etape 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	<i>AUSTRALIE</i>	31/10/2012	AU2012331136	AU2012331136	01/05/2014	Délivrée	31/10/2032
	<i>CANADA</i>	31/10/2012	CA2853325	CA2853325	10/05/2013	Examen en cours	31/10/2032
	<i>CHINE</i>	31/10/2012	CN2012280053256.8	CN103906511	02/07/2014	Délivré	31/10/2032
	<i>US</i>	31/10/2012	US/15/903662			Examen en cours	31/10/2032 ¹
	<i>INDE</i>	31/10/2012	IN3822/DELNP/2014			Examen en cours	31/10/2032
	<i>ISRAEL</i>	31/10/2012	IL232292			Examen en cours	31/10/2032
	<i>JAPON</i>	31/10/2012	JP2014-537665	JP2014532635	08/12/2014	Délivrée	31/10/2032
	<i>EUROPE</i>	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 donépézil.

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

9.1.4 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	
Phases PCT	<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

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.

9.1.5 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	Étape 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	AFRIQUE DU SUD	2018/00122			Examen en cours	15/07/2036
	AUSTRALIE	2016293117			Examen en cours	15/07/2036
	BRESIL	BR 11 2018 000707 2			Examen en cours	15/07/2036
	CANADA	2,992,162			Examen en cours	15/07/2036
	CHINE	201680041509.8	108024976 A	11/05/2018	Examen en cours	15/07/2036
	COREE DU SUD	10-2018-7003822	10-2018-0035219	05/04/2018	Examen en cours	15/07/2036
	USA	15/744,207	US 20180207147	26/07/2018	Examen en cours	15/07/2036 ¹
	RUSSIE	2018102640			Examen en cours	15/07/2036
	INDE	201817000356			Examen en cours	15/07/2036
ISRAEL	256794			Examen en cours	15/07/2036	
JAPON	2018-521711			Examen en cours	15/07/2036	
MEXIQUE	15/07/2016	MX/a/2018/000588		19/10/2018	Examen en cours	15/07/2036
EP	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

9.2 CONTRATS DE COLLABORATION ET DE RECHERCHE ET CONTRATS DE LICENCE

9.2.1 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, ...).

9.2.2 Contrats de licence

9.2.2.1.1 Contrats de licence dont bénéficie la Société

La Société dispose de deux accords de licence en lien avec le projet de développement détaillé dans le présent document d'enregistrement :

- La licence exclusive signée avec le CEA et BMSsystems (le lecteur peut se référer au paragraphe 20.1 du présent document d'enregistrement)

- La licence exclusive mondiale signée avec la fondation BBDF (le lecteur peut se référer au paragraphe 20.2 du présent document d'enregistrement)

La Société ne bénéficie d'aucun autre contrat de licence en lien avec le projet de développement détaillé dans le présent document d'enregistrement.

9.2.2.1.2 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 d'enregistrement. 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.

9.3 AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE

9.3.1 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	Cl 5 : Produits pharmaceutiques et vétérinaires ; préparations chimiques à usage médical ou pharmaceutique
						Cl 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
						Cl 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 d'enregistrement, 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.

9.3.2 Noms de domaine

La Société exploite les noms de domaine suivant :

www.theranexus.com

www.theranexus.org

www.theranexus.fr

www.theranexus.net

10. TENDANCES

10.1 TENDANCES DEPUIS LE DEBUT DE L'EXERCICE EN COURS

Depuis la fin de l'exercice clos le 31 décembre 2019, la Société a poursuivi son programme de développement clinique dont les données les plus récentes sont détaillées au chapitre 5 du présent document d'enregistrement.

La Société a annoncé en Mars 2020 le succès de son étude de phase 2 du THN102 dans la somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson. La Société est maintenant à la recherche d'un partenaire industriel pour la poursuite du développement de ce candidat-médicament.

La crise sanitaire du covid-19 a conduit la Société à modifier son mode d'organisation et à prendre certaines mesures. A la date du présent document d'enregistrement, les laboratoires de la société au sein du CEA et du CERMEP sont fermés et les salariés travaillant habituellement en laboratoire ont été placés en chômage partiel. De plus certains salariés dont les activités sont impactées par la crise du covid-19 (notamment à cause des difficultés à lancer de nouveaux travaux chez les prestataires et partenaires académiques) sont également placés en chômage partiel pour une portion de leur temps. Les bureaux de la société sont fermés et l'ensemble des activités se poursuivant est réalisé en télétravail. Les équipements et systèmes informatiques étaient déjà bien adaptés pour cela, la société ayant systématiquement fait le choix d'outils (PC portables, logiciels « cloud », etc.) permettant une organisation flexible de ses activités.

Sur le plan opérationnel, l'impact de la crise est pour l'instant limité du fait de l'absence d'essai clinique actuellement en cours, les essais cliniques conduits en 2018 et 2019 étant terminés, avec notamment l'annonce des résultats des études THN102 (phase 2 dans la maladie de Parkinson) et THN201 (phase 1b dans les démences) au premier trimestre 2020. L'essai de phase 1-3 dans la maladie de Batten n'a pas encore débuté et son démarrage (qui sera fonction de l'évolution de la situation sanitaire) est prévu actuellement pour la fin d'année 2020.

Concernant les mesures financières, la Société a demandé le report des échéances sociales dans la limite de législation ainsi que le remboursement accéléré du crédit impôt recherche 2019. De plus, la Société négocie avec ses partenaires bancaires le report des échéances sur ses emprunts ainsi que la mise en place d'un prêt garantis par l'état.

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

Néant.

11. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

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

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

12.1 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 présent document d'enregistrement.

12.1.1 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 d'enregistrement).

12.1.2 Composition du conseil d'administration

A la date du présent document d'enregistrement, 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	Présidente 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 d'enregistrement).

12.1.3 Autres mandats sociaux

Autres mandats en cours exercés en dehors de la Société

Nom	Nature du mandat	Société
Direction		
Monsieur Franck MOUTHON	Président	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	OSE IMMUNOTHERAPEUTICS SA (COTEE)
Monsieur Rodolphe BESSERVE	-	-
Monsieur Jérôme MARTINEZ	Administrateur	Mdoloris Medical Systems SAS
Auriga Partners	Membre du conseil de surveillance Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Membre du conseil de surveillance Administrateur	AVENI SA BONITA SOFT SA CONVERTIGO SA CYTOO SA DOMAIN THERAPEUTICS SA ENOBRAQ SAS EXOPLATFORM SAS FAB'ENTECH SA FLASHCELL SAS FIRALIS SA ISOCELL SA

Nom	Nature du mandat	Société
	Administrateur	MILIBOO SA (COTEE)
	Membre du conseil de surveillance	NOSOPHARM SA
	Membre du conseil de surveillance	PHERECYDES PHARMA SA
	Membre du conseil de surveillance	PYLOTE SA
	Administrateur	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 Administrateur	AB SCIENCES SA (COTEE)ABIVAX SA (COTEE) THERADIAG SA (COTEE) CARTHERA SAS SENSORION SA (COTEE)
Monsieur Rodolphe BESERVE	-	-
Monsieur Jérôme MARTINEZ	Administrateur	BMI SYSTEM SAS
Auriga Partners	Observateur Membre du conseil d'administration Membre du conseil de surveillance Administrateur Administrateur Censeur Administrateur Membre du conseil d'administration Membre du conseil de surveillance	AMPLITUDE LASER GROUPE SAS AMOEBA SA AVAILPRO SA ALCHIMEDICS SA CELLNOVO GROUP SA (COTEE) CODENVY SA EKINOPS SA (COTEE) EPTICA SA ERYTECH PHARMA SA (COTEE)

Nom	Nature du mandat	Société
	Administrateur	EVE SA
	Censeur	IMPLANET PARTNERS SA
	Administrateur	MEDIAN TECHNOLOGIES SA
	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
	Administrateur	TXCELL SA (COTEE)
	Membre du conseil de surveillance	WALLIX GROUP SA (COTÉE)

12.1.4 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).

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

Direction

Monsieur Franck MOUTHON, président directeur général et administrateur,

Voir la section 5.9.2 du document d'enregistrement.

Monsieur Mathieu CHARVERIAT, directeur général délégué et administrateur,

Voir la section 5.9.2 du document d'enregistrement.

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 » duloxétine (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'Études Comptables et Financières).

12.2 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 d'enregistrement, aucune restriction acceptée par les personnes visées au paragraphe 14.1. « Dirigeants et administrateurs » du présent document d'enregistrement 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 d'enregistrement, 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.

13. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

13.1 REMUNERATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX

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 13 décembre 2018, le conseil d'administration de la Société a décidé la révision de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux. 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 199 680 pour Monsieur Franck MOUTHON à compter du 1^{er} janvier 2019 (contre 192.000 € précédemment), 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 (pourcentage inchangé) ;
- D'une rémunération brute annuelle fixe de 184 080 pour Monsieur Mathieu CHARVERIAT à compter du 1^{er} janvier 2019 (contre 177.000 € précédemment) , 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 (pourcentage inchangé);

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 2019, ainsi que pour chaque exercice ultérieur. Pour mémoire le conseil d'administration avait 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 2018	Exercice 2019
Monsieur Franck MOUTHON – président directeur général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice ⁽¹⁾	281 352 €	273 404 €
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	281 352 €	273 404 €

⁽¹⁾ (rémunération fixe + rémunération variable annuelle + rémunération variable pluriannuelle + rémunération exceptionnelle + jetons de présence + avantages en nature).

