DOCUMENT D'ENREGISTREMENT

(Document d'Enregistrement tel que défini par l'article 2 du Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 du Parlement européen et du Conseil et dont le contenu a été établi conformément aux termes de l'Annexe 1 du Règlement Délégué (UE) 2019/980 de la Commission du 14 mars 2019 relatif notamment à la forme et au contenu du prospectus)

AUTORITÉ DES MARCHÉS FINANCIERS

Le Document d'Enregistrement a été approuvé le 14 janvier 2022 par l'AMF, en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129.

L'AMF approuve ce document après avoir vérifié que les informations qu'il contient sont complètes, cohérentes et compréhensibles. Le Document d'Enregistrement porte le numéro d'approbation suivant : I.22-003.

Cette approbation ne doit pas être considérée comme un avis favorable sur l'émetteur faisant l'objet du Document d'Enregistrement.

Le Document d'Enregistrement peut être utilisé aux fins d'une offre au public de titres financiers ou de l'admission de titres financiers à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note d'opération et, le cas échéant, un résumé et son (ses) supplément(s). L'ensemble alors formé est approuvé par l'AMF conformément au règlement (UE) n°2017/1129. Il est valide jusqu'au 14 janvier 2023 et, pendant cette période et au plus tard en même temps que la note d'opération et dans les conditions des articles 10 et 23 du règlement (UE) 2017/1129, devra être complété par un supplément en cas de faits nouveaux significatifs ou d'erreurs ou inexactitudes substantielles.

*Des exemplaires du présent **Document d'Enregistrement** sont disponibles sans frais au siège social de Aelis Farma SA, 146 rue Léo Saignat Institut François Magendie 33000 Bordeaux, ainsi que sur les sites internet de la Société (https://www.aelisfarma.com/) et de l'AMF (www.amf-france.org).*

AELIS FARMA
Société anonyme au capital de 38.371,01 €
Siège social : 146 rue Léo Saignat Institut François Magendie 33000 Bordeaux
797 707 627 RCS Bordeaux

TABLE DES MATIÈRES

Remarques générales **8**

Section 1 - Personnes responsables, informations de tiers, rapports d'experts et approbation de l'autorité compétente **10**

1.1. Responsable du Document d'Enregistrement 10
1.2. Attestation de la personne responsable 10
1.3. Rapports d'experts et déclarations d'intérêts 10
1.4. Informations provenant de tiers 10
1.5. Contrôle du présent Document d'Enregistrement 10

Section 2 - Contrôleurs légaux des comptes **11**

2.1. Commissaires aux comptes 11
2.2. Informations sur les contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés 11

Section 3 - Facteurs de risques **12**

3.1. Risques liés au développement des produits de la Société 15
3.1.1. Risques liés au développement de AEF0117 pour le traitement du trouble lié à l'utilisation de cannabis 15
3.1.2. Risques spécifiques liés aux études cliniques 16
3.1.3. Risques liés au développement de AEF0217 pour le traitement des déficits cognitifs et au développement de nouveaux candidats-médicaments 17
3.1.4. Risques liés à l'exécution des études cliniques 18
3.1.5. Risques liés à l'acquisition de nouvelles technologies 20
3.2. Risques liés à la commercialisation future des produits de la Société et aux autorisations réglementaires 20
3.2.1. Risques liés à une autorisation de mise sur le marché 20
3.2.2. Risques liés à des solutions concurrentes 21
3.2.3. Risques liés au remboursement des médicaments de la Société 22
3.2.4. Risques liés à la mise en conformité 23
3.3. Risques juridiques, de conformité et liés à la propriété intellectuelle 24
3.3.1. Risques en cas de dommage généré par l'un des produits de la Société 24
3.3.2. Risques liés à l'obtention des titres de propriété industrielle 25
3.3.3. Risques liés à de la propriété intellectuelle appartenant à des tiers 26
3.3.4. Risques liés aux droits de propriétés revendiqués par des tiers ou à la divulgation d'informations confidentielles 27
3.3.5. Risques liés au non-respect des lois et règlementations applicables 28
3.4. Risques liés aux opérations de la Société 29
3.4.1. Risques liés à la dépendance aux sous-traitants et prestataires externes 29
3.4.2. Risques liés à la mise en place de contrats de licence de commercialisation 31
3.4.3. Risques liés à la perte de collaborateurs clés 32
3.4.4. Risques liés au dysfonctionnement et au piratage des systèmes informatiques 32

3.4.5. Risques liés à la Covid-19 33
3.4.6. Risques liés à l'accès aux matières premières 34
3.5. Risques financiers 34
3.5.1. Risques liés au renforcement de fonds propres et au refinancement des activités 34
3.5.2. Risques liés aux pertes d'exploitation 36
3.5.3. Risques de dilution des actionnaires de la Société 37
3.5.4. Risques liés au bénéfice du dispositif fiscal français du Crédit Impôt Recherche (CIR) 38
3.5.5. Risques liés à l'inclusion des biotechnologies dans la liste des technologies critiques en France 38
3.6. Assurances, couvertures, et gestion des risques 39
3.6.1. Assurances 39
3.6.2. Politique de couverture des risques 40

Section 4 - Informations concernant l'émetteur 48
4.1. Raison sociale et nom commercial de l'émetteur 48
4.2. Lieu et numéro d'Enregistrement de la Société, identifiant d'entité juridique (LEI) 48
4.3. Date de constitution et durée 48
4.4. Siège social de la Société, forme juridique, législation régissant ses activités 48

Section 5 - Aperçu des activités 49
5.1. Présentation générale 49
5.1.1. Les CB_1-SSi : la nouvelle classe de médicaments d'Aelis Farma : 50
5.1.2. Le pipeline d'Aelis Farma 51
5.1.3. Principaux atouts concurrentiels d'Aelis Farma 54
5.2. Principales activités 56
5.2.1. Principales activités et opérations d'Aelis Farma 56
5.2.2. Opérations et plateforme de R&D d'Aelis Farma 64
5.2.3. Nouveaux produits développés par Aelis Farma 72
5.3. Principaux marchés des produits d'Aelis Farma 89
5.3.1. Marché des troubles liés au cannabis 89
5.3.2. Marché des déficits cognitifs dans le syndrome de Down 92
5.4. Evènements importants dans le développement des activités de l'émetteur 95
5.5. Stratégie et objectifs de l'émetteur 98
5.5.1. Stratégie et objectifs spécifiques pour AEF0117 98
5.5.2. Stratégie et objectifs spécifiques pour AEF0217 99
5.5.3. Stratégie et objectifs spécifiques pour les nouveaux CB_1-SSi 99
5.5.4. Stratégie Générale : maintenir le leadership mondial de la Société dans le domaine de la pharmacologie des inhibiteurs spécifiques de la signalisation 99
5.5.5. Stratégie de financement et allocation des ressources 100
5.6. Information sur les dépendances de l'émetteur : brevets et licences 101
5.6.1. Politique de protection de la propriété intellectuelle 101
5.6.2. Portefeuille de brevets 103
5.6.3. Autres éléments de propriété intellectuelle 107
5.6.4. Conflits et actions en justice 108
5.7. Investissements 108

5.8. Position concurrentielle 108
5.8.1. Position concurrentielle de AEF0117 dans le domaine des troubles du cannabis 108
5.8.2. Position concurrentielle de AEF0217 dans le domaine du syndrome de Down 110

Section 6 - Structure organisationnelle 113
6.1. Organigramme juridique / filiales et participations 113
6.2. Filiales 113
6.3. Actionnariat 113

Section 7 - Examen de la situation financière et du résultat 114
7.1. Situation financière 114
7.1.1. Présentation générale des résultats de la Société 114
7.1.2. Evolution future probable des activités et activités en matière de Recherche et Développement 114
7.1.3. Information sectorielle 115
7.1.4. Présentation des comptes de la Société au cours des exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020 et des périodes de 6 mois closes les 30 juin 2020 et 2021 115
7.2. Résultats d'exploitation 124
7.2.1. Facteurs importants influant sensiblement sur le revenu d'exploitation 124
7.2.2. Changements importants du chiffre d'affaires ou des produits nets 125
7.2.3. Résultats d'exploitation des exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020 et des périodes 6 mois closes les 30 juin 2020 et 2021 125
7.3. Flux de trésorerie 125

Section 8 - Trésorerie et capitaux 126
8.1. Information sur les capitaux à court terme et à long terme 126
8.1.1. Financement par le capital 126
8.1.2. Financement par dette 127
8.1.3. Financement par avance remboursable 128
8.1.4. Financement par le CIR 129
8.1.5. Financement par subventions 129
8.2. Flux de trésorerie 130
8.2.1. Flux de trésorerie générés par l'activité 132
8.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements 133
8.2.3. Flux de trésorerie liés aux activités de financement 133
8.3. Structure de financement 134
8.4. Restriction à l'utilisation des capitaux 135
8.5. Sources de financement nécessaires à l'avenir 136

Section 9 - Environnement réglementaire 138
9.1. Environnement réglementaire en matière de Recherche et Développement précliniques de produits pharmaceutiques 139
9.1.1. Cadre réglementaire aux États-Unis 139
9.1.2. Cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne 139
9.2. Environnement réglementaire en matière d'essais cliniques de produits pharmaceutiques 140
9.2.1. Cadre réglementaire aux États-Unis 141

9.2.2. Cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne 142
9.3. Autorisation de mise sur le marché 143
9.3.1. Cadre réglementaire aux États-Unis 144
9.3.2. Cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne 148
9.4. Commercialisation et exigences réglementaires post-autorisation 151
9.4.1. Cadre réglementaire aux États-Unis 151
9.4.2. Cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne 152
9.5. Réglementation en matière d'investissements étrangers en France 154

Section 10 - Informations sur les tendances 155
10.1. Principales tendances et changement significatif de performance financière depuis la fin du dernier exercice clos le 31 décembre 2020 155
10.1.1. Activité 155
10.1.2. Financement 155
10.2. Tendance connue, incertitude, contrainte, engagement ou évènement raisonnablement susceptible d'influer sur les perspectives de la Société 155

Section 11 - Prévisions ou estimations du bénéfice 157

Section 12 - Organes d'administration et de direction 158
12.1. Composition et fonctionnement des organes de direction et de contrôle 158
12.1.1. Conseil d'Administration 158
12.1.2. Direction Générale 165
12.2. Déclarations relatives aux organes d'administration et de direction 166
12.3. Conflits d'intérêts 166

Section 13 - Rémunérations et avantages 168
13.1. Rémunérations et avantages versés aux dirigeants et aux mandataires sociaux 168
13.1.1. Rémunération des dirigeants mandataires sociaux 168
13.1.2. Rémunération des membres de Conseil d'Administration 172
13.1.3. Autres rémunérations concernant l'ensemble des mandataires sociaux 173
13.1.4. Rémunération des membres du Conseil d'Administration à compter de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris 176
13.2. Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux 177

Section 14 - Fonctionnement des organes d'administration et de direction 178
14.1. Mandats des membres des organes d'administration et de direction 178
14.2. Informations sur les contrats de service liant les membres du Conseil d'Administration à la Société 178
14.3. Conseil d'Administration, Comités spécialisés et gouvernance d'entreprise 178
14.3.1. Conseil d'Administration 178
14.3.2. Comités du Conseil d'Administration 179
14.4. Code de gouvernement d'entreprise 182
14.5. Evolutions significatives de la gouvernance depuis la clôture du dernier exercice 184
14.6. Comité scientifique 184

Section 15 - Salariés **186**
15.1. Informations sociales 186
15.1.1. Nombre de salariés 186
15.1.2. Structure et évolution des effectifs au sein de la Société 186
15.2. Participations et stock-options des membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale 186
15.3. Participation des salariés dans le capital de la Société 187

Section 16 - Principaux actionnaires **188**
16.1. Répartition du capital et des droits de vote à la date d'approbation du Document d'Enregistrement 188
16.2. Droit de vote des principaux actionnaires 189
16.3. Contrôle de la Société et nature de ce contrôle et mesures prises en vue d'éviter qu'il ne soit exercé de manière abusive 189
16.4. Accord connu de l'émetteur dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner ou empêcher un changement de contrôle qui s'exerce sur lui 190