⁽²⁾ 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 19.1.5 et 19.1.6 du présent document d'enregistrement.

	Exercice 2018	Exercice 2019
Monsieur Mathieu CHARVERIAT - directeur général délégué ⁽¹⁾		
Rémunérations dues au titre de l'exercice ⁽²⁾	240 480 €	251 832
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	240 480 €	251 832

⁽¹⁾ Monsieur Mathieu CHARVERIAT est directeur général délégué de la Société et 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 19.1.5 et 19.1.6 du présent document d'enregistrement.

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 2018 et 2019 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	Exercice 2018		Exercice 2019	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Monsieur Franck MOUTHON – Président directeur général				
Rémunération fixe	192 000 €	192 000 €	199 680	199 680
Rémunération variable annuelle ⁽¹⁾	76 800 €	145 920 €	59 904	0
Rémunération variable pluriannuelle	0	0	0	0
Rémunération exceptionnelle ⁽²⁾	375 €	375 €	0	0
Jetons de présence	0	0	0	0
Avantages en nature ⁽³⁾	12 177 €	12 177 €	13 820	13 820
Total	281 352 €	350 472 €	273 404	213 500

⁽¹⁾ 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 et que la rémunération variable 2019 (59 904€ soit 75% du montant maximal possible de 79 872€) a été provisionnée mais n'avait pas encore été versée au 31 décembre 2019.

⁽²⁾ Correspond 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 2018		Exercice 2019	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Monsieur Mathieu CHARVERIAT - directeur général délégué⁽¹⁾				
Rémunération fixe	177 000 €	177 000 €	184 080	184 080
Rémunération variable annuelle ⁽²⁾	53 100 €	106 200 €	55 224	0
Rémunération variable pluriannuelle	0	0	0	0
Rémunération exceptionnelle ⁽³⁾	375 €	375 €	0	0
Jetons de présence	0	0	0	0
Avantages en nature ⁽⁴⁾	10 005 €	10 005 €	12 528	12 528
Total	240 480 €	293 580 €	251 832	196 608

⁽¹⁾ Monsieur Mathieu CHARVERIAT est directeur général délégué de la Société, et 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 et que la rémunération variable 2019 a été provisionné mais n'avait pas encore été versée au 31 décembre 2019.

⁽³⁾ Correspond 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'Épargne d'Entreprise, Chèques Emploi-Service Universel, etc.)

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 le montant des jetons de présence alloué aux membres du conseil d'administration.

Mandataires sociaux non dirigeants ⁽¹⁾	Montants versés au cours de l'exercice 2018	Montants versés au cours de l'exercice 2019*
Luc-André GRANIER , membre du conseil d'administration,		
Jetons de présence	0	5 000
Autres rémunérations	0	0
Dominique COSTANTINI , membre du conseil d'administration		
Jetons de présence	0	5 000
Autres rémunérations	0	0
Jérôme MARTINEZ , membre du conseil d'administration		
Jetons de présence	0	12 500
Autres rémunérations	0	0
Rodolphe BESSERVE , membre du conseil d'administration		
Jetons de présence	0	12 500
Autres rémunérations	0	0
Auriga Partners (représentée par Sébastien Descarpentries), 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 2018	Exercice 2019	Exercice 2018	Exercice 2019
	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 d'enregistrement*	0	X	0	X
Prix de souscription moyen pondéré par action **	n/a	X	n/a	X
Nombre d'instruments financiers exercés durant l'exercice par les 10 salariés de la Société dont le nombre est le plus élevé	-	X	-	X

* 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.

13.2 SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES OU AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS

Néant.

13.3 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 d'enregistrement.

13.4 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.

13.5 PRETS ET GARANTIES ACCORDES AUX DIRIGEANTS

Néant.

14. FONCTIONNEMENT DES ORGANES DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE

14.1 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 d'enregistrement.

14.2 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 13 du présent document d'enregistrement.

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, 2018 et 2019. 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 des 'exercices 2018 et 2019. 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.

De plus, un contrat de prestation de service a été conclu en Janvier 2020 entre la Société et la Société Insiliance. Ce contrat, d'un montant de 30 000 euros par an à compter du 1^{er} Janvier 2020, porte sur l'application de l'Intelligence Artificielle et de la bio-informatique à la recherche de nouvelles combinaisons thérapeutiques dans les indications neurologiques. MM. Mouthon et Charvériat sont tous les deux actionnaires minoritaires de la société Insiliance. Ce contrat a été approuvé par le conseil d'administration du 13 décembre 2019 et sera soumis à l'approbation de l'Assemblée Générale d'approbation des comptes 2020, conformément à la procédure des conventions réglementées.

14.3 CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITES SPECIALISES

14.3.1 Conseil d'administration

La composition et les informations relatives aux membres du conseil d'administration font l'objet des développements présentés aux chapitres 12 « Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale » et 19.2 « Acte constitutif et statuts » du présent document d'enregistrement.

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 Martinez
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.

14.3.2 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.

14.4 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 d’enregistrement.

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 ⁽²⁾	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) 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.
- (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 Charvériat 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 Charvériat, 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.

14.5 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.

Depuis l'admission de ses titres sur le marché Euronext Growth, la Société a renforcé progressivement ses moyens et procédures de contrôle interne. Le recrutement de Thierry LAMBERT en septembre 2017 en tant que directeur administratif et financier, puis d'un comptable fin 2018 s'inscrivaient dans cette démarche.

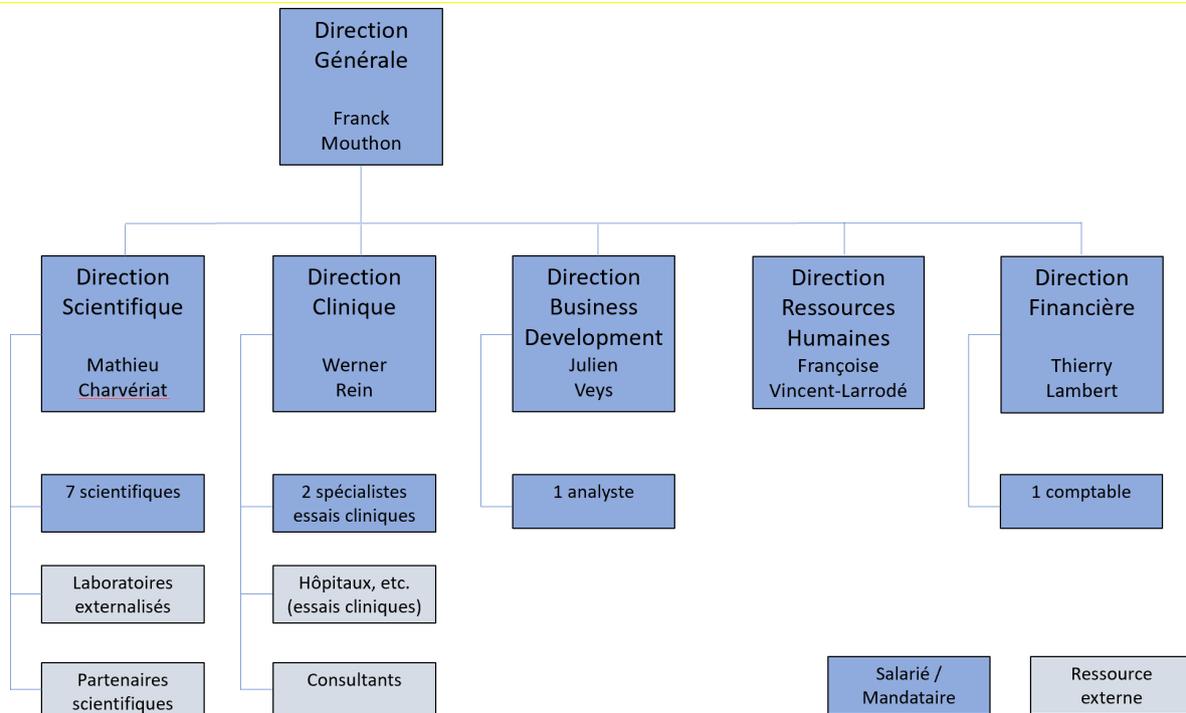
A la date du présent document d'enregistrement, la Société dispose d'ores et déjà des procédures de contrôle interne suivantes :

- 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 la clôture annuelle qui est ensuite revue par le cabinet d'expertise comptable qui prépare 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.

15. SALARIES

15.1 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 d'enregistrement.

A la date du document d'enregistrement, la société emploie 17 collaborateurs. Les collaborateurs de Theranexus possèdent l'ensemble des compétences nécessaires pour mener à bien les activités de la Société.

15.2 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 d'enregistrement.

15.3 PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE

A la date d'enregistrement du présent document d'enregistrement, 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 d'enregistrement).

15.4 CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION

Néant.

16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

16.1 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 présent document 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 présent document		Situation à la date du présent document sur une base diluée***						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	8,8%	-	106 924	106 924	2,5%	424 700	9,9%	635 552	12,0%
Mathieu Charvériat	317 776	8,8%	-	106 924	106 924	2,5%	424 700	9,9%	635 552	12,0%
Total fondateurs	635 552	17,5%	-	213 848	213 848	5,0%	849 400	19,8%	1 271 104	24,0%
Salariés et autres personnes physiques	3 225	0,1%	3 588	187 696	191 284	4,5%	194 509	4,5%	3 225	0,1%
						0,0%				0,0%
Total fondateurs & salariés	638 777	17,6%	3 588	401 544	405 132	9,5%	1 043 909	24,4%	1 274 329	24,0%
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	2,8%	-	-	-	0,0%	102 702	2,4%	199 586	3,8%
Supernova Invest*	432 260	11,9%	-	-	-	0,0%	432 260	10,1%	849 180	16,0%
Auriga Partners	641 068	17,7%	94 444	-	94 444	2,2%	735 512	17,2%	976 893	18,4%
Sofimac Partners	306 639	8,5%	-	-	-	0,0%	306 639	7,2%	306 639	5,8%
Kreaxi**	157 732	4,4%	-	-	-	0,0%	157 732	3,7%	258 879	4,9%
Total investisseurs financiers historiques	1 640 401	45,3%	94 444	-	94 444	2,2%	1 734 845	40,5%	2 591 177	48,9%
Flottant	1 343 235	37,1%	157 191	-	157 191	3,7%	1 500 426	35,0%	1 437 309	27,1%
Total investisseurs	2 983 636	82,4%	251 635	-	251 635	5,9%	3 235 271	75,5%	4 028 486	76,0%
Total général	3 622 413	100,0%	262 399	401 544	663 943	15,5%	4 286 356	100,0%	5 302 815	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) Pour partie 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). 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).

16.2 DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

A la date d'enregistrement du document d'enregistrement, 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 2017		Situation au 31 décembre 2018		Situation au 31 décembre 2019	
	Droits de vote	%	Droits de vote	%	Droits de vote	%
Franck Mouthon	635 552	13,2%	635 552	13,1%	635 552	11,9%
Mathieu Charvériat	635 552	13,2%	635 552	13,1%	635 552	11,9%
Total Dirigeants Fondateurs	1 271 104	26,4%	1 271 104	26,3%	1 271 104	23,8%
Supernova invest*	813 156	16,9%	849 180	17,6%	849 180	15,9%
Auriga Partners	732 200	15,2%	788 005	16,3%	976 893	18,3%
Sofimac Partners	522 039	10,9%	306 639	6,3%	306 639	5,7%
Richard Platford	196 962	4,1%	199 586	4,1%	199 586	3,7%
Salariés	3 225	0,1%	3 225	0,1%	3 225	0,1%
Kreaxi**	238 508	5,0%	258 879	5,4%	258 879	4,8%
Flottant	1 028 853	21,4%	1 157 895	24,0%	1 472 277	27,6%
TOTAL Investisseurs financiers	3 534 943	73,6%	3 563 409	73,7%	4 066 679	76,2%
TOTAL	4 806 047	100,0%	4 834 513	100,0%	5 337 783	100,0%

* Dont une partie via son fonds Amorçage Technologique Investissement

** Né du rapprochement entre Rhône-Alpes Création et Banexi Ventures Partners

16.3 CONTROLE DE LA SOCIETE

A la date d'enregistrement du présent document d'enregistrement, 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.

16.4 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.

16.5 ETAT DES NANTISSEMENTS

Néant.

17. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

17.1 OPERATIONS INTRA-GROUPE

La Société ne dispose pas de filiales à la date du présent document d'enregistrement.

17.2 OPERATIONS AVEC LES APPARENTES

A la date du présent document d'enregistrement, il existe deux contrats de consultant entre des membres du conseil d'administration et la Société.

Il existe par ailleurs un contrat de prestation de service signé en janvier 2020 avec la Société Insiliance, qui est liée à certains membres du conseil d'administration.

Pour plus de précision, le lecteur peut se référer au paragraphe 14.2 " Informations sur les contrats liant les dirigeants et/ou mandataires et la Société" du présent document.

17.3 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DES EXERCICES CLOS LE 31 DECEMBRE 2019

17.3.1 Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établis au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2019



Theranexus

Assemblée générale d'approbation des comptes
de l'exercice clos le 31 décembre 2019

Rapport spécial du commissaire aux comptes
sur les conventions réglementées

ERNST & YOUNG et Autres



Ernst & Young et Autres
Tour First
TSA 14444
92037 Paris - La Défense cedex

Tél. : + 33 (0) 1 46 93 60 00
www.ey.com/fr

Theranexus

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019

Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

A l'Assemblée Générale de la société Theranexus,

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

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, 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'attache 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 à l'approbation de l'assemblée générale

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 déjà approuvées par l'assemblée générale

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.

S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Société de Commissaires aux Comptes

Siège social : 1-2, place des Saisons - 92400 Courbevoie - Paris - La Défense 1



- ▶ 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 conventions n'ont donné lieu à aucuns travaux, ni facturation au cours de l'exercice 2019. Elles n'ont donc généré aucune charge au titre de l'exercice 2019.

Paris-La Défense, le 10 avril 2020

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG et Autres

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Cédric Garcia', with a horizontal line underneath.

Cédric Garcia

17.3.2 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 2019**

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'attache 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>

**18. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE
PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES
RESULTATS DE L'EMETTEUR**

18.1 COMPTES ANNUELS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2019

THERANEXUS SA

Comptes annuels au 31 décembre 2019

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 2019 et au 31 décembre 2018, en euros.....	4
1.2 Etat des variations des capitaux propres sur les exercices 2018 et 2019.....	8
1.3 Tableaux des flux de trésorerie des exercices 2019 et 2018.....	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.....	11
3 Principes et 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.....	12
3.3.3 Dépréciation des actifs.....	12
3.4 Immobilisations financières.....	12
3.5 Opérations en devises.....	12
3.6 Provisions pour risques et charges.....	12
3.7 Engagement de retraite.....	13
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. Evénements significatifs.....	14
4.1 Faits spécifiques.....	14
4.2 Evènement post-clôture.....	14
5. Notes sur les comptes annuels au 31 décembre 2019 et au 31 décembre 2018.....	14
5.1 Subvention d'Exploitation.....	14
5.2 Autres produits d'exploitation.....	15
5.3 Autres achats et charges externes.....	15
5.4 Charges de personnel.....	15
5.5 Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions enregistrées en résultat d'exploitation.....	16
5.6 Résultat Financier.....	16
5.7 Résultat Exceptionnel.....	17
5.8 Crédit d'impôt recherche.....	17
5.9 Impôt sur le résultat- accroissement et allègement de la dette future d'impôt.....	17
5.10 Etat des immobilisations.....	17
5.11 Etat des amortissements.....	19
5.12 Etat des provisions.....	19
5.13 Etat des échéances des créances et des dettes.....	20
5.14 Produits et avoirs à recevoir.....	21

5.15 Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	22
5.16 Charges constatées d'avance	22
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>	23
5.19 Avances remboursables.....	26
5.20 Emprunts et dettes financières.....	26
5.21 Fournisseurs et comptes rattachés.....	27
5.22 Charges à payer et avoirs à établir.....	28
5.23 Engagements hors bilan.....	28
5.24 Rémunération des mandataires sociaux :.....	29
5.25 Entreprises liées :.....	29
5.26 Honoraires des Commissaires aux Comptes :.....	29

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 2019 et au 31 décembre 2018, en euros

Bilan

ACTIF	Exercice clos le 31/12/2019			Exercice précédent 31/12/2018
	Brut	Amort. prov.	Net	Net
Actif immobilisé				
Concessions, brevets, droits similaires	1 981 667	191 955	1 789 712	725 822
Installations tech, matériel & outillage industriels	973 078	83 311	889 766	
Autres immobilisations corporelles	26 033	13 432	12 602	12 394
Autres titres immobilisés	257 489	151 186	106 303	204 211
Prêts				
Autres immobilisations financières	92 789		92 789	147 060
TOTAL (I)	3 331 056	439 884	2 891 172	1 089 486
Actif circulant				
Autres créances				
. Fournisseurs débiteurs	15 913		15 913	36 233
. Personnel	6 295		6 295	3 274
. Organismes sociaux	1 760		1 760	5 406
. Etat, impôts sur les bénéfices	2 014 486		2 014 486	1 730 829
. Etat, taxes sur le chiffre d'affaires	219 979		219 979	332 242
. Autres	658 880		658 880	104 823
Valeurs mobilières de placement	6 026 178		6 026 178	8 017 324
Disponibilités	3 426 023		3 426 023	7 153 555
Instruments de trésorerie				
Charges constatées d'avance	108 726		108 726	376 366
TOTAL (II)	12 478 240		12 478 240	17 760 052
Charges à répartir sur plusieurs exercices (III)				
Primes de remboursement des obligations (IV)				
Ecart de conversion actif (V)				
TOTAL ACTIF (0 à V)	15 809 296	439 884	15 369 412	18 849 539