Section 17 - Transactions avec des parties liées **191**
17.1. Contrat de prestation de services avec la Société Gerselconsult ApS 191
17.2. Contrat de prestation de services avec la société Thomas Conseil SPRL 191
17.3. Rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées 192
17.3.1. Exercice 2020 192
17.3.2. Exercice 2019 195
17.3.3. Exercice 2018 198

Section 18 - Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur **200**
18.1. Informations financières historiques établies selon les normes IFRS 200
18.1.1. Etats financiers IFRS relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020 200
18.1.2. Etats financiers annuels historiques de la Société établis conformément aux principes comptables français pour les exercices clos les 31 décembre 2018, 2019, 2020 261
18.1.3. Changement de date de référence comptable 340
18.2. Informations financières intermédiaires et autres 341
18.2.1. Etats financiers établis en normes IFRS relatifs aux périodes du 1er janvier au 30 juin 2020 et 2021 ayant fait l'objet d'un examen modifié 341
18.3. Audit des informations financières annuelles et intermédiaires historiques 357
18.3.1. Rapport d'audit sur les états financiers retraités en normes IFRS relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2018, 2019, 2020 358
18.3.2. Rapport d'examen limité relatif aux états financiers pour la période du 1er janvier au 30 juin 2021 361
18.4. Informations financières pro forma 364
18.5. Politique en matière de dividendes 364
18.6. Procédures judiciaires et d'arbitrage 364
18.7. Changement significatif de la situation financière de l'émetteur 364

Section 19 - Informations supplémentaires **365**
19.1. Capital social 365

19.1.1. Capital social actuel 365
19.1.2. Capital social autorisé 366
19.1.3. Actions non représentatives du capital 374
19.1.4. Actions détenues par l'émetteur lui-même 374
19.1.5. Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital 374
19.1.6. Conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attachée au capital autorisé, mais non émis, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital 404
19.1.7. 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 404
19.2. Acte constitutif et statuts 405
19.2.1. Objet social 405
19.2.2. Stipulations statutaires ou autres relatives aux organes d'administration et de direction 405
19.2.3. Droits, privilèges, restrictions et obligations attachés aux actions (article 32 des statuts) 408
19.2.4. Dispositifs de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur qui pourrait avoir pour effet de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle 409
19.2.5. Franchissements de seuils statutaires 409

Section 20 - Contrats importants 410
20.1. Contrats de licence conclus avec Inserm Transfert, par la Société en qualité de licencié 410
20.1.1. Contrats de licence conclus avec Inserm Transfert et l'Université de Bordeaux 410
20.1.2. Contrat de licence conclu avec Insert Transfert, l'Université de Bordeaux et SC Belenos 410
20.2. Contrats de licence conclus par la Société en qualité de concédant 411
20.2.1. Contrat d'option de licence conclu avec Indivior PLC 411
20.3. Contrats de collaboration conclus par la Société 412
20.3.1. Convention de subvention ICOD 412
20.3.2. Contrat de collaboration conclu avec Inserm Transfert 412
20.4. Principaux contrats de services relatifs au développement et à la fabrication des produits de la Société 413
20.4.1. Principaux contrats en cours conclus avec des Contract Manufacturing Organizations 413
20.4.2. Principaux contrats conclus avec des Contract Research Organizations (CRO) pour la conduite d'études cliniques 413
20.4.3. Principaux contrats conclus avec des Contract Research Organizations (CRO) pour la conduite d'études non cliniques 414

Section 21 - Documents disponibles 415

Références 416

Annexe aux références : publications PV Piazza Science/Nature et prix cités 424

Glossaire 425

Remarques générales

Dans le Document d'Enregistrement, l'expression la « Société » ou « Aelis Farma » désigne la société Aelis Farma S.A. telle qu'elle existe à la date d'Enregistrement du Document d'Enregistrement et l'expression le « Document d'Enregistrement » désigne le présent document d'Enregistrement.

Le Document d'Enregistrement décrit, s'agissant de sa forme sociale et de sa gouvernance, la Société telle qu'elle existe après (i) sa transformation en société anonyme à Conseil d'Administration décidée par l'Assemblée Générale de la Société en date du 11 janvier 2022 et (ii) l'adoption, à compter du règlement-livraison des actions offertes dans le cadre de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris, des modifications statutaires et des règles de gouvernance décrites à la Section 14 et à la Section 19.2 du Document d'Enregistrement.

Le Document d'Enregistrement, établi selon l'Annexe 1 du règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 du Parlement européen et du Conseil du 14 juin 2017, présente dans la Section 18 du Document d'Enregistrement, les états financiers annuels établis dans le référentiel IFRS au titre des exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020, les états financiers établis dans le référentiel IFRS au titre des périodes de six mois closes les 30 juin 2020 et 2021, et les états financiers annuels historiques de la Société établis conformément aux principes comptables français pour les exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020.

Sauf lorsque cela est expressément mentionné dans le présent Document d'Enregistrement (notamment dans certains tableaux), le prix d'exercice et le nombre d'actions nouvelles auxquelles donnent droit les valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (en cas d'exercice, pour les bons de souscription d'actions (BSA) ou les bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE), ou de conversion, pour les obligations convertibles de la Société en circulation) est exprimé avant la division du nominal par 24 adoptée par l'assemblée générale des associés de la Société le 11 janvier 2022. A cet égard, il est en particulier précisé que les informations relatives aux BSA et BSPCE dans les états financiers présentés dans la Section 18 du Document d'Enregistrement reflètent la situation de ces instruments avant ladite division du nominal.

Informations sur le marché et la concurrence

Le Document d'Enregistrement contient, notamment à la Section 5 « Aperçu des activités », des informations relatives aux marchés de la Société et à sa position concurrentielle. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources extérieures. Les informations publiquement disponibles, que la Société considère comme fiables, n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant, et la Société ne peut garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur ces marchés obtiendrait les mêmes résultats.

Informations prospectives

Le Document d'Enregistrement contient des indications sur les perspectives et axes de développement de la Société. 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 terminologie 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, hypothèses et 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 différentes Sections du Document d'Enregistrement et contiennent des données relatives aux intentions, estimations et objectifs de la Société concernant, notamment, le marché dans lequel elle évolue, sa stratégie, sa croissance, ses résultats, sa situation financière, sa trésorerie et ses prévisions. Les informations prospectives mentionnées dans le Document d'Enregistrement sont données uniquement à la date du Document d'Enregistrement. La Société opère dans un environnement concurrentiel et en constante évolution. Elle ne peut donc anticiper tous les risques, incertitudes ou autres facteurs susceptibles d'affecter son activité, leur impact potentiel 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 résultats réels.

Facteurs de risques

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risques décrits à la Section 3 « Facteurs de risques » du 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 significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou les perspectives de la Société. En outre, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, à la date du Document d'Enregistrement, pourraient également avoir un effet défavorable significatif.

Arrondis

Certaines données chiffrées (y compris les données financières) 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.

Glossaire

Un glossaire définissant certains termes techniques auxquels il est fait référence figure à la fin du Document d'Enregistrement.

Section 1 - Personnes responsables, informations de tiers, rapports d'experts et approbation de l'autorité compétente

1.1. Responsable du Document d'Enregistrement

M. Pier Vincenzo Piazza, Directeur Général d'Aelis Farma.

1.2. Attestation de la personne responsable

« J'atteste 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 ».

Fait à Bordeaux
Le 14 janvier 2022

Pier Vincenzo Piazza
Directeur Général

1.3. Rapports d'experts et déclarations d'intérêts

Aucun rapport ou déclaration attribué à une personne intervenant en qualité d'expert n'est inclus dans le présent Document d'Enregistrement.

1.4. Informations provenant de tiers

Certaines informations figurant dans le Document d'Enregistrement proviennent d'études et statistiques d'organismes tiers, d'organisations professionnelles ou de chiffres publiés par des entreprises concurrentes. L'ensemble de ces sources tierces est disponible en références dans le Document d'Enregistrement. La Société atteste que ces informations, qu'elle considère comme fiables, ont été fidèlement reproduites et que, pour autant que la Société le sache à la lumière des données publiées ou fournies par ces sources, aucun fait n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses.

1.5. Contrôle du présent Document d'Enregistrement

Le Document d'Enregistrement a été approuvé par l'AMF, en tant qu'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129.

L'AMF n'approuve ce Document d'Enregistrement qu'en tant que respectant les normes en matière d'exhaustivité, de compréhensibilité et de cohérence imposées par le règlement (UE) 2017/1129.

Cette approbation ne doit pas être considérée comme un avis favorable sur l'émetteur qui fait l'objet du Document d'Enregistrement.

Section 2 - Contrôleurs légaux des comptes

2.1. Commissaires aux comptes

Commissaire aux comptes titulaire

Ernst & Young Audit, société par actions simplifiée, dont le siège social est situé 1-2 place des Saisons – Paris la Défense 1, 92400 Courbevoie, enregistrée au registre du commerce et des sociétés de Nanterre sous le numéro 344 366 315, membre de la Compagnie régionale des Commissaires aux comptes de Paris, représenté par M. Laurent Chapoulaud.

Date de début du premier mandat : nomination au sein des statuts constitutifs de la Société.

Date d'expiration du mandat en cours : Assemblée Générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025.

Commissaire aux comptes suppléant

En application de l'article L823-1 al.2 du Code de commerce, la Société n'a pas nommé de commissaire aux comptes suppléant.

2.2. Informations sur les contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés

Ancien commissaire aux comptes titulaire

Néant.

Ancien commissaire aux comptes suppléant

Le mandat de commissaire aux comptes suppléant de la société Auditex, société par actions simplifiée, dont le siège social est situé 1-2 place des Saisons – Paris la Défense1 – 92400 Courbevoie, enregistrée auprès du registre du commerce et des sociétés de Nanterre, sous le numéro 377 652 938, est arrivé à expiration à l'issue de l'Assemblée Générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019 et n'a pas été renouvelé, en application de l'article L.823-1 al. 2 du Code de commerce.

Section 3 - Facteurs de risques

La Société exerce ses activités dans un environnement évolutif comportant des risques dont certains échappent à son contrôle. Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le Document d'Enregistrement, y compris les facteurs de risques relatifs à la Société décrits dans la présente Section, avant de décider de souscrire ou d'acquérir ses actions. Dans le cadre de la préparation du Document d'Enregistrement, la Société a procédé à une revue des risques dont, à la date du Document d'Enregistrement, elle estime que la réalisation éventuelle est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement, ses perspectives ou sa capacité à réaliser ses objectifs.

Méthode d'analyse des facteurs de risques

La Société attire toutefois l'attention des investisseurs sur le fait que, en application de l'article 16 du Règlement Prospectus n°2017/1129, 9, tel que modifié par le règlement (UE) n°2020/127 (règlement dit « Prospectus 3 ») et du règlement délégué (UE) 209/980, seuls les risques spécifiques à la Société et qui sont importants pour la prise d'une décision d'investissement en connaissance de cause sont présentés dans cette Section. La liste de ces risques n'est donc pas exhaustive : d'autres risques, actuellement inconnus ou jugés peu susceptibles, à la date du Document d'Enregistrement, d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats, son développement ou sa capacité à réaliser ses objectifs, pouvant exister ou étant susceptibles de survenir.

Le processus d'identification des risques implique l'identification et la documentation des risques dans l'intégralité des domaines d'activité de la Société.

La Société a notamment identifié les principaux facteurs de risques, répartis dans le tableau ci-après en cinq catégories en fonction de leur nature :

- Risques opérationnels liés au développement des produits de la Société
- Risques liés aux autorisations réglementaires et à la commercialisation future des produits de la Société
- Risques juridiques, de conformité et liés à la propriété intellectuelle
- Risques liés aux opérations de la Société
- Risques financiers

Ces catégories ne sont pas présentées par ordre d'importance. En revanche, dans chacune de ces cinq catégories les risques sont classés en fonction de leur importance, compte tenu de l'ampleur de leur incidence négative potentielle sur la Société et de leur probabilité de survenance.

La probabilité de survenance est évaluée sur trois niveaux (« faible », « moyenne » et « élevée ») et l'ampleur de leur impact négatif est évaluée sur quatre niveaux (« faible », « modérée », « élevée » et « critique »), en tenant compte des mesures de maitrise des risques mises en place à la date du Document d'Enregistrement, sur la base de critères d'ordre financier et juridique, de sécurité des patients et de qualité des produits, de santé, d'environnement, de la poursuite des activités opérationnelles et de réputation de l'entreprise.

Cette hiérarchie des risques prend en compte les effets des mesures prises par la Société pour gérer ces risques, lesquelles sont détaillées à la Section 3.6 du Document d'Enregistrement.

L'appréciation de ce niveau d'importance peut être modifiée à tout moment, notamment en raison de la survenance de faits nouveaux.

TABLEAU 1 - FACTEURS DE RISQUES

Facteurs de risques	Probabilité de survenance (Élevée / Moyenne / Faible)	Ampleur de l'impact négatif (Critique / Élevée / Modérée / Faible)
3.1 Risques liés au développement des produits de la Société		
3.1.1. La profitabilité de la Société est dépendante de AEF0117, son produit le plus développé : la valeur future de la Société dépend des études précliniques (ADMET), du développement pharmaceutique et de l'étude clinique de phase 2b dans les troubles liés à l'usage de cannabis.	**Élevée**	**Critique**
3.1.2. Les résultats des essais cliniques en cours et programmés, en particulier l'essai de phase 2b de AEF0117 dans le trouble de l'usage du cannabis (CUD), et les essais de phases 1 et 2 avec AEF0217 pourraient ne pas atteindre les objectifs d'efficacité définis, les résultats déjà obtenus n'étant pas suffisants pour apprécier ce risque d'échec.	**Elevée**	**Critique**
3.1.3. La profitabilité de la Société est aussi dépendante des résultats futurs des études de développement précliniques (ADMET, CMC) et cliniques de son second candidat-médicament le plus avancé, AEF0217 dans les déficits cognitifs et des études de preuve de concept préclinique, de développement précliniques (ADMET, CMC), et cliniques de nouveaux candidats-médicaments.	**Élevée**	**Elevée**
3.1.4. Les essais cliniques réalisés par la Société pourraient, en particulier en cas de survenance d'effets indésirables, être retardés, suspendus, ne pas aboutir ou générer des surcoûts significatifs.	**Moyenne**	**Critique**
3.1.5. La Société pourrait ne pas réussir à identifier, acquérir ou valider de nouvelles technologies qui lui permettraient de développer de nouveaux candidats-médicaments.	**Moyenne**	**Modérée**
3.2 Risques liés aux autorisations réglementaires et à la commercialisation future des produits de la Société		
3.2.1. La commercialisation des candidats-médicaments de la Société est subordonnée à l'obtention des autorisations nécessaires auprès des autorités compétentes.	**Élevée**	**Élevée**
3.2.2. Des solutions concurrentes directes ou indirectes pourraient freiner le développement de la Société, limiter ses ventes ou rendre obsolètes ses produits.	**Moyenne**	**Elevée**
3.2.3. Une fois autorisés, les candidats-médicaments de la Société pourraient ne pas obtenir la prise en charge par les systèmes de santé ou organismes de remboursement et/ou des niveaux de prix satisfaisants, ni générer une demande suffisante de la part des prescripteurs sur les marchés envisagés, ce qui impacterait le succès commercial et la rentabilité de la Société.	**Moyenne**	**Élevée**

Facteurs de risques	Probabilité de survenance (Élevée / Moyenne / Faible)	Ampleur de l'impact négatif (Critique / Élevée / Modérée / Faible)
3.2.4. La mise en conformité par la Société de ses activités et de ses produits développés ou commercialisés avec de nouvelles règlementations applicables pourrait s'avérer longue et coûteuse et leurs conditions de commercialisation pourraient devenir moins avantageuses.	**Faible**	**Modérée**
3.3 Risques juridiques, de conformité et lies à la propriété intellectuelle		
3.3.1. La responsabilité de la Société peut être engagée en cas de dommage généré par l'un de ses produits.	**Moyenne**	**Critique**
3.3.2. L'obtention des titres de propriété intellectuelle en cours d'examen et la protection offerte par le droit des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle sont incertaines dans l'ensemble des pays ciblés, ce qui pourrait limiter l'exclusivité de marché à terme des produits de la Société ou conduire des tiers à contester la validité de ces titres.	**Moyenne**	**Critique**
3.3.3. La Société ne peut garantir la propriété intellectuelle liée aux technologies qui appartiennent à des tiers qu'elle serait amenée à utiliser.	**Moyenne**	**Modérée**
3.3.4. Des employés, consultants ou autres tiers pourraient faire valoir des droits de propriété sur les inventions que la Société développe et utiliser ses informations confidentielles et/ou son savoir-faire.	**Faible**	**Élevée**
3.3.5. La responsabilité de la Société peut être engagée en cas de non-respect des lois et réglementations en matière de transparence, d'éthique et de produits de santé pouvant avoir des conséquences pénales, civiles et financières.	**Faible**	**Élevée**
3.4 Risques liés aux opérations de la Société		
3.4.1. La Société est dépendante de sous-traitants et prestataires externes pour la réalisation de ses études précliniques, des développements pharmaceutiques et de ses essais cliniques, et pourrait devoir faire face à des délais pour des raisons de planification, de qualité, de mauvaise anticipation des coûts ou de quantités insuffisantes de produits.	**Moyenne**	**Elevée**
3.4.2. La Société ne dispose d'aucune organisation de vente, de commercialisation et de distribution, et devra donc mettre en place des accords de licence et commercialisation.	**Moyenne**	**Élevée**
3.4.3. La Société pourrait perdre des collaborateurs clés et ne pas être en mesure d'attirer rapidement de nouvelles personnes qualifiées.	**Moyenne**	**Modérée**
3.4.4. Les systèmes informatiques de la Société ou de ses sous-traitants pourraient connaître des dysfonctionnements, subir des cyber-attaques, ce qui pourrait provoquer une perturbation importante des activités de la Société.	**Moyenne**	**Modérée**
3.4.5. La Société est exposée aux risques liés à la Covid-19 pour ses opérations générales et cliniques.	**Moyenne**	**Modérée**

Facteurs de risques	Probabilité de survenance (Élevée / Moyenne / Faible)	Ampleur de l'impact négatif (Critique / Élevée / Modérée / Faible)
3.4.6. L'accès aux matières premières à des coûts maitrisés et dans les délais, niveaux de qualité et quantités nécessaires pour permettre la production des candidats-médicaments de la Société pour les essais cliniques et pour la commercialisation future n'est pas garanti.	**Faible**	**Modérée**
3.5. Risques financiers		
3.5.1. La Société aura besoin de renforcer substantiellement ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires pour financer son développement et faire face à son passif.	**Élevée**	**Critique**
3.5.2. La Société a un historique de pertes d'exploitation, qui sont susceptibles de perdurer.	**Élevée**	**Élevée**
3.5.3. Les actionnaires de la Société pourraient être dilués.	**Élevée**	**Élevée**
3.5.4. La Société pourrait perdre tout ou partie des financements associés au dispositif fiscal français du crédit impôt recherche (CIR).	**Moyenne**	**Modérée**
3.5.5. La Société est exposée au risque lié à l'inclusion des bio-technologies dans la liste des technologies critiques soumises à la procédure de contrôle des investissements étrangers.	**Moyenne**	**Modérée**

3.1. Risques liés au développement des produits de la Société

3.1.1. Risques liés au développement de AEF0117 pour le traitement du trouble lié à l'utilisation de cannabis

AEF0117 est le candidat-médicament d'Aelis Farma dont le développement est le plus avancé. Ce composé a terminé avec succès une étude de phase 2a au premier trimestre 2021 et il est prévu qu'il fasse l'objet d'une étude de phase 2b comprenant 330 sujets pour évaluer son efficacité pour le traitement des troubles liés à l'usage du cannabis.

En juin 2021, la Société a conclu un contrat d'option de licence relatif à AEF0117 avec le groupe leader dans le traitement des addictions, Indivior PLC, par lequel Aelis Farma a consenti à ce dernier une option pour une sous-licence exclusive sur les familles de brevets EP12194704.8 et EP18305177.0 et sur le savoir-faire associé (à l'exception d'une partie du savoir-faire associé faisant l'objet d'une sous-licence non-exclusive), lui permettant d'exploiter dans le monde entier un produit pharmaceutique comprenant le composé AEF0117 ou certains autres dérivés de prégnénolone visés par ces familles de brevets, dans les troubles liés à l'usage de cannabis, les addictions et d'autres comportements compulsifs. En contrepartie de l'option pour la sous-licence sur les brevets susvisés et le savoir-faire associé, la Société a reçu un paiement forfaitaire de 30 millions d'USD et s'est engagée à faire ses meilleurs efforts pour démarrer et finaliser les travaux de développement de phase 2b du composé AEF0117 pendant la période d'option. Si l'option est exercée par Indivior PLC, la Société recevra un second paiement forfaitaire de 100 millions d'USD ainsi que des paiements conditionnels en fonction d'étapes de développement, réglementaires puis

commerciales pouvant s'élever jusqu'à 340 millions d'USD, ainsi que des redevances allant de 12 à 20 % sur les ventes nettes sur la période d'exclusivité du médicament (pour plus de précisions se référer à la Section 20.2.1). Après l'exercice de l'option, Indivior couvrira tous les frais de développement, d'enregistrement et de commercialisation de AEF0117.

Parallèlement à la réalisation de l'étude clinique de phase 2b dont l'initiation est prévue aux États-Unis au deuxième trimestre 2022, la Société planifie des études complémentaires tant cliniques que précliniques visant à accélérer le démarrage des études cliniques de phase 3 de AEF0117 dès la finalisation de l'étude de phase 2b prévue en 2024.

La Société juge importante sa dépendance vis-à-vis de AEF0117. Elle ne peut garantir que les résultats des essais cliniques et précliniques complémentaires qu'elle conduit, ou prévoit de lancer, seront positifs. En cas de résultats négatifs, la Société pourrait être amenée à arrêter le développement clinique de AEF0117 dans cette indication, et Indivior PLC pourrait mettre fin au contrat de sous-licence avec option.

De plus, avant que la commercialisation de AEF0117 ne puisse générer des bénéfices, des étapes à franchir encore incertaines et des investissements substantiels seront nécessaires, incluant le succès de plusieurs essais cliniques, des examens et l'obtention d'autorisations réglementaires dans plusieurs juridictions, l'obtention d'autorisations et la fixation de prix par des organismes de remboursement et des systèmes de santé, un accès à une capacité de production suffisante, et des efforts commerciaux significatifs. Ces différents risques sont développés ci-dessous.

Si la Société, et, en cas d'exercice de l'option prévue au contrat d'option de licence, Indivior PLC, ne parvenaient pas à développer, à obtenir les autorisations réglementaires et à commercialiser AEF0117, l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient être significativement affectés.

3.1.2. Risques spécifiques liés aux études cliniques

Les résultats des essais cliniques en cours et programmés, en particulier l'essai de phase 2b de AEF0117 dans les troubles de l'usage du cannabis (*Cannabis Use Disorders* ou CUD) et les essais cliniques avec AEF0217 de phase 1 et, en cas de réussite de ces essais, de phase 2, pourraient ne pas atteindre les objectifs d'efficacité définis, les résultats déjà obtenus n'étant pas suffisants pour apprécier ce risque d'échec.

Un échec clinique peut survenir à tout moment au cours des développements cliniques. Les essais cliniques peuvent produire des résultats négatifs ou non concluants, entraîner la décision du promoteur de l'essai ou des Comités mis en place dans le cadre des essais cliniques, ainsi que des autorités réglementaires, d'imposer la réalisation d'essais cliniques ou d'études précliniques complémentaires ou la suspension de l'essai. De plus, les données obtenues à l'issue des essais et des études sont susceptibles de faire l'objet d'interprétations différentes, et les autorités réglementaires pourraient ne pas interpréter les données de façon aussi positive que la Société, ce qui pourrait retarder, limiter ou empêcher la poursuite des essais ou la commercialisation du produit.

Le succès des études précliniques et des essais cliniques antérieurs ne peut garantir que les essais cliniques futurs généreront des résultats identiques ou similaires, ou encore fourniront des données permettant de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit, les produits de la Société n'ayant pas obtenu jusqu'à ce jour de validations statistiques démontrant leur efficacité sur les bénéfices cliniques visés. De nombreux échecs significatifs à chacune des étapes cliniques

sont rapportés par les entreprises pharmaceutiques, en particulier dans le cas d'études sur des concepts aussi nouveaux que ceux visés par la Société.