Bilan (suite)

PASSIF	Exercice clos le 31/12/2019 (12 mois)	Exercice précédent 31/12/2018 (12 mois)
Capitaux Propres		
Capital social (dont versé : 905 603)	905 603	779 786
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	24 042 190	22 023 067
Report à nouveau	- 9 932 862	-4 632 232
Résultat de l'exercice	- 5 579 773	-5 300 630
TOTAL (I)	9 435 159	12 869 991
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	2 777 893	3 465 035
. Associés	41	41
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 092 914	1 684 554
Dettes fiscales et sociales		
. Personnel	302 736	46 612
. Organismes sociaux	199 240	243 307
Autres impôts, taxes et assimilé	21 429	
TOTAL (IV)	5 394 253	5 439 549
Ecart de conversion passif(V)		
TOTAL PASSIF (I à V)	15 369 412	18 849 539

Compte de résultat

	Exercice clos le 31/12/2019 (12 mois)			Exercice précédent 31/12/2018 (12 mois)
	France	Exportations	Total	Total
Ventes de marchandises				
Production vendue biens				
Production vendue services				
Chiffres d'affaires Nets			0	0
Subventions d'exploitation			563 851	110 929
Reprises sur amort. et prov., transfert de charges			33 373	31 629
Autres produits			20 007	32 795
Total des produits d'exploitation (I)			617 232	175 353
Autres achats et charges externes			5 426 344	4 969 019
Impôts, taxes et versements assimilés			22 135	21 370
Salaires et traitements			1 762 505	1 559 762
Charges sociales			590 282	557 529
Dotations aux amortissements sur immobilisations			154 067	55 202
Dotations aux provisions sur immobilisations				
Dotations aux provisions sur actif circulant				
Dotations aux provisions pour risques et charges				
Autres charges			38 664	2 916
Total des charges d'exploitation (II)			7 993 996	7 165 799
RESULTAT EXPLOITATION (I-II)			-7 376 765	-6 990 445
Autres intérêts et produits assimilés			15 798	23 992
Reprises sur provisions et transferts de charges				1 153
Différences positives de change			56	
Total des produits financiers (V)			15 854	25 145
Dotations financières aux amortissements et provisions			151 186	
Intérêts et charges assimilées			102 931	56 448
Différences négatives de change			3 067	
Total des charges financières (VI)			257 184	56 448
RESULTAT FINANCIER (V-VI)			-241 330	-31 302
RESULTAT COURANT AVANT IMPOT (I-II+III-IV+V-VI)			-7 618 095	-7 021 747

Compte de résultat (suite)

	Exercice clos le 31/12/2019 (12 mois)	Exercice précédent 31/12/2018 (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)	-2 038 322	-1 721 117
Total des Produits (I+III+V+VII)	633 086	200 499
Total des charges (II+IV+VI+VII+X+X)	6 212 859	5 501 129
RESULTAT NET	-5 579 773	-5 300 630
Dont Crédit-bail mobilier		
Dont Crédit-bail immobilier		

1.2 Etat des variations des capitaux propres sur les exercices 2018 et 2019.

En euros	Capital social	Prime d'émission	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

En euros	Capital social	Prime d'émission	Réserves légales	Autres réserves	Report à nouveau	Résultat de l'exercice	Total
Capitaux propres au 31.12.2018	779 786	22 023 067			-4 632 232	-5 300 630	12 869 991
Augmentation de capital	125 817	2 019 123					2 144 940
Affectation de résultat					- 5 300 630	5 300 630	
Autres variations							
Résultat net de l'exercice						- 5 579 773	-5 579 773
Capitaux propres au 31.12.2019	905 603	24 042 190			-9 932 862	- 5 579 773	9 435 158

1.3 Tableaux des flux de trésorerie des exercices 2019 et 2018

En euros	déc-19	déc-18
Résultat net de l'exercice	- 5 579 773	- 5 300 630
Elimination des charges et des produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité		
Dotation aux amortissements	154 067	55 202
Dotation aux provisions	151 186	- 1 153
Plus-values de cession nettes d'impôt	-	-
Intérêt financiers nets payés	102 931	57 812
Marge brute d'auto-financement	- 5 171 588	- 5 188 768
Variation des intérêts courus sur obligations convertibles et emprunts		- 5 668
Variation du besoin en fond de roulement		
Variation des autres créances	436 866	1 122 191
Variation des dettes d'exploitation	641 846	777 836
Variation du besoin en fond de roulement	204 980	- 344 354
FLUX NET DE TRESORERIE GENERALE PAR L'ACTIVITE	- 4 966 608	- 5 538 790
Acquisition d'immobilisations		
Immobilisations incorporelles	1 127 828	319 920
Immobilisations corporelles	980 103	8 703
Immobilisation financières	- 993	132 512
Cessions d'immobilisations, nettes d'impôt		
Immobilisations incorporelles	-	-
Immobilisations corporelles	-	-
Immobilisation financières	-	-
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT	- 2 106 937	- 461 134
Augmentation de capital en numéraire	2 144 940	-
Souscription d'emprunts		3 150 000
		<i>Dont obligations convertibles</i>
		<i>Dont BPI</i>
		<i>Dont emprunts bancaires</i>
Intérêt financiers nets versés	- 10 2 931	- 57 812
Remboursement d'emprunt	- 687 107	- 147 500
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT	1 345 902	2 944 688
VARIATION DE TRESORERIE	- 5 718 643	- 3 055 239
Trésorerie d'ouverture	15 170 844	18 226 084
Trésorerie de clôture	9 452 201	15 170 844
Variation de trésorerie	- 5 718 643	- 3 055 239

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.

Les comptes annuels relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2019 ont été arrêtés par le conseil d'administration le jeudi 9 mars 2020.

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 9 452 k€ au 31 décembre 2019 notamment suite à l'introduction en bourse de la société sur Euronext Growth en octobre 2017. Par ailleurs, un remboursement du Crédit Impôt Recherche 2019 pour 2 014 k€ est également attendu en 2020.

La société est donc en mesure d'assurer son exploitation sur les 12 prochains mois.

La société attire cependant l'attention du lecteur sur les conséquences sanitaires et économiques de la crise du covid-19, et notamment l'impact que ses conséquences pourraient avoir sur la capacité de la société à se refinancer pour faire face à ses besoins d'exploitation au-delà des douze prochains mois, et/ou à nouer dans de bonnes conditions un accord de licence avec un industriel sur l'un de ses candidats-médicaments.

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 Principes et méthodes comptables de la Société

3.1 Chiffre d'affaires

La société Theranexus, étant en phase de recherche, elle 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.
- A un accord de licence exclusive mondiale, signé en décembre 2019 avec la fondation américaine Beyond Batten Disease portant sur le candidat-médicament BBDF101, destiné à être testé dans la forme juvénile de la maladie de Batten.

Montant brevets THERANEXUS au bilan au 31/12/2019 : 164 186 €

Montant licences CEA au bilan au 31/12/2019 : 765 842 €

Montant licence BBDF-101 : 1 051 639 €

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
Installations techniques	de 4 à 5 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.

Dans le cas de la société, en 2019 un test de perte de valeur a été effectué pour les immobilisations financières et plus précisément les titres financiers, et une moins-value de 151 186 € a été constatée.

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 2019 et 2018, 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 31/12/2019 et 31/12/2018 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 0.77 % au 31 décembre 2019
- Taux de turn-over : faible
- Table de mortalité : INSEE 2019

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 2019, 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. Evènements significatifs

4.1 Faits spécifiques

- En 2019, la Société a poursuivi ses développements cliniques du THN102 (phase 2 dans la maladie de Parkinson), THN201 (phase 1b dans les démences), et THN101 (phase 1a dans les douleurs neuropathiques).
- En Février 2019 la Société a publié les résultats de son 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
- En parallèle la Société a poursuivi ses développements pré-cliniques (notamment l'identification de nouvelles combinaisons)
- En Décembre 2019, la Société a signé un accord de licence exclusive sur le candidat-médicament BBDF-101 avec la fondation américaine Beyond Batten Disease Foundation (« BBDF »). Cet accord prévoit le développement par la Société du candidat-médicament BBDF-101 en partenariat avec la fondation avec le lancement d'une étude clinique de phase 1-3 pivotale dans la forme juvénile de la maladie de Batten dès 2020.
- 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

4.2 Evènement post-clôture

En janvier 2020 la Société a annoncé les résultats de son étude phase 1b de son candidat-médicament THN201. Ces résultats ont montré un élargissement du profil pharmacologique du THN201 par rapport au médicament de référence dans la démence, le Donépézil (le THN201 étant une combinaison comprenant du Donépézil)

En Mars 2020 la Société a annoncé le succès de de son étude phase 2 de son candidat-médicament THN102 dans la maladie de Parkinson. THN102 a démontré sur une population de 75 patients Parkinsoniens son efficacité dans la réduction des symptômes de somnolence diurne excessive : atteinte de son critère principal d'efficacité avec une réduction moyenne de 3,9 points sur l'échelle de somnolence d'Epworth, de manière significative par rapport au placebo (p=0,01). De plus, THN102 a démontré sa très bonne tolérance et l'absence d'impact défavorable sur les autres symptômes de la maladie.