Le programme de développement 2021-e 2025 de la Société comporte :

- Une étude clinique de phase 2b aux États-Unis pour AEF0117 dans les troubles de l'usage du cannabis (CUD) dont l'initiation est prévue au deuxième trimestre 2022 et les résultats seront attendus en 2024 ;
- Des études cliniques de phase 1 (en cours depuis octobre 2021 et dont les résultats sont attendus au quatrième trimestre 2022) et de phase 2 (dont l'initiation est envisagée, en cas de succès de la phase 1, au premier trimestre 2023) pour AEF0217 dans les déficits cognitifs observés dans le syndrome de Down (également appelé trisomie 21, trouble héréditaire présent à la naissance, causé par une copie supplémentaire du chromosome 21) ;
- Des études cliniques de phase 1 pour un nouveau candidat-médicament issu de la plateforme de découverte (programme « Discovery ») de la Société.

La Société ne peut garantir que les résultats de ces études cliniques seront positifs. En particulier, les résultats des essais dépendent de plusieurs facteurs indépendants de l'efficacité du produit, tels que : la pertinence des objectifs notamment primaires de l'étude, la répartition des patients par site d'investigation clinique et par pays, la variabilité des pratiques de soins parmi les sites d'investigation clinique, les différences au niveau de la composition des populations de patients, la compliance des patients dans les différents protocoles, ainsi que le taux d'abandon parmi les patients participant à l'essai clinique. À défaut, la Société arrêterait très probablement les développements dans ces indications ou devrait réorienter de façon significative son programme de recherche entrainant des coûts et des délais qu'il n'est pas possible d'évaluer à ce stade.

3.1.3. Risques liés au développement de AEF0217 pour le traitement des déficits cognitifs et au développement de nouveaux candidats-médicaments

L'avenir de la Société, dépendra aussi du succès éventuel des résultats futurs des études de développement précliniques et cliniques de AEF0217 dans les déficits cognitifs et des études de preuve de concept préclinique, de développement précliniques et cliniques de nouveaux candidats-médicaments. AEF0217, le deuxième candidat-médicament le plus avancé de la Société est entré en étude clinique de phase 1 en octobre 2021. AEF0217 est potentiellement le premier traitement des déficits cognitifs médiés par une hyperactivité du récepteur CB_1, due à un dérèglement du système endocannabinoïde endogène. Dans ce domaine, la première indication visée par la Société est celle des déficits cognitifs liés au syndrome de Down.

Les conclusions des études préalables réalisées pour obtenir l'autorisation de première administration à l'homme donnent un certain degré d'assurance quant à la potentielle efficacité et innocuité in vivo et in vitro du composé testé. Cependant, le processus de développement d'un médicament comporte de nombreuses étapes scientifiques et réglementaires préalables à la potentielle mise sur le marché d'un produit. Le développement de AEF0217 repose sur la réalisation future de plusieurs études cliniques et précliniques dont les résultats, s'ils s'avéraient non satisfaisants, pourraient entrainer l'arrêt ou le retard de ce programme de recherche et affecter de manière significativement défavorable l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

De même, la Société, grâce à sa plateforme de découverte développe de nouveaux candidats-médicaments qui sont encore dans une phase de recherche en amont. Le succès de ces développements dépend de facteurs multiples dont les résultats favorables d'études sur la :

- Validation de preuve de concept préclinique qui vise à évaluer chez l'animal l'efficacité d'un nouveau composé dans la pathologie ciblée ;
- Validation des résultats des études de développement préclinique qui comprennent les études dites d'ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) ainsi que le développement de méthodes et de spécifications en matière de CMC (Chemistry, Manufacturing and Controls ou Chimie, Fabrication et Contrôle), qui font référence à la mise au point et à la validation de procédés de synthèse et de formulation d'un nouveau composé ;
- Validation des résultats d'études cliniques de phase 1, puis, le cas échéant, de phase 2 et enfin de phase 3 ;

Les risques liés au développement d'un nouveau médicament à partir de sa plateforme de découverte sont importants dans la mesure où ces recherches sont très en amont d'une phase de commercialisation éventuelle et que les résultats obtenus jusqu'à maintenant dans le cadre de ces recherches sont peu prédictifs des résultats pouvant être obtenus dans le cadre des nombreuses études futures qui seraient nécessaires pour le développement et la commercialisation éventuelle de médicaments.

3.1.4. Risques liés à l'exécution des études cliniques

Les essais cliniques réalisés par la Société pourraient, en particulier en cas de survenance d'effets indésirables, être retardés, suspendus, ne pas aboutir ou générer des surcoûts significatifs,

La Société est le premier acteur sur le marché à développer des inhibiteurs spécifiques de la signalisation du récepteur CB_1 du systèmes endocannabinoïde, les CB_1-SSi. Ce type de médicaments a un mécanisme d'action qui n'a pas été testé chez l'homme précédemment. De plus, à ce jour, aucun traitement n'a été approuvé par des agences réglementaires pour les premières indications adressées par les médicaments de la Société : les troubles liés à l'usage du cannabis et les déficits cognitifs du syndrome de Down. Cette situation impose à la Société de définir avec les agences réglementaires les critères d'approbation de ses candidats-médicaments ainsi que le chemin réglementaire à suivre en vue de leur développement, leur approbation puis leur commercialisation éventuelle. Ces interactions réglementaires peuvent entrainer des modifications de protocoles et des études complémentaires induisant des coûts et des délais non anticipés.

Les coûts des essais cliniques étant très élevés, ces derniers pourraient évoluer à la hausse face à plusieurs facteurs impactant la qualité d'exécution des essais. Si les résultats de ces essais ne sont pas satisfaisants ou concluants, la Société pourrait être amenée à devoir choisir entre l'abandon du programme, entraînant la perte de l'investissement correspondant en temps et en argent, ou sa poursuite sans garantie que les dépenses supplémentaires ainsi engagées permettront d'aboutir.

De nombreux facteurs et aléas de plusieurs ordres sont susceptibles d'avoir un effet significatif défavorable sur le déroulement des essais cliniques de la Société tels que :

Facteurs d'ordre cliniques et opérationnels

- Des difficultés à identifier, à recruter et engager des patients dans le cadre des essais cliniques, pour des raisons multiples, dont les critères d'éligibilité et d'exclusion requis pour

les études, le manque de disponibilités des patients pour l'étude réalisée au vu des risques et bénéfices perçus des candidats-médicaments de la Société, la nature du protocole. Si le recrutement des patients dans les essais présentait des difficultés, cela pourrait avoir pour effet de retarder le début de l'étude clinique, d'allonger sa durée, limiter sa portée en raison du faible nombre de patients ou empêcher la Société de la terminer ;

- Des difficultés à exécuter les essais cliniques tels que planifiés, notamment en cas de difficultés de sélection et de conservation d'un nombre suffisant de sites d'investigation et leur capacité de recruter le nombre de patients envisagés, de problèmes de tolérance et de sécurité ou d'effets secondaires indésirables qui pourraient se manifester et entrainer la décision des autorités, le cas échéant sur recommandation des Comités de surveillance des données et de la sécurité mis en place, de retarder ou d'interrompre les essais, des risques imprévus de non efficacité clinique (perte de chance), l'interruption par les patients de leur participation aux essais cliniques, l'augmentation de la taille de la population de patients imposée par un Comité de surveillance des données et de la sécurité, la capacité d'obtenir et de garder le consentement des patients, ou encore la capacité à contrôler de façon adéquate les patients pendant et après le traitement ;
- Les aléas de négociations de conditions convenables auprès des sous-traitants (CRO) et des sites d'investigation clinique envisagés pour les essais cliniques en cours, et leurs demandes d'évolution de conditions financières ;
- Le retard dans la réception des résultats découlant des trois points précédents ;

Facteurs d'ordre réglementaire

- Des modifications de la réglementation applicable ou des exigences, politiques et lignes directrices réglementaires en cours d'essai clinique ;
- L'imposition de délais, la suspension ou des demandes d'informations supplémentaires de la part des autorités réglementaires ou des Comités d'éthique, s'agissant du lancement ou de la poursuite d'un essai clinique, notamment des changements demandés au niveau de la portée et de la conception des essais cliniques ;
- Des difficultés pratiques inattendues impactant la capacité de la Société à réaliser les essais cliniques dans le respect des obligations réglementaires ;
- L'incapacité à obtenir l'autorisation nécessaire au lancement d'un essai clinique dans les pays où ce type d'autorisation est obligatoire.

Survenance d'effet indésirables

- AEF0117 et AEF0217 pourraient présenter certains effets indésirables non identifiés aujourd'hui susceptibles de causer l'arrêt prématuré des essais cliniques ou de limiter ou bloquer leur commercialisation future.
- Les différents essais cliniques menés par la Société à ce jour (75 individus ayant déjà été exposés à AEF0117 et 12 individus à AEF0217) font état d'une sécurité d'emploi favorable, aucun effet indésirable sévère ou grave n'ayant été observé lors de ces essais. Les études de toxicité précliniques chez l'animal, tant pour AEF0117 que pour AEF0217, ont permis de définir un index thérapeutique très élevé, et donc favorable pour ces deux molécules (paramètre pharmacologique caractérisant l'indice de sécurité d'un médicament).
- Cependant, les études cliniques et précliniques réalisées ont porté sur une durée d'administration limitée, et ne permettent pas de présager des éventuels effets indésirables qui pourraient se manifester lors d'une administration de plus longue durée ou d'effets indésirables rares identifiables seulement quand un nombre de sujets plus important aura été

exposé au médicament. De plus, aucune donnée de sécurité n'ayant encore été générée avec AEF0217 chez des patients présentant un syndrome de Down, des évènements indésirables pourraient être observés dans cette population spécifique.

Ainsi, les retards dans le lancement, le recrutement, le déroulement des essais cliniques ou dans la mise à disposition des résultats, pourraient entrainer des coûts supplémentaires considérables pouvant obérer la capacité de financement de la Société, limiter ou compromettre sa capacité à obtenir l'approbation de ses produits dans les indications cibles et/ou, ultérieurement, les autorisations réglementaires nécessaires à la poursuite du développement des produits, ou avoir un impact significatif sur le développement de la Société, ses perspectives commerciales et sa capacité à générer des revenus. En particulier, la survenance d'effets indésirables significatifs de AEF0117 ou de AEF0217 pourrait avoir un effet défavorable sur le déroulé et les résultats des essais cliniques, ainsi que sur l'évaluation du ratio bénéfices/risques, et par voie de conséquence un impact négatif, voire très défavorable en cas d'arrêt des essais cliniques, sur les perspectives commerciales, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

3.1.5. Risques liés à l'acquisition de nouvelles technologies

Dans le cas où ni ses candidats-médicaments, ni sa plateforme de produits novateurs ne confirmaient leur potentiel, la Société pourrait ne pas réussir à identifier, acquérir ou valider de nouvelles technologies qui lui permettraient de développer de nouveaux candidats-médicaments.

En raison de ses capacités financières limitées, la Société pourrait ainsi se voir contrainte de renoncer à poursuivre le développement de certains nouveaux candidats-médicaments qui auraient pu avoir un succès commercial. Toute difficulté rencontrée par la Société dans le développement de son portefeuille de produits ou l'intégration d'autres activités ou technologies est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

3.2. Risques liés à la commercialisation future des produits de la Société et aux autorisations réglementaires

3.2.1. Risques liés à une autorisation de mise sur le marché

La commercialisation des candidats-médicaments de la Société est subordonnée à l'obtention des autorisations nécessaires auprès des autorités compétentes.

À ce jour, aucun des produits de la Société, y compris son candidat-médicament le plus avancé, AEF0117, n'a encore été commercialisé. La Société ne peut être assurée qu'elle recevra toutes les autorisations nécessaires pour mettre sur le marché l'un de ses produits. La Société ainsi que ses produits sont soumis à de nombreuses dispositions législatives ou réglementaires rigoureuses, et sujettes à modification, ainsi qu'à des contrôles de la part des autorités administratives compétentes dans l'ensemble des pays où elle vise la commercialisation de ses produits. Tout manquement aux lois et règlements applicables et aux bonnes pratiques de production peut entraîner des sanctions, y compris des amendes, injonctions, sanctions civiles, refus d'autorisations, retards, suspensions ou retraits d'autorisations, saisies ou rappels de produits, restrictions d'emploi et poursuites pénales.

3.2.2. Risques liés à des solutions concurrentes

Des solutions concurrentes directes ou indirectes pourraient freiner le développement de la Société, limiter ses ventes ou rendre obsolètes ses produits.

Même si la Société estime qu'il n'existe pas aujourd'hui de produits ou de produits candidats aussi avancés que AEF0117 et AEF0217 pour les indications visées par la Société, les concurrents existants de la Société (voir la Section 5.7 du présent Document d'Enregistrement) pourraient par ailleurs réaliser des investissements importants ou fusionner, conclure des partenariats ou des alliances afin de mettre au jour et développer rapidement des solutions thérapeutiques qui pourraient rendre les produits de la Société obsolètes ou non rentables.

Comme décrit dans la Section 5.7 du présent Document d'Enregistrement, s'agissant de AEF0117, à la connaissance de la Société et sur la base des informations publiées, les programmes les plus avancés menés par des sociétés concurrentes dans le domaine de maladie liées à l'utilisation de cannabis sont ceux des sociétés Opiant Pharmaceuticals, Anebulo Pharmaceuticals et MakScientific. Les deux premières sociétés développent des candidats-médicaments pour le traitement en dose unique aux urgences des toxicités aigües induites par le cannabis. Cette indication n'est toutefois pas visée par la Société. De plus, les médicaments développés par ces sociétés, à cause de leurs effets indésirables, ne peuvent pas être administrés de façon répétée et ne sont donc pas utilisables dans les traitements des troubles liés à l'usage du cannabis, l'indication visée par la Société, qui nécessite un traitement chronique. La société MakScientific indique avoir réalisé une preuve de concept préclinique de son composé AM4113 dans l'addiction au cannabis et d'avoir démarré les études de développement préclinique (ADMET et CMC) pour ce produit. Toutefois, la Société n'a pas connaissance d'autres annonces liées à ce programme depuis 2018 et observe que, sur la base des informations publiques, que l'AM4113 a des effets indésirables qui rendent difficile son utilisation dans les troubles liée à l'usage de cannabis.

S'agissant de AEF0217, la Société estime qu'il est le seul composé à un stade clinique qui a été spécifiquement conçu et développé pour traiter les déficits cognitifs fondamentaux du syndrome de Down. Les composés qui sont au stade clinique et qui sont prétendument développés dans le domaine du syndrome de Down visent en réalité à traiter une forme d'Alzheimer qui se développe chez de nombreux sujets atteints du syndrome de Down après quarante ans (Rafii, 2016). Par conséquent, ces développements visent un processus pathologique complètement distinct des déficits cognitifs originaux observés chez les individus trisomiques, et qui sont la cible de AEF0217. Plusieurs sociétés poursuivent, plus ou moins activement, l'indication Alzheimer du syndrome de Down (ACI-Immune, OPKO-Health, Annovis Bio, Alzheon, Bioartic-Neuroscience) mais aucune d'entre elles n'a encore initié d'études spécifiques de phase 2 chez les patients trisomiques, ayant donné la priorité à l'investigation de la maladie d'Alzheimer dans la population générale.

Si, malgré l'avantage concurrentiel dont la Société estime aujourd'hui bénéficier dans le développement d'un médicament pour les indications qu'elle vise, un candidat-médicament de la Société venait à être commercialisé alors qu'un produit concurrent était déjà approuvé, la Société et/ou son partenaire industriel, le cas échéant, devrait démontrer des avantages convaincants en termes d'efficacité, de commodité, de tolérance, de sécurité et de coût (notamment au regard des produits génériques) pour assurer le succès commercial de son produit.

En conséquence, la Société ne peut exclure le risque que ses produits thérapeutiques :

- Ne puissent pas atteindre les marchés visés plus rapidement que ceux de ses concurrents actuels et futurs ;

- Ne soient pas concurrentiels face à d'autres produits développés ou en cours de développement qui s'avéreraient plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux ;
- Puissent s'adapter assez rapidement à l'apparition et au développement de nouvelles technologies et aux avancées scientifiques ; et
- Puissent être acceptés par les centres médicaux, les médecins ou les patients en lieu et place des traitements existants.

Enfin, la Société ne peut garantir, en dépit des clauses de non-concurrence présentes dans les contrats de travail de ses salariés ou de ses partenaires que ces derniers ne préfèreront pas, à court, moyen ou long terme, rejoindre ou travailler avec des structures concurrentes et leur faire bénéficier de leur expertise acquise au sein de la Société ou au travers de ses collaborations avec elles, notamment dans le domaine des inhibiteurs spécifique de la signalisation du récepteur CB_1.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives de développement.

3.2.3. Risques liés au remboursement des médicaments de la Société

Une fois autorisés, les candidats-médicaments de la Société pourraient ne pas obtenir leur prise en charge par les systèmes de santé ou organismes de remboursement et les niveaux de prix visés, ni trouver les marchés envisagés, ce qui impacterait le succès commercial et la rentabilité de la Société.

Le succès commercial de la Société dépendra, en partie, de sa capacité (ou celle de ses partenaires industriels) à obtenir le remboursement ou la prise en charge de ses produits par les organismes de santé publique, assureurs privés, organismes de gestion intégrée des soins de santé ou tout autre organisme compétent, ainsi que du niveau de remboursement et du prix de ses produits tels que définis avec ces derniers sur l'ensemble des cibles patients visées. La pression sur le niveau de remboursement, les prix de vente, et les patients susceptibles de bénéficier de prise en charge s'intensifie du fait notamment du contrôle des dépenses de santé mis en place dans de nombreux États, notamment aux États-Unis, du déremboursement croissant de certains produits dans le cadre des politiques budgétaires, et de la difficulté accrue à obtenir et maintenir un taux de remboursement satisfaisant pour les produits de santé.

Ainsi, aucune garantie n'existe sur le taux et les modalités de remboursement ou de prise en charge qui seront appliqués aux produits de la Société. Si le niveau de prise en charge n'était pas suffisant, les produits de la Société pourraient faire l'objet d'un taux d'utilisation réduit. L'imposition des prix faibles, résultant par exemple de mesures législatives ou réglementaires visant à maitriser ou réduire les dépenses de santé ou à réformer les programmes de soins de santé, affecteraient également la capacité des produits de la Société à générer des revenus et des royalties en ligne avec le potentiel de ses produits tel qu'aujourd'hui estimé par la Société.

Le degré d'acceptation de chaque produit de la Société par le marché dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- De la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs et de son prix de marché, notamment au regard des traitements alternatifs ;
- De la démonstration de l'efficacité et de la sécurité du produit, notamment auprès de la communauté médicale ;

- De la survenance éventuelle d'effets indésirables une fois les autorisations obtenues modifiant l'équilibre entre bénéfice et risque ;
- De la facilité d'intégration du produit dans le processus de soins actuels, et notamment de son mode d'administration ;
- Des politiques de remboursement gouvernementales et commerciales ; et
- Plus généralement, le potentiel commercial des candidats-médicaments de la Société et les tendances de l'industrie pharmaceutique pourraient évoluer différemment de l'appréciation que la Société en a aujourd'hui.

Ces facteurs pourraient limiter ou freiner l'acceptation des produits de la Société par le marché, ce qui aurait un effet défavorable significatif sur les activités, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

3.2.4. Risques liés à la mise en conformité

L'activité principale de la Société consiste à développer des médicaments à usage humain. Cette activité est donc soumise à des règlementations très strictes définies par les agences règlementaires telles que la FDA ou l'EMA qui sont susceptibles d'évoluer dans le temps. La mise en conformité par la Société de ses activités et de ses produits développés ou commercialisés avec les nouvelles règlementations applicables pourrait s'avérer longue et coûteuse et les conditions de leur commercialisation pourraient devenir moins avantageuses.

Dans le cadre de son activité, la Société ainsi que ses partenaires et sous-traitants (notamment CRO et CDMO) doivent se conformer principalement aux règlementations décrites dans les paragraphes qui suivent.

D'une part, la Société et ses sous-traitants doivent se soumettre aux règlementations relatives à l'environnement, la santé et la sécurité, notamment concernant les procédures de laboratoires, les activités de décontamination et la manutention, le transport, l'utilisation, le stockage, l'assainissement, le traitement et l'élimination des matières et déchets.

D'autre part, la Société et ses sous-traitants doivent respecter les règlementations relatives à la collecte d'échantillons humains, notamment l'obtention, dans certains cas, de l'accord du patient, la confidentialité de son identité, et/ou de certaines autorisations réglementaires. Si la Société venait à manquer directement ou indirectement (via un sous-traitant) à ses obligations ou si les règlementations en question venaient à être modifiées, la Société pourrait être amenée à engager des dépenses significatives afin de se conformer aux législations et règlementations futures et voir ses activités de recherche et de développement rendues plus longues et plus coûteuses.

Toute interruption de l'approvisionnement ou du service rendu par ses principaux fournisseurs et sous-traitants, en raison d'une incapacité à maintenir les autorisations réglementaires nécessaires ou à satisfaire les conditions de fabrication et de test requises par les agences règlementaires, pourrait conduire à un retard ou un arrêt de essais cliniques et non-cliniques de la Société, ce qui affecterait en conséquence le plan de développement de la Société.

Concernant la législation fiscale et sociale, les pouvoirs publics de certains Etats pourraient introduire ou augmenter les taxes sur les activités des entreprises commercialisant des médicaments, afin de combler le déficit de certains systèmes nationaux de mutualisation et de prise en charge du coût des médicaments et du système de santé.

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

De nouvelles réglementations pourraient entraîner une augmentation des coûts d'obtention et de maintien des autorisations de commercialisation des produits pharmaceutiques ou limiter la durée de protection d'un nouveau produit pour son inventeur, et les perspectives de croissance de l'industrie pharmaceutique et de la Société pourraient s'en trouver réduites.

Si la Société ou ses fournisseurs clés ne parvenaient pas à se conformer aux réglementations en vigueur ou à leur évolution, la Société pourrait se voir imposer des sanctions ou être limitée dans le développement de ses candidats-médicaments.

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

3.3. Risques juridiques, de conformité et liés à la propriété intellectuelle

3.3.1. Risques en cas de dommage généré par l'un des produits de la Société

La responsabilité de la Société peut être engagée en cas de dommage généré par l'utilisation de l'un de ses produits.

Bien que la Société se conforme aux exigences légales et réglementaires en matière de fabrication de produits de santé et de développement clinique, et qu'à ce jour elle n'ait reçu aucune plainte concernant l'utilisation de l'un de ses produits, elle ne peut exclure des actions en responsabilité liées à d'éventuels effets indésirables de ses produits ou à leur usage à bon ou mauvais escient lors d'études de faisabilité, d'essais cliniques, et à terme, de leur commercialisation ou de leur utilisation par des patients.

Des plaintes pourraient ainsi être déposées et des poursuites judiciaires pourraient être intentées contre la Société par des patients, des autorités règlementaires, des laboratoires pharmaceutiques, des partenaires, licenciés ou sous-traitants ou d'autres tiers utilisant ou vendant des produits de la Société. La Société ne peut pas garantir que ses polices d'assurances en vigueur, telles que décrites dans la Section 3.6.1 ci-dessous, seront suffisantes pour protéger la Société contre de telles poursuites. La Société ne peut de même garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver et le cas échéant, d'obtenir des garanties d'assurance similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait conduire à accepter des polices d'assurance plus onéreuses et/ou assumer un niveau de risque plus élevé, ceci en particulier au fur et à mesure qu'elle développera ses activités. Par ailleurs, l'occurrence d'un ou de plusieurs sinistres importants liés à l'engagement de responsabilité de la Société au titre de ses produits, même s'ils sont couverts par ces polices d'assurance, pourrait sérieusement affecter l'activité de la Société et sa situation financière compte tenu de l'interruption de ses activités pouvant résulter d'un tel sinistre, des délais de remboursement par les compagnies d'assurance, des dépassements des limites fixées dans les polices et enfin en raison du renchérissement des primes qui s'ensuivrait.