En Mars 2020 la crise sanitaire liée au Covid-19 a commencé à avoir un impact important sur la situation sanitaire et économique en France et dans le Monde. Si cette crise venait à se prolonger ou s'aggraver, elle pourrait avoir un impact sur la capacité de la Société à conduire ses essais cliniques à venir (le prochain étant celui dans la maladie de Batten dont le démarrage est actuellement prévu au second semestre 2020). De plus, l'accès et les conditions de financement pour la Société pourraient être négativement impactés par la situation économique.

5. Notes sur les comptes annuels au 31 décembre 2019 et au 31 décembre 2018

5.1 Subvention d'Exploitation

Les subventions d'exploitation s'élèvent à 563 851 € au 31 décembre 2019, contre 110 929 € au 31 décembre 2018. 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. Le montant des subventions d'exploitation est plus important en 2019 qu'en 2018 car pour les programmes visés par les subventions les plus importantes (THN201 dans les démences et THN101 dans les douleurs neuropathiques), une part très importantes des dépenses et du développement a eu lieu au cours de l'année 2019.

5.2 Autres produits d'exploitation

En euros	2019	2018
Transfert de charge d'exploitation	33 373	31 629
Autres produits	20 007	32 795
Autres produits d'exploitation	53 380	64 424

5.3 Autres achats et charges externes

En euros	2019	2018
Achat d'études et prestations de recherche	4 573 064	4 267 918
Honoraires	395 885	226 609
Frais de voyage et déplacement, réception	107 052	110 849
Publicités	121 640	124 862
Divers	228 702	238 781
Autres achats et charges externes	5 426 344	4 969 019

Les autres charges externes sont essentiellement constituées des frais de recherche et développement engagés par la Société. Au cours de l'année 2019 ces dépenses de développement ont majoritairement concernés deux programmes :

- THN102, avec une étude clinique de phase 2 dans la somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson's démarrée en 2018 et réalisée pour l'essentiel sur 2019 ; et
- THN201, avec une étude clinique de phase 1b dans la démence démarrée également en 2018 et réalisée également pour l'essentiel sur 2019.

En 2018 les dépenses de développement concernaient :

- Le démarrage des deux études mentionnées ci-dessus
- La fin de l'étude de phase 2 du THN102 dans la Narcolepsie

5.4 Charges de personnel

Les charges de personnel se décomposent comme suit :

En euros	2019	2018
Salaire et traitement	1 762 505	1 559 762
Charges sociales	590 282	557 529
Charges de personnel	2 352 787	2 117 291

L'évolution des charges de personnel entre le 31 décembre 2018 et le 31 décembre 2019 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 33 % en 2019 et contre 36 % en 2018.

L'évolution des effectifs est la suivante :

THERANEXUS

En unités	2019	2018
Cadres	17	14
Non-cadres	1	0
Effectifs	18	14

5.5 Dotations aux amortissements, dépréciations et provisions enregistrées en résultat d'exploitation

En euros	2019	2018
Dotations aux amortissements	154 067	55 202
Dotations aux provisions	0	0
Total	154 067	55 202

Les dotations aux amortissements sont ventilées comme suit :

En euros	2019	2018
Immobilisations incorporelles	63 938	50 417
Immobilisations corporelles	90 129	4 785
Dotations aux amortissements	154 067	55 202

Les dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles sont essentiellement relatives aux brevets et licences. Les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles correspondent en grande majorité à l'amortissement de matériel de laboratoire acheté dans le cadre du projet Neurolead.

5.6 Résultat Financier

En euros	2019	2018
Revenus de placements financiers	15 798	23 992
Reprise sur provisions et transferts de charges	0	1 153
Différences positives de change	56	0
Total Produits financiers	15 854	25 145
Intérêts sur autres emprunts	102 931	56 448
Dotations aux dépréciations financières	151 186	0
Différences négatives de change	3 067	0
Total Charges financières	257 184	56 448
Résultat Financier	-241 330	-31 302

5.7 Résultat Exceptionnel

En euros	2019	2018
Produits exceptionnels	0	0
Charges exceptionnelles	0	0
Résultat Exceptionnel	0	0

5.8 Crédit d'impôt recherche

Le crédit d'impôt recherche de l'exercice 2019 s'élève à 2 014 486 € au titre de l'exercice 2019 contre 1 706 555 € en 2018.

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 2019, 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 23 437 K€ au 31 décembre 2019 et de 15 718 K€ au 31 décembre 2018.

5.10 Etat des immobilisations

- 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	0	158 425
Licences	467 706	227 708	0	695 414
TOTAL 1	533 919	319 921	0	853 839
Matériel de bureau, informatique, mobilier	10 305	8 703	0	19 008
TOTAL 2	10 305	8 703	0	19 008
Autres titres immobilisés	65 231	138 980		204 211
Prêts et autres immobilisations financières	153 529		6 469	147 060
TOTAL 3	218 760	138 980	6 469	351 271
TOTAL GENERAL	762 983	467 604	6 469	1 224 118

THERANEXUS

- Au 31/12/2019

Immobilisations	Valeur des immobilisations au 1.1.2019	Augmentation	Diminution/Cession	Valeur des immobilisations au 31.12.2019
Brevets	158 425	5 761	0	164 186
Licences (1)	695 414	1 122 067	0	1 817 481
TOTAL 1	853 839	1 127 829	0	1 981 667
Installations tec, mat et outillages Indust. (2)		973 078	0	973 078
Matériel de bureau, informatique, mobilier	19 008	7 026	0	26 033
TOTAL 2	19 008	980 104	0	999 111
Autres titres immobilisés	204 211	53 277	0	257 489
Prêts et autres immobilisations financières	147 060		54 271	92 789
TOTAL 3	351 271	53 277	54 271	350 277
TOTAL GENERAL	1 224 118	2 161 209	54 271	3 331 056

- (1) Dont licence CEA pour 765 842 € et licence BBDF-101 pour 1 051 639 €
 (2) Equipements de laboratoire achetés dans le cadre du projet Neurolead

5.11 Etat des amortissements

- 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	0	128 017
TOTAL 1	77 600	50 417	0	128 017
Matériel de bureau, informatique, mobilier	1 829	4 785	0	6 614
TOTAL 2	1 829	4 785	0	6 614
TOTAL GENERAL	79 429	55 202	0	134 631

- Au 31/12/2019

	Situations et mouvements de l'exercice			
	Début exercice	Dotations exercice	Eléments sortis reprises	Fin exercice
Autres immobilisations incorporelles	128 017	63 938	0	191 955
TOTAL 1	128 017	63 938	0	191 955
Installations tec, mat et outillages Industriels		83 311	0	83 311
Matériel de bureau, informatique, mobilier	6 614	6 818	0	13 432
TOTAL 2	6 614	90 129	0	96 743
TOTAL GENERAL	134 631	154 067	0	288 699

5.12 Etat des provisions

- Au 31/12/2019

	Situations et mouvements de l'exercice			
	Début exercice	Dotations exercice	Eléments sortis reprises	Fin exercice
Autres immobilisation financière	0	151 186	0	151 186
TOTAL GENERAL	0	151 186	0	151 186

5.13 Etat des échéances des créances et des dettes

- Au 31/12/2018

ETAT DES CREANCES	Montant brut	Un an au plus	Plus d'un an
Prêts			
Autres immobilisations financières	147 060	0	147 060
Personnel et comptes rattachés	0	0	0
Etat et autres collectivités publiques :	0	0	0
- Impôts sur les bénéfices	1 730 829	1 730 829	0
- T.V. A	332 242	332 242	0
- Autres impôts, taxes, versements et assimilés	104 823	104 823	0
- Divers	0	0	0
Groupe et associés	0	0	0
Débiteurs divers	44 913	44 913	0
Charges constatées d'avance	376 367	376 367	0
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 (1)	3 465 035	687 107	2 517 928	260 000
Fournisseurs et comptes rattachés	1 684 554	1 684 554	0	0
Personnel et comptes rattachés	46 612	46 612	0	0
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	242 581	242 581	0	0
Groupe et associés	41	41	0	0
Etat et autres collectivités publiques : TVA	726	726	0	0
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			

(1) Dont Emprunts auprès de la BNP 850k€, la Société Générale 825k€, la Caisse d'Epargne 825k€, la BPI 965 k€.