Si la Société, ses sous-traitants ou ses autres partenaires devaient faire face à la mise en cause de leur responsabilité du fait des dommages générés par l'un des produits de la Société et que, notamment, les niveaux de couverture assurancielles n'étaient pas suffisants, cela pourrait affecter significativement le développement et, à un stade ultérieur, la commercialisation des produits de la Société, et avoir un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats, sa réputation ou son développement.

3.3.2. Risques liés à l'obtention des titres de propriété industrielle

L'obtention des titres de propriété industrielle en cours d'examen et la protection offerte par le droit des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle sont incertaines dans l'ensemble des pays ciblés, ce qui pourrait limiter l'exclusivité de marché à terme des produits de la Société. Pour plus d'informations sur les brevets et autres droits de propriété intellectuelle détenus par la Société, voir la Section 5.6 du présent Document d'Enregistrement.

Le succès de la Société dépend notamment de sa capacité à obtenir, à conserver et à protéger ses demandes de brevet et brevets et ses autres droits de propriété intellectuelle. Si un ou plusieurs brevets couvrant une technologie, la composition d'un produit, ses applications thérapeutiques ou méthodes de traitement ou le procédé de fabrication de ce dernier devai(en)t être rejeté(s), significativement limité(s), invalidé(s) ou jugé(s) inapplicable(s), le développement et la commercialisation d'une telle technologie ou d'un tel produit pourraient être directement affectés voire interrompus. A la date du présent Document d'Enregistrement, aucun brevet détenu par ou licencié exclusivement à la Société n'a été invalidé. Cependant, plusieurs demandes de brevets ont été déposées et n'ont pas encore été délivrées. Pour l'une de ses familles de brevets (WO 2014/083068), les demandes faites au Brésil et en Inde sont encore en cours d'examen. Concernant les demandes faites pour ses deux brevets d'application (WO 2019/162328 et WO 2020/127468), elles sont en cours d'examen notamment en Afrique du Sud, en Australie, au Brésil, au Canada, en Chine, aux États-Unis, en Europe, au Japon, et en Nouvelle-Zélande.

Dans le secteur pharmaceutique dans lequel la Société opère, le droit des brevets varie en fonction du pays et est en constante évolution. Il existe donc beaucoup d'incertitudes juridiques dans ce domaine. Par conséquent, la Société ne peut garantir la délivrance, la validité ou la portée des brevets qu'elle dépose ou exploite et qui n'ont pas encore été délivrés. La Société ne peut garantir également que ces brevets ne seront pas contestés ou contournés par des tiers, ou encore que ces brevets ne violent aucun droit de propriété intellectuelle de tiers.

Les demandes de brevet dans la plupart des pays, et notamment en Europe et aux États-Unis, ne sont publiées que 18 mois après leur date de dépôt ou de priorité. En outre, dans des pays comme les États-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant l'octroi d'un brevet et le droit au brevet appartient au premier inventeur déposant pour les demandes de brevet américaines déposées avant le 16 septembre 2011. La Société ne peut donc pas garantir pour les brevets qui n'ont pas encore été délivrés que des tiers ne seront pas considérés comme premier inventeur déposant d'une invention couverte par ses brevets américains et ses demandes de brevet en instance aux États-Unis. Si tel est le cas, la Société pourrait devoir conclure des contrats de licences avec des tiers (sous réserve que ces licences soient elles-mêmes disponibles), modifier certaines de ses activités ou certains de ses procédés de fabrication, ou développer ou acquérir des technologies différentes.

Le dépôt, le traitement et la défense des brevets associés aux candidats-médicaments de la Société dans les pays et les juridictions du monde entier coûteraient extrêmement cher et l'étendue

de la protection de ses droits de propriété intellectuelle dans certains territoires autres que l'Union Européenne et les États-Unis pourrait donc être plus limitée. De plus, la législation de certains pays étrangers ne protège pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière que le droit français, la législation de l'Union Européenne, le droit fédéral et le droit des états aux États-Unis. Les systèmes juridiques de certains pays ne sont pas favorables à l'exécution forcée des brevets et autres protections de propriété intellectuelle. Par conséquent, la Société pourrait ne pas être en mesure d'empêcher des tiers d'utiliser ses inventions dans certains territoires ou de vendre ou d'importer des produits fabriqués à partir de ses inventions en Europe et aux États-Unis ou dans d'autres juridictions. De plus, certains pays limitent l'applicabilité des brevets à l'égard de tiers, notamment d'agences gouvernementales ou de promoteurs gouvernementaux. Dans ces pays, les brevets peuvent ne présenter qu'un avantage limité, voire inexistant.

La protection par brevet doit par conséquent être envisagée pays par pays, ce qui constitue un processus onéreux et chronophage dont les résultats sont incertains. Ceci implique que la Société a dû opérer des choix dans les pays et zones géographiques dans lesquels elle a choisi de protéger ses brevets ou ceux qui lui ont été licenciés. La Société pourrait ne pas demander ou avoir demandé de protection par brevet dans certains pays qui s'avéreraient à postériori stratégiques, auquel cas elle ne pourra pas bénéficier de la protection qui aurait été conférée par les brevets dans ces pays. En outre, les procédures judiciaires engagées pour faire respecter des droits de brevet de la Société dans des juridictions étrangères, si elles étaient engagées, pourraient ne pas aboutir ou se résoudre en dommages et intérêts non significatifs, entraîner des dépenses considérables et détourner les efforts et l'attention de la Société d'autres aspects de son activité, entraîner l'invalidité ou l'interprétation stricte de ses brevets, empêcher ses demandes de brevet d'aboutir et conduire des tiers à formuler des réclamations à son encontre. Par conséquent, les efforts déployés par la Société pour le respect de ses droits de propriété intellectuelle pourraient se révéler insuffisants pour lui assurer un avantage commercial significatif à partir de la propriété intellectuelle qu'elle exploite ou développe.

Les litiges en matière de propriété intellectuelle sont souvent longs, coûteux et complexes. Certains des concurrents de la Société disposent de ressources plus importantes et pourraient être plus à même de mener de telles procédures. Une décision judiciaire défavorable pourrait affecter significativement la capacité de la Société à poursuivre son activité, et, plus précisément, pourrait contraindre la Société ou ses partenaires commerciaux à cesser de vendre ou d'utiliser certains produits, à acquérir le droit d'utiliser les droits de propriété intellectuelle concernés à des conditions plus onéreuses, ou à changer la conception, retarder le lancement ou même abandonner certains de ses produits.

La Société pourrait être confrontée à des risques similaires pour ses futures marques commerciales.

La survenance de l'une quelconque de ces situations concernant l'un des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle de la Société pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, les résultats, la situation financière, ou le développement de la Société.

3.3.3. Risques liés à de la propriété intellectuelle appartenant à des tiers

La Société ne peut garantir l'absence de risques liés à la propriété intellectuelle de technologies qui appartiennent à des tiers qu'elle serait amenée à utiliser.

La Société a conclu des contrats avec des chercheurs travaillant pour des entités publiques et/ou privées tierces, notamment au sein des laboratoires du Neurocentre Magendie de l'INSERM en France, de Columbia University, Yale, de l'IMIM à Barcelone ou encore du NIH-NIDA américain. Une description de ces collaborations est faite respectivement dans la Section 5.2.2.3.1. (Principaux instituts de recherche constituant le réseau d'Aelis Farma) et dans la Section 20.3 (Contrats de collaboration conclus par la Société). Les contrats conclus avec ces entités contiennent des clauses relatives aux droits de propriété intellectuelle et des engagements de confidentialité. Ces clauses pourraient être contestées ou ne pas être respectés par les cocontractants de la Société.

La Société est également dépendante des modalités commerciales des licences qui lui seront, le cas échéant, conférées sur les résultats des expériences couvertes par de tels contrats. Elle vérifie que les entités avec lesquelles elle contracte disposent de tous les droits d'exploitation sur les technologies concernées et qu'elles pourront donc octroyer à la Société des licences portant sur de tels droits. Toutefois, ces droits d'exploitation peuvent être impactés par des brevets de tiers sans que cela ne soit encore connu par les entités avec lesquelles la Société collabore au moment de l'établissement d'un contrat de sous-traitance ou de collaboration.

Lorsque la Société obtient une licence de brevet auprès de tiers, elle s'oblige à respecter certaines conditions afin de maintenir ses droits sur le brevet, telles que la réalisation d'efforts de développement pour transformer le brevet en produit commercial, le paiement de redevances lors de la réalisation d'étapes prédéfinies et le paiement de redevances annuelles assises sur le chiffre d'affaires généré par le brevet.

Toute défaillance de la Société peut aboutir à une perte de droit ou d'exclusivité sur le brevet. Si la Société devait perdre les droits sur un brevet obtenu sous licence ou si elle ne pouvait pas obtenir de nouveaux droits similaires à des conditions raisonnables, cette situation pourrait constituer un obstacle au développement, à la fabrication ou à la vente de ses produits.

3.3.4. Risques liés aux droits de propriétés revendiqués par des tiers ou à la divulgation d'informations confidentielles

Des employés, consultants ou autres tiers pourraient faire valoir des droits de propriété sur les inventions que la Société développe et utiliser ses informations confidentielles et/ou son savoir-faire.

La Société a conclu avec ses collaborateurs et ses partenaires tiers des contrats prévoyant l'attribution à la Société ou la négociation des droits de propriété intellectuelle dans le cas où les collaborateurs ou partenaires tiers de la Société produiraient des inventions dans le cadre de leur mission ou en cas d'inventions conjointes. Cependant, il se pourrait que dans certains cas, les clauses ou les conditions prévues par ces contrats soient contestées. Si la Société ne parvenait pas à négocier avec succès, des litiges pourraient survenir quant à ces droits de propriété intellectuelle. Aussi, la capacité de la Société à exploiter ces inventions pourrait être limitée.

La Société compte également sur ses technologies, ses procédés de fabrication, son savoir-faire et ses données confidentielles non brevetées, qu'elle protège par le biais d'engagements de confidentialité signés par ses employés, ses consultants, certains de ses sous-traitants et par tout tiers cocontractant, notamment dans le cadre de ses contrats de collaboration. En effet, les technologies, procédés, savoir-faire et données propres non brevetés et/ou non brevetables sont considérés comme appartenant au secret des affaires que la Société tente de protéger. La Société ne peut cependant garantir que ces engagements seront toujours respectés, que la Société disposera de

voies de recours en cas de rupture de tels engagements ou que lesdites informations confidentielles ne seront pas divulguées à des tiers ou développées de façon indépendante par des concurrents.

Par ailleurs, bien que la Société s'efforce de s'assurer que ses salariés et consultants, qui ont pu travailler au sein d'entreprises concurrentes ou potentiellement concurrentes, n'utilisent pas les informations ou le savoir-faire de ces entreprises et bien qu'aucune procédure ne soit actuellement en cours contre la Société, cette dernière pourrait faire l'objet de réclamations ou de poursuites par un ancien employeur ou un tiers au motif que la Société, ou ses salariés, consultants ou travailleurs indépendants ont utilisé ou divulgué des droits de propriété intellectuelle, notamment des secrets industriels appartenant à des tiers et pourrait alors devoir se défendre judiciairement. Des litiges relatifs à la propriété des droits de propriété intellectuelle développés par la Société pourraient entraver la capacité de la Société à tirer parti de leur valeur commerciale. Si elle voyait sa responsabilité engagée, la Société pourrait, en sus du paiement de dommages et intérêts, perdre de précieux droits de propriété intellectuelle ou du personnel clé. Même si la responsabilité de la Société était écartée, ces litiges pourraient entrainer des coûts substantiels pour la Société et détourner de leur mission la direction et les autres salariés. Ces deux situations pourraient avoir un impact défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité et son développement.

Nonobstant la veille effectuée et la recherche d'antériorités, il se peut que la Société ne soit pas informée de tous les droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers et potentiellement liés à ses technologies et se voit contester la liberté d'exploitation (*freedom to operate*). A la date du présent Document d'Enregistrement, la Société n'a été impliquée dans aucun litige relatif aux droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers. Toutefois, il ne peut être écarté 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 et intérêts et/ou la cessation de ses activités de fabrication et/ou de commercialisation de produits, procédés et autres ainsi incriminés. Ainsi, la Société pourrait enfreindre, à son insu, les droits de propriété intellectuelle de tiers notamment de concurrents.

Tout litige ou revendication de tiers contre la Société risquerait, d'une part, d'engendrer des coûts, d'autre part, de nuire à sa réputation. Dans de telles hypothèses, la Société pourrait alors être contrainte d'interrompre le développement, ainsi que, le cas échéant, la production ou la commercialisation des produits ou procédés résultant de l'exploitation illégale de la propriété intellectuelle de tiers, voire de développer ou d'acquérir des produits ou procédés alternatifs ou encore d'obtenir les licences concernées, ce qui pourrait non seulement engendrer un coût mais également impacter de manière négative l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

3.3.5. Risques liés au non-respect des lois et règlementations applicables

La responsabilité de la Société pourrait être engagée en cas de non-respect des lois et réglementations en matière de transparence, d'éthique et de santé pouvant avoir des conséquences pénales, civiles et financières.

Au vu de ses activités visant la prévention de pathologies ou le traitement de patients et le développement de produits de santé, la Société est susceptible de devoir respecter à différents moments du développement de son portefeuille de candidats-médicaments, de nombreux textes de lois et des réglementations ayant un champ d'application très large en matière de fraude et d'abus de tous types et de soins de santé, comme par exemple :

- Les lois anti-corruption, anti-cadeaux et commissions illicites dans le domaine de la santé ;
- Les lois luttant spécifiquement contre les fraudes aux systèmes de santé ;
- Les lois relatives aux obligations de transparence et de lutte contre les conflits d'intérêt dans le domaine de la santé ;
- Les lois sur la protection des données personnelles d'une manière générale et en particulier certaines lois de ce type visant spécifiquement les informations médicales.

Concernant ce dernier point, la Société peut être amenée à collecter, traiter, utiliser ou transférer des données à caractère personnel de personnes situées au sein de l'Union Européenne. Elle et ses sous-traitants sont soumis au Règlement Général sur la Protection des Données (UE) 2016/679 et aux dispositions équivalentes, spécifiques aux données médicales, aux États-Unis. La mise en œuvre de mesures nécessaires au respect de ces règles peut être particulièrement complexe, coûteuse et sujette à erreurs. En dépit des précautions prises, des données personnelles pourraient être transmises à des tiers alors qu'elles n'auraient pas dû l'être, parfois à la suite d'un acte de malveillance volontaire de la part de tiers (voir la Section 3.4.5 ci-dessous). Ce risque est accru par le fait que, comme indiqué ci-dessus, beaucoup de ces données sont recueillies, détenues et manipulées par les sous-traitants de la Société, sur lesquels le contrôle de la Société est nécessairement limité.

Concernant les transferts de données à caractère personnel entre l'Union Européenne et les États-Unis, la Cour de justice de l'Union Européenne a (i) invalidé le bouclier de protection des données dit Privacy Shield, mais (ii) a considéré comme valides les clauses contractuelles types de la Commission européenne (telles que prévues par la décision 2010/87/UE de la Commission du 5 février 2010, modifiée en 2016) dans l'arrêt « SchremsII » du 16 juillet 2020 (CJUE, 16 juillet 2020, C-311/18). A ce jour, la Société n'opère pas de transfert de données de l'Union Européenne vers les Etats-Unis.

La réalisation de ces risques pourrait exposer la Société à de possibles sanctions administratives, civiles et pénales, dommages et intérêts, amendes, procédures de redressement, peines d'emprisonnement, risques d'exclusion de programmes de santé financés par les gouvernements, obligations de déclarations supplémentaires et surveillance, ainsi qu'à des dommages contractuels et de réputation, et susceptibles de générer des frais juridiques importants.

3.4. Risques liés aux opérations de la Société

3.4.1. Risques liés à la dépendance aux sous-traitants et prestataires externes

La Société est dépendante de sous-traitants et prestataires externes pour la réalisation de ses études précliniques, de ses développements pharmaceutiques et de ses essais cliniques et pourrait devoir faire face à des délais pour des raisons de planification, de qualité, de coûts anticipés ou de quantités insuffisantes.

Dans le cadre du développement de ses candidats-médicaments, la Société a recours à des sous-traitants pour :

- La fabrication des lots de substance active et de produit pharmaceutique chez des fabricants spécialisés (Contract Development and Manufacturing Organizations ou « CDMO ») dont les principaux sont aujourd'hui Symeres, Catalent, et Unither ;
- La gestion de ses essais cliniques, de la pharmacovigilance et de la représentation locale auprès des autorités réglementaire, sous-traitée à des entreprises spécialisées (Contract Research Organizations ou « CRO ») telles que Worldwide Clinical Trial, Bioclever, Pacific Link, DDR, Pharmalex et Biotrial ;
- La réalisation de certaines études de Recherche et Développement sous-traitées à des CRO tels que ERBC, Eurofins, Oncodesign, Ciprotex ; et
- Le transport de ses produits sur les sites d'investigation clinique.

A la date du présent Document d'Enregistrement, les principaux sous-traitants et partenaires clés de la Société sont mentionnés ci-dessus (voir la Section 20 du présent Document d'Enregistrement qui présente les contrats que la Société estime les plus importants pour son activité).

La qualité des produits et des services rendus, ou l'exactitude des données obtenus auprès des structures concernées pourraient être remise en cause, par exemple en cas de non-respect des protocoles cliniques ou des exigences réglementaires.

Si des produits fournis ou fabriqués par des entreprises tierces s'avéraient non conformes aux normes applicables, des sanctions telles que des amendes, des injonctions, le refus des instances réglementaires de laisser la Société poursuivre ses essais cliniques, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations accordées, la saisie ou le rappel de ses produits et des poursuites pénales, pourraient être imposées à la Société.

Dans la mesure où la Société se verrait obligée de changer de fournisseurs clés ou de sous-traitants pour les substances et produits fabriqués, il lui serait demandé de démontrer que ce changement n'a pas d'impact sur la qualité des produits fabriqués. Cette vérification pourrait être coûteuse, consommatrice de temps (réalisation d'études, approbation des autorités de tutelle, etc.), et pourrait requérir l'attention des personnels les plus qualifiés.

Les sous-traitants de fabrication de la Société sont également susceptibles d'avoir des retards dans la fabrication des produits par rapport aux commandes passées, liés par exemple à des problèmes de planification de fabrication dans leurs usines ou d'indisponibilité du site de production. De tels retards affecteraient négativement la capacité de la Société à tenir ses objectifs, que ce soit en phase d'essais cliniques ou de commercialisation.

Les commandes de la Société à destination de ses sous-traitants sont formalisées par des contrats avec des conditions financières établies, mais les sous-traitants sont susceptibles de modifier leur offre commerciale générant un risque de surcoût non anticipé pour la Société. De plus, ces contrats contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur, ce qui signifie que la Société ne pourrait pas obtenir un dédommagement complet des pertes éventuelles qu'elle risquerait de subir en cas de défaillance du sous-traitant et/ou fournisseur. A titre d'exemple, la responsabilité de Worldwide au titre des essais cliniques effectués conformément au contrat décrit plus amplement à la Section 20 du présent Document d'Enregistrement est plafonnée à un montant fixe indépendamment du préjudice subi par la Société.

Afin de réduire sa dépendance envers ces entreprises, la Société prévoit dans les contrats, lorsque cela est possible, une longue période de préavis avant toute résiliation ou arrêt d'activité. Bien que

cela n'ait pas été à ce jour encore mis en place, la Société a engagé une réflexion sur le dédoublement de certains de ses sous-traitants clef dans le cadre de sa politique d'achats.

3.4.2. Risques liés à la mise en place de contrats de licence de commercialisation

La Société ne dispose d'aucune organisation de vente, de commercialisation et de distribution, et devra donc mettre en place des accords de licence et commercialisation.

La Société n'a, jusqu'à présent, pas investi dans les domaines de la vente, du marketing et de la distribution. Pour la commercialisation de ses produits chez les patients ciblés, la Société privilégie à ce stade un partenariat de commercialisation avec d'autres sociétés pharmaceutiques.

En particulier, la Société a conclu un contrat de licence avec Indivior PLC le 3 juin 2021, au titre duquel la Société a consenti à Indivior PLC une option pour une sous-licence exclusive sur les familles de brevets EP12194704.8 et EP18305177.0 et sur le savoir-faire associé (hormis une partie du savoir-faire associé qui ferait l'objet d'une sous-licence non-exclusive), lui permettant d'exploiter dans le monde entier un produit pharmaceutique comprenant le composé AEF0117 ou certains autres dérivés de prégnénolone visés par ces familles de brevets, dans les troubles liés à la consommation de cannabis, les addictions et d'autres comportements compulsifs.

En contrepartie de l'option pour la sous-licence sur les brevets susvisés et le savoir-faire associé, la Société a reçu un paiement forfaitaire de 30 millions d'USD susceptible d'être exercée à l'issue de l'étude de de phase 2b du composé AEF0117 qui sera initiée au 1er trimestre 2022. Si l'option est exercée par Indivior PLC, la Société recevra un second paiement forfaitaire de 100 millions d'USD ainsi que des paiements conditionnels en fonction d'étapes de développement, réglementaires puis commerciales et des redevances entre 12 % et 20 % sur les ventes nettes sur la période d'exclusivité du médicament. Après l'exercice de l'option, Indivior couvrira tous les frais de développement, d'Enregistrement et de commercialisation de AEF0117.

Pour AEF0217 et les autres futurs candidats-médicaments, la Société envisage de même d'avoir recours à des partenariats industriels pour la commercialisation de ces médicaments au moins dans certains territoires.

La conclusion d'un partenariat de commercialisation comporte des risques, liés :

- Au contrat : risque de ne pas conclure d'accords à des conditions économiquement raisonnables ou risque que le partenariat une fois signé soit remis en cause ; ou
- Au partenaire : risques relatifs à l'obtention des autorisations réglementaires par le partenaire, au fait que le partenaire rencontre des difficultés ou ne mette pas en œuvre toutes les ressources nécessaires au succès commercial des produits de la Société ou que des conflits surviennent entre la Société et certains de ses partenaires. En particulier, la Société ne peut garantir qu'aucun de ses partenaires, au dépit des accords conclus avec elle, ne concevra ou ne cherchera à mettre en œuvre une activité à caractère commercial utilisant des produits concurrents de ceux de la Société.

En cas de rupture contractuelle avec un partenaire commercial, la Société aura besoin d'engager des dépenses supplémentaires, et le cas échéant, de mobiliser des ressources de gestion, de recruter du personnel spécifique, de faire appel à de nouvelles compétences et de prendre le temps nécessaire pour mettre en place l'organisation nécessaire à la commercialisation de ses produits. Alternativement la Société ne peut pas garantir qu'elle sera en mesure de trouver dans des délais acceptables de nouveaux partenaires pour commercialiser ses produits. La survenance de tels

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

3.4.3. Risques liés à la perte de collaborateurs clés

La Société pourrait perdre des collaborateurs clés et ne pas être en mesure d'attirer rapidement de nouvelles personnes qualifiées.

Le succès de la Société dépend en grande partie des actions et des efforts entrepris par ses dirigeants et son personnel occupant des postes clés dont les services sont indispensables à la bonne mise en œuvre des stratégies de développement de la Société.

La Société a mis en place une politique de rémunération de ses dirigeants incluant une rémunération variable basée sur la performance ainsi que des plans d'instruments dilutifs dont bénéficient tous les collaborateurs de la Société (voir la Section 14 du Document d'Enregistrement). Elle ne peut cependant pas garantir que cette politique s'avérera suffisante pour retenir les collaborateurs clés.

La perte d'un ou plusieurs collaborateurs clés de la Société pourrait entraîner des pertes de savoir-faire. L'impossibilité de recruter des profils clefs dans des délais raisonnables pourrait de même retarder à la mise en place du plan de développement de la Société. Il pourrait s'ensuivre une fragilisation de certaines activités de la Société empêchant cette dernière d'atteindre ses objectifs dans les temps initialement envisagés.

3.4.4. Risques liés au dysfonctionnement et au piratage des systèmes informatiques

Les systèmes informatiques de la Société ou de ses sous-traitants pourraient connaître des dysfonctionnements, subir des cyber-attaques, ce qui pourrait provoquer une perturbation importante des activités de la Société.