• Au 31/12/2019

ETAT DES CREANCES	Montant brut	Un an au plus	Plus d'un an
Prêts	0	0	0
Autres immobilisations financières	92 789	0	92 789
Personnel et comptes rattachés	0	0	0
Etat et autres collectivités publiques :			
- Impôts sur les bénéficiaires	2 014 486	2 014 486	0
- T.V.A	219 979	219 979	0
- Autres impôts, taxes, versements et assimilés	658 880	658 880	0
- Divers	0	0	0
Groupe et associés	0	0	0
Débiteurs divers	23 968	23 968	0
Charges constatées d'avance	108 726	108 726	0
TOTAL GENERAL	3 118 828	3 026 039	92 789

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	2 777 893	692 269	1 955 624	130 000
Fournisseurs et comptes rattachés	2 092 914	2 092 914	0	0
Personnel et comptes rattachés	302 736	302 736	0	0
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	144 530	144 530	0	0
Groupe et associés	41	41	0	0
Etat et autres collectivités publiques (dont TVA)	76 139	76 139	0	0
Produits constatés d'avance				
TOTAL GENERAL	5 394 253	3 30 629	1 955 624	130 000
Emprunts souscrits en cours d'exercice				
Emprunts remboursés en cours d'exercice	687 107			
Emprunts et dettes contractés auprès des associés				

5.14 Produits et avoirs à recevoir

Montant des produits et avoirs à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	2019	2018
IMMOBILISATIONS FINANCIERES		
Créances rattachées à des participations	0	0
Autres immobilisations financières	0	0
CREANCES		
Créances clients et comptes rattachés	0	0
Autres créances	7 870	0
VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT	0	227
DISPONIBILITES	0	0
TOTAL	7 870	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	2019	2018
Valeurs mobilières de placement	6 026 178	8 017 551
Disponibilités	3 426 023	7 153 555
Trésorerie et équivalent de trésorerie bruts	9 452 201	15 170 879
Dépréciation	0	0
Trésorerie et équivalent de trésorerie bruts	9 452 201	15 170 844

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

	2019	2018
Prestations de services R&D	40 415	314 845
Charges liées au personnel	14 186	23 287
Assurances	5 611	20 499
Divers	48 514	17 735
TOTAL	108 726	376 366

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 108 726 € au 31 décembre 2019 et de 376 366 € au 31 décembre 2018.

5.17 Produits constatés d'avance

	2019	2018
Subventions	0	0
TOTAL	0	0

A fin 2019 et 2018, il n'y a pas de produit constaté d'avance. Les produits constatés d'avance 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 2019, le capital social de la Société est fixé à 905 603,25 €.

Il est divisé en 3 622 413 actions ordinaires de 0,25 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées.

5.18.2 Capital social potentiel

Au 31 décembre 2019, le nombre total d'actions susceptibles d'être émises par exercice de bons de souscription et conversion d'obligations convertibles est de 365 308 actions correspondant à :

1- BSA**a. BSA 2014-1**

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 ordinaire nouvelle
- Période d'exercice : avant 23 mars 2026 sous certaines conditions.

Au 31 décembre 2019, aucun des 2 691 BSA émis n'a été exercé par les bénéficiaires.

b. BSA issus d'ABSA

Le conseil d'administration du 10 juillet 2019, faisant usage de la délégation consentie par l'assemblée générale mixte du 20 juin 2019 aux termes de sa douzième résolution, a subdélégué au directeur général l'autorisation d'émettre des ABSA (actions auxquelles sont rattachées un BSA). Faisant usage de cette délégation dans le cadre de la réalisation d'un placement privé auprès d'investisseurs institutionnels, le directeur général a décidé le 11 juillet 2019 de l'émission de 503.270 ABSA pour un montant de 2,1 M€.

Les principales caractéristiques des BSA issus de ces ABSA sont les suivantes :

- Prix de souscription des ABSA : 4,46 €
- Prix d'exercice : 5.57 €
- Parité d'exercice : l'exercice de deux bons permet de souscrire 1 action ordinaire nouvelle
- Période d'exercice : avant 11 juillet 2020.

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,

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 2018 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 ordinaire nouvelle
- Période d'exercice : avant juillet 2019 sous certaines conditions.

Au 31 décembre 2019, 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 résolution, 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 2018 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 ordinaire nouvelle
- Période d'exercice :
 - o 998 BSPCE 2016-2 pourront être exercés à compter du 1^{er} janvier 2018,
 - o 998 BSPCE 2016-2 pourront être exercés à compter du 1^{er} janvier 2019,

Au 31 décembre 2019, 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 2018 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 ordinaire nouvelle
- Période d'exercice en fonction d'objectifs opérationnels définis :
 - o 747 BSPCE 2016-3 pourront être exercés à compter du 1er janvier 2018 ;
 - o 748 BSPCE 2016-3 pourront être exercés à compter du 1er janvier 2019 ;
 - o 748 BSPCE 2016-3 pourront être exercés à compter du 1er janvier 2020.

Au 31 décembre 2019, aucun des 4 486 BSCPE 2016-3 émis n'a été exercé par le bénéficiaire.

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 2018 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 ordinaire nouvelle
- 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 2018 a constaté la caducité de 2.242 BSCPE 2016-4.

Au 31 décembre 2019, 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 2018 a décidé l'émission de 300.000 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 octobre 2027 sous certaines conditions.

Au 31 décembre 2019, 300 000 BSCPE 2018-1 émis n'ont été exercé par les bénéficiaires.

f. BSCPE 2018-1

Le conseil d'administration du 12 septembre 2019 a décidé l'émission de 9.600 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises, intitulés "BSCPE 2019-1".

Les principales caractéristiques des BSCPE 2019-1 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 2019, 9 600 BSCPE 2019-1 émis n'ont été exercé par les bénéficiaires.

g. BSCPE 2018-2

Le conseil d'administration du 17 octobre 2018 a décidé 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 2019, 2 000 BSCPE 2018-2 émis n'ont été exercé par les bénéficiaires.

h. BSCPE 2019-1

Le Directeur Général par décision du 17 Mai 2019, faisant utilisation d'une délégation du conseil d'administration (réunion du 13 décembre 2018) faisant utilisation de la décision d'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 20 juin 2018, a décidé l'émission de 2.000 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises, intitulés "BSCPE 2019-1".

Les principales caractéristiques des BSCPE 2019-1 sont les suivantes :

- Prix d'exercice : 5,93 €
- Parité d'exercice : l'exercice d'un bon permet de souscrire 1 action ordinaire nouvelle
- Période d'exercice : avant mai 2029 sous certaines conditions.

Au 31 décembre 2019, 2 000 BSCPE 2019-1 émis n'ont été exercé par les bénéficiaires.

5.19 Avances remboursables

En euros	2018	Augmentation	Remboursement	2019
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 31/12/2019**

Emprunt auprès de la Société Générale :

- Montant : 825 000€
- Versement des fonds en juillet 2019
- 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 2019, le montant de cet emprunt figure pour 619k€.

Emprunt auprès de la Caisse d'Epargne :

- Montant : 825 000€
- Versement des fonds en juillet 2019
- 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.

THERANEXUS

A la clôture de l'exercice au 31 décembre 2019, le montant de cet emprunt figure pour 619 k€.

Emprunt auprès de la BNP :

- Montant : 850 000€
- Versement des fonds en juillet 2019
- Durée : 4 ans et 5 mois
- Taux : 2.5%
- Capital remboursé à partir du 26 janvier 2019 pour 17 708.33 € par mois pendant 48 mois.

A la clôture de l'exercice au 31 décembre 2019, le montant de cet emprunt figure pour 645 k€.

Emprunt auprès de BPI France :

- Montant : 650 000 €
- Versement des fonds en octobre 2019
- 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 2019, 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 2019 pour 17,5 k€ par trimestre.

A la clôture de l'exercice au 31 décembre 2019, le montant de cet emprunt figure pour 245 k€.

5.21 Fournisseurs et comptes rattachés

• 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		

• Au 31/12/2019

En euros	2019	< à 1 an	De 1 à 5 ans	> A 5 ans
Dettes fournisseurs	565 796	565 796		
Factures non parvenues	1 527 118	1 527 118		
Fournisseurs et comptes rattachés	2 092 914	2 092 914		

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	2019	2018
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		
Emprunts et dettes financières divers		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 527 118	761 245
Dettes fiscales et sociales	390 182	67 513
TOTAL	1 917 300	828 758

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 :

- 42 075€ charges sociales comprises au 31/12/2018
- 84 810 € charges sociales comprises au 31/12/2019

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 rétrocédera au maximum au CEA une redevance à un chiffre basée 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- Engagement de licence avec le la fondation Beyond Batten disease :

La société a signé en décembre 2019 un accord de licence exclusive mondiale avec la fondation américaine 'Beyond Batten disease Foundation' pour le candidat-médicament BBDF-101 dans la maladie de Batten. Cet accord prévoit le développement et la commercialisation du médicament après une étude clinique unique qui débutera en 2020, et qui en cas de succès, devrait conduire directement à l'enregistrement du médicament

Cette signature de l'accord exclusif de licence mondiale faisait suite à la signature d'un accord de principe le 27 juin dernier, qui accordait une période d'exclusivité de six mois à Theranexus pour la conclusion d'un accord définitif.

La maladie de Batten est une maladie neurologique pédiatrique rare et mortelle, d'origine génétique pour laquelle il n'existe aucun traitement. Elle appartient au groupe des céréoïdes-lipofuscinoses neuronales (CLN). Beyond Batten Disease Foundation (BBDF) a financé les travaux de recherche visant à identifier et à valider BBDF-101, une combinaison propriétaire s'appuyant sur un effet synergistique entre deux principes actifs tout comme les candidats-médicaments de Theranexus déjà en cours de développement clinique.

L'accord de licence exclusive et mondiale entre BBDF et Theranexus prévoit le développement clinique du candidat-médicament BBDF-101 jusqu'à son enregistrement, ainsi que l'exploitation commerciale de celui-ci. Theranexus planifie également la poursuite des recherches sur la plateforme NeuroLead de candidats-médicaments ciblant les formes neurologiques de maladies lysosomales.

En contrepartie de cette licence, l'accord prévoit, de la part de Theranexus, le paiement à BBDF de sommes forfaitaires à la signature, à l'enregistrement et à l'atteinte d'objectifs commerciaux post-enregistrement. De plus, le contrat prévoit le versement de redevances calculées sur la base des ventes nettes de BBDF-101 une fois celui-ci commercialisé par Theranexus.

4- Loyers :

La charge locative annuelle s'élevant à environ 2 500 k€, les engagements donnés au titre des loyers sont considérés comme non significatifs.

5- Avance remboursable :

Une fois le projet réalisé, la société sera en mesure d'obtenir 360 000 k€ supplémentaire.

5.24 Rémunération des mandataires sociaux :

La rémunération brute versée aux mandataires sociaux au titre de l'exercice clos au 31/12/2018 est de 644 053 €. La rémunération brute versée aux mandataires sociaux au titre de l'exercice clos au 31/12/2019 est de 403 303 €. Au-delà du montant versé 142.060 € ont été provisionnés mais n'avaient pas encore été versés au 31/12/2019.

5.25 Entreprises liées :

Il n'existe pas de transactions avec des entreprises liées.

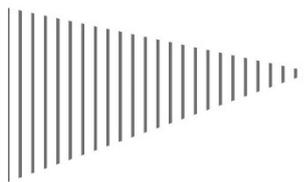
5.26 Honoraires des Commissaires aux Comptes :

	2019	2018
- Honoraires facturés au titre du contrôle légal des comptes	46 650	46 294
- Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes	40 645	36 730
TOTAL	87 295	83 024

18.2 INFORMATIONS FINANCIERES PROFORMA

Non applicable.

**18.3 RAPPORT D'AUDIT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES
COMPTES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2019 ET 31 DECEMBRE 2018**



Theranexus
Exercice clos le 31 décembre 2019

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

ERNST & YOUNG et Autres



Ernst & Young et Autres
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex

Tél. : + 33 (0) 1 46 93 60 00
www.ey.com/fr

Theranexus

Exercice clos le 31 décembre 2019

Rapport du commissaire 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 votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Theranexus relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2019, tels qu'ils sont joints au présent rapport. Ces comptes ont été arrêtés par le conseil d'administration le 9 avril 2020 sur la base des éléments disponibles à cette date dans un contexte évolutif de crise sanitaire liée au Covid-19.

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 du commissaire 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 2019 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.

S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Société de Commissaires aux Comptes

Siège social : 1-2, place des Saisons - 92400 Courbevoie - Paris - La Défense 1



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, arrêtés dans les conditions rappelées précédemment, 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 arrêté le 9 avril 2020 et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires. S'agissant des événements survenus et des éléments connus postérieurement à la date d'arrêtés des comptes relatifs aux effets de la crise liée au Covid-19, la direction nous a indiqué qu'ils feront l'objet d'une communication à l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes.

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.

- Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du conseil d'administration consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par l'article L. 225-37-4 du Code de commerce.

- Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.



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 du commissaire 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.

Paris-La Défense, le 10 avril 2020

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG et Autres

Cédric Garcia

18.3.1 Autres informations vérifiées par les contrôleurs légaux

Néant.

18.4 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DE DIVIDENDES

18.4.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

18.4.2 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.

18.5 PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

A la date d'enregistrement du document d'enregistrement, 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.

18.6 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE

Néant

19. 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.

19.1 INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES

19.1.1 Montant du capital social

A la date du présent document d'enregistrement, le capital social de la Société s'élève à 905.603,25 euros divisé en 3.622.413 actions ordinaires de 0,25 euro de valeur nominale chacune, entièrement libérées.

19.1.2 Titres non représentatifs du capital

Néant.

19.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions.

L'assemblée générale à caractère mixte des actionnaires de la Société du 20 juin 2019 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 :

- 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 ;
 - 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 ;
 - remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
 - 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 ;
 - annuler tout ou partie des actions ainsi rachetées dans le cadre d'une réduction du capital social; ou
 - 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) : 100€ par action
 - 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 d'enregistrement, la Société détient 31 153 de ses actions (soit une valeur nominale de 7 788 € et une valeur comptable de 233 647 €) 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 2019. Par ailleurs, aucune action de la Société n'est détenue par un tiers pour son compte.

19.1.4 Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital

A la date du présent document d'enregistrement, 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.

19.1.5 Plan de bons de souscription d'actions (BSA)

	BSA1*	BSA2*
Date de l'assemblée générale ayant délégué la compétence d'émettre et d'attribuer les BSA	29 octobre 2014	20 juin 2019
Date de la décision du directoire ou du directeur général attribuant les BSA	24 mars 2016	11 juillet 2020
Nombre de BSA émis	2.691	503.270
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	10.764 *	251.635
<i>Dont pouvant être souscrit par les mandataires sociaux</i>	7.176	0
Date d'expiration des BSA	23 mars 2026	19 juin 2021
Prix d'émission du BSA	1,24 €	n/a**
Prix de souscription d'une action	3,095 € *	5,570€
Nombre d'actions souscrites à la date du présent document d'enregistrement	0	0
Nombre cumulé de BSA annulés ou caducs	0	0
BSA restants à la date du présent document d'enregistrement	2.691	503.270
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la date d'enregistrement du présent document	7.176 *	251.635

* *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.*

** *les BSA2 correspondent aux BSA issus de l'émission d'ABSA du 11 juillet 2020 (prix de souscription 4,46€ par ABSA)*

(1) Les BSA1 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.

(1) Les BSA2 sont exerçables ainsi qu'il suit :

- A n'importe quel moment à partir de la date d'émission et ce pour une durée de deux ans
- Chaque BSA donne droit à l'émission d'une action ordinaire nouvelle

19.1.6 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	BSPCE 2019-1
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	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	17-mai-19
Nombre maximum de BSPCE autorisés	26.918			13.460	340.000	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	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	2.000
<i>Dont pouvant être souscrit par les dirigeants mandataires sociaux</i>								
<i>Franck MOUTHON</i>	4.488			26.920	80.000	0	0	0
<i>Mathieu CHARVERIAT</i>	4.488			26.920	80.000	0	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	16-mai-29
Prix de souscription d'une action	3,095 (5)	3,095 (5)	3,095 (5)	3,095 (5)	15.500	15.500	15.500	5,93
Nombre d'actions souscrites à la date d'enregistrement du document de référence	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre cumulé de BSPCE annulés ou caducs	0	0	0	2.242	0	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	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	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, 2017-1, 2018-1, 2018-2 et 2019-1 (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)

19.1.7 Synthèse des instruments dilutifs

A la date d'enregistrement du présent document, 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 663 943 actions, soit une dilution maximale d'environ 18,33% sur la base du capital existant à la date du document d'enregistrement (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).

19.1.8 Capital autorisé

Les résolutions d'émission approuvées par l'assemblée générale du 20 juin 2019 statuant à titre extraordinaire sont synthétisées ci-dessous :

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix	Utilisation de la délégation
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, avec <u>maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires</u>	26 mois	450 000 euros (1)		
9 ^{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)	
10 ^{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)	
11 ^{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)	

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix	Utilisation de la délégation
12 ^{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)	125 817,50 euros par émission d'ABSA le 11 juillet 2019 (cf. 8.1.1)
13 ^{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 consentie au conseil d'administration à l'effet d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription	26 mois	dans la limite de 15% de l'émission initiale ou de toute autre fraction qui aurait été déterminée par la réglementation en vigueur (1)	Même prix que l'émission initiale	
16 ^{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		
17 ^{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)	
18 ^{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)	
19 ^{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)		

	Durée de validité/ Expiration	Plafond (valeur nominale)	Modalités de détermination du prix	Utilisation de la délégation
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° 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) 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 12ème résolution, la catégorie de personnes a été définie comme suit : des personnes physiques ou morales (en ce compris des sociétés), trusts, et fonds d'investissement, ou autres véhicules de placement, quelle que soit leur forme (en ce compris, sans limitation, tout fonds d'investissement ou sociétés de capital-risque, notamment tout FPCI, FCPI ou FIP), de droit français ou étranger, actionnaires ou non de la Société, investissant à titre habituel dans le secteur de la santé ou des biotechnologies.

** Pour la 13ème résolution, a catégorie de personnes a été définie comme suit : sociétés industrielles, institutions, associations, fondations ou entités quelle que soit leur forme, françaises ou étrangères, prenant, directement ou par l'intermédiaire d'une filiale, 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.

19.1.9 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.

19.1.10 Historique du capital social

19.1.10.1 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.

En Juillet 2019, la société a réalisé une levée de fonds de 2,14 M€ par le biais d'un placement privé auprès d'investisseurs financiers. Dans le cadre de cette opération, la société a émis 503 270 actions nouvelles assorties de bons de souscription d'actions (deux bons étant nécessaires à la souscription d'une nouvelle action ordinaire).

Au 31 décembre 2019, la Société possède un capital social de 905.603,25 € constitué de 3.622.413 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.

19.1.10.2 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 2017		Situation au 31 décembre 2018		Situation au 31 décembre 2019	
	Actions	%	Actions	%	Actions	%
Franck Mouthon	317 776	10,2%	317 776	10,2%	317 776	8,8%
Mathieu Charvériat	317 776	10,2%	317 776	10,2%	317 776	8,8%
Total Dirigeants Fondateurs	635 552	20,4%	635 552	20,4%	635 552	17,5%
Supernova invest*	432 260	13,9%	432 260	13,9%	432 260	11,9%
Auriga Partners	452 180	14,5%	452 180	14,5%	641 068	17,7%
Sofimac Partners	306 639	9,8%	306 639	9,8%	306 639	8,5%
Richard Platford	102 702	3,3%	102 702	3,3%	102 702	2,8%
Salariés	3 225	0,1%	3 225	0,1%	3 225	0,1%
Kreaxi**	157 732	5,1%	157 732	5,1%	157 732	4,4%
Flottant	1 028 853	33,0%	1 028 853	33,0%	1 343 235	37,1%
TOTAL Investisseurs financiers	2 483 591	79,6%	2 483 591	79,6%	2 986 861	82,5%
TOTAL	3 119 143	100,0%	3 119 143	100,0%	3 622 413	100,0%

	Situation au 31 décembre 2017		Situation au 31 décembre 2018		Situation au 31 décembre 2019	
	Droits de vote	%	Droits de vote	%	Droits de vote	%
Franck Mouthon	635 552	13,2%	635 552	13,1%	635 552	11,9%
Mathieu Charvériat	635 552	13,2%	635 552	13,1%	635 552	11,9%
Total Dirigeants Fondateurs	1 271 104	26,4%	1 271 104	26,3%	1 271 104	23,8%
Supernova invest*	813 156	16,9%	849 180	17,6%	849 180	15,9%
Auriga Partners	732 200	15,2%	788 005	16,3%	976 893	18,3%
Sofimac Partners	522 039	10,9%	306 639	6,3%	306 639	5,7%
Richard Platford	196 962	4,1%	199 586	4,1%	199 586	3,7%
Salariés	3 225	0,1%	3 225	0,1%	3 225	0,1%
Kreaxi**	238 508	5,0%	258 879	5,4%	258 879	4,8%
Flottant	1 028 853	21,4%	1 157 895	24,0%	1 472 277	27,6%
TOTAL Investisseurs financiers	3 534 943	73,6%	3 563 409	73,7%	4 066 679	76,2%
TOTAL	4 806 047	100,0%	4 834 513	100,0%	5 337 783	100,0%

* Dont une partie via son fonds Amorçage Technologique Investissement

** Né du rapprochement entre Rhône-Alpes Création et Banexi Ventures Partners

19.1.10.3 Répartition du capital et des droits de vote de la Société

Se reporter au tableau figurant au paragraphe 18.1 du présent document d'enregistrement.

19.2 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.

19.2.1 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.

19.2.2 Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction

19.2.2.1 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 d'enregistrement.

19.2.2.1.1 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.

19.2.2.1.2 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.

19.2.2.1.3 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.

19.2.2.1.4 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.

19.2.2.1.5 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.

19.2.2.1.6 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.

19.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

19.2.3.1 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.

19.2.3.2 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.

19.2.3.3 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.

19.2.3.4 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.

19.2.3.5 Limitation des droits de vote

Aucune clause statutaire ne restreint le droit de vote attaché aux actions

19.2.3.6 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.

19.2.3.7 Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer au paragraphe 21.1.3 « Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société ou pour son compte » du présent document d'enregistrement.

19.2.4 Modalités de modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

19.2.5 Assemblées générales d'actionnaires

19.2.5.1 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 aux 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.

19.2.5.2 Pouvoirs des assemblées

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

19.2.6 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.

19.2.7 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.

19.2.8 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.

20. CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants desquels la Société est partie prenante sont décrits ci-après.

20.1 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 d'enregistrement, 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 rétrocédera 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.

20.2 ACCORD DE LICENCE EXCLUSIVE MONDIALE CONCLU AVEC LA BEYOND BATTEN DISEASE FOUNDATION

La société a signé en décembre 2019 un accord de licence exclusive mondiale avec la fondation américaine 'Beyond Batten disease Foundation' pour le candidat-médicament BBDF-101 dans la maladie de Batten. Cet accord prévoit le développement et la commercialisation du médicament après une étude clinique unique qui débutera en 2020, et qui en cas de succès, devrait conduire directement à l'enregistrement du médicament

Cette signature de l'accord exclusif de licence mondiale faisait suite à la signature d'un accord de principe le 27 juin dernier, qui accordait une période d'exclusivité de six mois à Theranexus pour la conclusion d'un accord définitif.

La maladie de Batten est une maladie neurologique pédiatrique rare et mortelle, d'origine génétique pour laquelle il n'existe aucun traitement. Elle appartient au groupe des céroïdes-lipofuscinoses neuronales (CLN). Beyond Batten Disease Fondation (BBDF) a financé les travaux de recherche visant à identifier et à valider BBDF-101, une combinaison propriétaire s'appuyant sur un effet synergistique entre deux principes actifs tout comme les candidats-médicaments de Theranexus déjà en cours de développement clinique.

L'accord de licence exclusive et mondiale entre BBDF et Theranexus prévoit le développement clinique du candidat-médicament BBDF-101 jusqu'à son enregistrement, ainsi que l'exploitation commerciale de celui-ci. Theranexus planifie également la poursuite des recherches sur la plateforme NeuroLead de candidats-médicaments ciblant les formes neurologiques de maladies lysosomales.

En contrepartie de cette licence, l'accord prévoit, de la part de Theranexus, le paiement à BBDF de sommes forfaitaires à la signature, à l'enregistrement et à l'atteinte d'objectifs commerciaux post-enregistrement. De plus, le contrat prévoit le versement de redevances calculées sur la base des ventes nettes de BBDF-101 une fois celui-ci commercialisé par Theranexus.

20.3 ACCORD DE CONSORTIUM AVEC LE CEA ET LE COLLEGE DE FRANCE ET SON FINANCEMENT PAR LA BPI (PLATEFORME SCIENTIFIQUE NEUROLEAD)

Début 2019, Theranexus a annoncé l'obtention du financement d'une nouvelle plateforme appelée Neurolead développée en partenariat avec le CEA et le Collège de France. Cette nouvelle génération de plateforme de découverte de candidats médicaments combine les dernières innovations en neurosciences et l'utilisation d'outils d'intelligence artificielle adaptés projet par projet. Elle 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.

Le financement de Neurolead par Bpifrance d'un total de plus de 6 M€ sera réparti entre Theranexus et les partenaires académiques. 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. 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. Suite à la signature de l'accord de consortium, le paiement de la première tranche de financement de 1 M€ est attendu au cours du second trimestre 2020.

21. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATION D'EXPERTS ET DECLARATION D'INTERETS

Néant.

22. 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 :

- L'acte constitutif et les statuts de la Société ;
- 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 d'enregistrement;
- Les informations financières historiques de la Société pour chacun des deux exercices précédant la publication du document d'enregistrement.

La Société entend communiquer ses résultats financiers conformément aux exigences des lois et réglementations en vigueur.

23. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

A la date du présent document d'enregistrement, la Société ne détient aucune participation dans le capital d'aucune autre société.

24. 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.

25. 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 d'enregistrement, les principales informations prévues.

Rubriques	Document	Paragraphes	Pages
1. COMPTES SOCIAUX	DDR	18.1	164
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	5 ; 7	36 ; 103
<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	7	103
<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	N/A	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	103
<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	N/A	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	3.3	26
<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	3	36
<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	119
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	12.1	130
<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	16	153
<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	6.1	102

<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	N/A	22
<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	19.1.3	201
<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	15.3	152
<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	16	153
	N/A	N/A	N/A
	DDR	16	153
	DDR	16	153
	N/A	N/A	N/A
	DDR	16.4	155
	DDR	14	147
	DDR	19.1.3	201
	N/A	N/A	N/A
	DDR	13.1	139
<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	19.1.8	206
<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	19.1.4	203
<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	18.4.1	200
<ul style="list-style-type: none"> • Montant des dépenses et charges non déductibles fiscalement Art 223 quater du Code général des impôts 	RG	N/A	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	N/A	2
<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	12.1.4	135

<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	N/A	27
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	12.1.3	133
<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	13.1	139
<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	13.1	139
<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>Art. L. 225-185, al. 4 du Code de commerce</p>	DDR	19.1.6	205
<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	N/A	24
<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>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	4.3	35
<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	18.3	194
6. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	N/A	N/A	N/A

26. DOCUMENTS COMPLEMENTAIRES

La table thématique suivante permet d'identifier, dans le document d'enregistrement, les informations dont l'inclusion emporte dispense de diffusion séparée:

Rubriques	Paragraphes	Pages
Descriptif du programme de rachat d'actions	19.1.3	201
Communication relative aux honoraires des contrôleurs légaux des comptes*	18.1	164
Rapport du président sur le gouvernement d'entreprise	RG	24