Bien que la Société ait mis en œuvre des mesures de sécurité, ses systèmes informatiques internes et ceux de ses sous-traitants et/ou partenaires actuels et futurs sont potentiellement vulnérables et susceptibles d'être endommagés par des virus informatiques, un accès non autorisé, des catastrophes naturelles, le terrorisme, la guerre, ou encore des pannes des réseaux de télécommunications ou électriques. Si un tel événement se produisait et provoquait des interruptions des opérations, cela pourrait perturber les programmes de la Société et induire des surcoûts, voire une perte de revenus industriels directs ou indirects, lorsque la Société aura atteint un stade de commercialisation de ses produits.

Par exemple, la perte de données concernant des essais cliniques pour les produits de la Société pourrait, retarder les demandes d'approbations réglementaires, et augmenter considérablement les coûts car il faudrait alors récupérer les données sur un serveur tiers redondant, ou, dans le cas où le serveur redondant serait également endommagé reproduire les données perdues.

La Société et ses prestataires pourraient être victimes de menaces à l'encontre de ses données et systèmes, y compris par des virus et des codes malveillants, d'hameçonnage et autres cyber-attaques. Le nombre et la complexité de ces menaces continuent à augmenter avec le temps. Si une violation importante de ses systèmes informatiques ou de ceux de ses prestataires se produisait, cela pourrait nuire à la perception sur les marchés de l'efficacité de ses mesures de sécurité, de même qu'à sa réputation et sa crédibilité. Il existe aussi un risque d'actions et/ou de plaintes

réglementaires, individuelles ou collectives, dans le cadre de litiges de droit privé concernant la confidentialité, relatifs à des pratiques de collecte et d'utilisation des données, ainsi que d'autres lois et réglementations sur la confidentialité des données, y compris des réclamations pour usage abusif ou divulgation inappropriée de données et des pratiques déloyales ou trompeuses. L'organisation de gestion et de contrôle des systèmes informatiques de la Société est destinée à empêcher ces événements, mais on ne peut exclure la possibilité qu'ils se produisent. Rien ne peut garantir que les systèmes informatiques de la Société internes ou ceux de ses tiers sous-traitants, malgré les mesures de contrôle et de sécurité en place, suffiront à protéger les opérations de la Société contre les pannes, les interruptions de service, les détériorations ou pertes de données en cas de dysfonctionnement d'un système, ou à empêcher le vol de données ou leur corruption en cas de cyber-attaque, de violation de sécurité, d'attaques d'espionnage industriel ou de menace interne qui pourraient porter un préjudice financier, juridique, commercial ou nuire à sa réputation.

3.4.5. Risques liés à la Covid-19

La Société est exposée aux risques liés à la Covid-19 pour ses opérations générales et en particulier cliniques.

En décembre 2019, une nouvelle souche de coronavirus, la Covid-19, a fait surface à Wuhan, en Chine. Depuis lors, le coronavirus Covid-19 s'est propagé dans de nombreux pays, y compris dans des pays dans lesquels les essais cliniques de la Société sont prévus ou en cours (notamment aux Etats-Unis et en Espagne).

Bien que l'activité de la Société n'ait pas été impactée significativement au cours des exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021 par le coronavirus Covid-19 (voir dans la Section 18.1.1.2.1 les précisions sur l'impact du Covid-19 sur l'exercice 2020), si ce dernier continue de se propager dans ces pays, la Société pourrait connaître des perturbations susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur son activité et sur ses essais cliniques, notamment :

- Des retards ou difficultés dans le lancement de sites cliniques, y compris des difficultés dans le recrutement d'investigateurs et du personnel des sites cliniques ;
- Des retards ou difficultés dans le recrutement des patients pour ses essais cliniques ;
- Le détournement des ressources de soins de santé de la conduite des essais cliniques, notamment le détournement des hôpitaux servant de sites pour les essais cliniques de la Société et du personnel hospitalier soutenant la conduite de ces essais cliniques ;
- L'interruption d'activités clés liées aux essais cliniques, telles que la surveillance des sites d'essais cliniques, en raison des restrictions de voyages imposées ou recommandées par les autorités fédérales ou étatiques, employeurs ou autres ; et
- Des limitations affectant le personnel dédié à la conduite des essais cliniques de la Société, notamment en raison de la maladie d'employés ou de membres de leurs familles ou à la volonté des employés d'éviter tout contact avec d'importants groupes de personnes.

Dans le cadre des essais cliniques menés par la Société dans des pays qui subissent un effet accru du coronavirus Covid-19, la Société pourrait également rencontrer les effets défavorables suivants :

- Des retards dans l'obtention d'autorisations nécessaires au lancement des essais cliniques prévus par la Société de la part des autorités administratives compétentes ;
- Des retards de réception par les sites cliniques des fournitures et du matériel nécessaires à la réalisation des essais cliniques de la Société ;

- L'interruption du commerce maritime mondial qui pourrait affecter le transport des matériaux d'essais cliniques ;
- Des changements de réglementations locales en raison des mesures prises au regard de l'épidémie de coronavirus Covid-19, qui pourraient obliger la Société à modifier les modalités de ses essais cliniques, pouvant ainsi entrainer des coûts imprévus, voire l'interruption de ces derniers ;
- Des retards au niveau des interactions nécessaires avec les autorités locales, les Comités d'éthique ou d'autres organismes importants et tiers cocontractants en raison de limitations au niveau des ressources humaines ou de congés forcés d'employés d'État ; et
- Le refus de la FDA ou de l'EMA d'accepter les données provenant d'essais cliniques menés dans ces zones géographiques touchées.

L'épidémie mondiale du coronavirus Covid-19 et les variants du virus continuent d'évoluer rapidement. La mesure dans laquelle le coronavirus Covid-19 est susceptible d'avoir un effet sur l'activité et les essais cliniques de la Société dépendra des développements futurs, qui ne peuvent être prédits avec fiabilité, tels que la répartition géographique et les recrudescences localisées de la maladie, sa durée, les restrictions sur les voyages et les mesures de distanciation sociale dans l'Union Européenne, les États-Unis et dans d'autres pays, les fermetures ou perturbations d'entreprises et l'efficacité des mesures prises dans ces pays pour contenir et traiter la maladie. De plus, l'ampleur de l'impact négatif de cette épidémie sur les marchés financiers est inconnue à ce jour. A la date du Document d'Enregistrement, l'économie mondiale est fortement impactée par l'épidémie.

3.4.6. Risques liés à l'accès aux matières premières

L'accès aux matières premières à des coûts maitrisés, dans les délais et à des niveaux de qualité et quantités nécessaires pour permettre la production des candidats-médicaments de la Société pour les essais cliniques et pour la commercialisation future n'est pas garanti.

La Société est dépendante pour la fabrication de ses candidats-médicaments de plusieurs ingrédients aujourd'hui fabriqué par plusieurs fournisseurs. La Société cherche actuellement à diversifier ses sources d'approvisionnement afin de mitiger encore plus un risque potentiel de dépendance ou de défaillance d'un ou plusieurs de ses sous-traitants.

Un problème de disponibilité des ingrédients, d'une variation imprévue de leur qualité ou d'évolution de prix est susceptible d'avoir un effet défavorable sur la fabrication des produits finis de la Société ou son coût et un impact sur ses activités et son plan de développement.

3.5. Risques financiers

3.5.1. Risques liés au renforcement de fonds propres et au refinancement des activités

La Société aura besoin de renforcer substantiellement ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires pour financer son développement et faire face à son passif.

La Société est déficitaire depuis sa création, à l'exception de l'exercice 2021 à la suite de la signature du contrat d'option de licence avec Indivior PLC. Les flux de trésorerie nets utilisés par les activités opérationnelles de la Société sont de -3,5 millions d'euros en 2018, -2,9 millions d'euros

en 2019 et -2,5 millions d'euros en 2020 (voir la Section 8.2.1 du présent Document d'Enregistrement pour plus d'informations). La trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 24,7 millions d'euros au 31 décembre 2021. La trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 29,2 millions d'euros au 30 juin 2021 contre 4,1 millions d'euros au 30 juin 2020, traduisant le financement généré par le contrat d'option de sous-licence signé avec Indivior PLC en juin 2021 avec le versement d'un premier montant forfaitaire de 30 millions d'USD pour l'option de licence.

Les phases ultimes de développement des produits de l'industrie biopharmaceutique nécessitant des investissements croissants, les besoins de financement de la Société continueront à augmenter à mesure que les essais cliniques des candidats-médicaments de la Société progresseront et qu'elle investira pour développer des produits existants et nouveaux.

La Société a réalisé une revue spécifique de son risque de liquidité et mis en place des mesures visant à étendre son horizon de trésorerie et financer son activité. Compte tenu de ses plans actuels de développement, elle estime que la trésorerie et les équivalents de trésorerie dont elle disposait au 30 juin 2021, soit 29,2 millions d'euros, devrait lui permettre de couvrir ses besoins de trésorerie pour une période pouvant aller jusqu'à fin décembre 2022.

Afin d'assurer la continuité de ses activités au-delà de cette date et d'engager pleinement son plan de développement, la Société devra trouver des fonds supplémentaires substantiels ; diverses sources de financement sont actuellement envisagées parmi lesquelles l'émission de nouveaux instruments de dette ou de capitaux propres et la conclusion de partenariats.

La réalisation d'une augmentation de capital par voie d'offre au public dans le cadre de l'admission de ses actions sur le marché réglementé d'Euronext Paris qu'elle envisage constitue la solution privilégiée par la Société pour obtenir les financements nécessaires à ses projets de développement.

Dans ce cadre la Société a reçu, préalablement à l'approbation du présent Document d'Enregistrement des engagements de souscription de la part de certains de ses actionnaires actuels à tout prix au sein de la fourchette indicative qui serait fixée à l'occasion de l'offre d'actions nouvelles de la Société (l'« Offre »), dans le cas où cette dernière serait réalisée avant le 31 mars 2022, pour un montant total minimum de 4,5 millions d'euros, réparti comme suit :

- Inserm Transfert Initiative à concurrence de 0,5 million d'euros ;
- Aelis Innovation, fonds représenté par la société de gestion Irdi Capital Investissement à concurrence de 1 million d'euros ;
- Nouvelle Aquitaine Co-Investissement (NACO) à concurrence de 1,392 millions d'euros ;
- Aqui-Invest à concurrence de 0,454 million d'euros ; et
- Aquitaine Création Investissement (ACI) à concurrence de 1,154 millions d'euros.

Aucun des actionnaires mentionnés ci-dessus n'est représenté par un administrateur au sein du Conseil d'administration de la Société.

La Société a également reçu de la société Indivior PLC un engagement de souscription par lequel cette dernière s'est séparément engagée à souscrire à l'Offre, dans le cas où cette dernière serait réalisée avant le 31 mars 2022, à tout prix au sein de la fourchette indicative qui serait fixée dans le cadre de l'Offre et pour un montant en euro correspondant à environ 11 millions USD. Par ailleurs, la Société pourrait ne pas être en mesure de répondre aux engagements financiers pris par elle.

Les principaux passifs financiers de la Société proviennent :

- Des obligations convertibles souscrites respectivement en 2017 par la Région Nouvelle-Aquitaine et en 2019 par la Région Nouvelle-Aquitaine et Inserm Transfert Initiative, tous deux actionnaires de la Société, pour un montant total de 2,2 millions d'euros, dont 700 Keuros à échéance 2022 (à taux nul) et 1.500 Keuros à échéance 2024 au taux annuel de 1 %. Ces contrats incluent notamment une clause de conversion automatique en cas d'introduction de la Société sur un marché financier réglementé ou non et les obligations convertibles seraient donc immédiatement converties en actions ordinaires nouvelles de la Société. Il est par ailleurs précisé qu'en cas de conversion de l'OC2019 il est prévu l'émission d'une action assortie d'un BSA Ratchet. Ce dernier est toutefois caduc de plein droit en cas d'admission des actions de la Société sur un marché réglementé tel que celui d'Euronext. Aucune prime n'est liée à la conversion ou au remboursement de ces obligations. Pour une présentation résumée des termes et conditions de ces obligations convertible, voir la Section 19.1.5.5 du présent Document d'Enregistrement.
- De deux prêts garantis par l'Etat, attribués en juillet 2020 par le Crédit Agricole et Bpifrance à parts égales, pour un montant total de 1,1 Meuros. La Société a opté pour un remboursement échelonné de ces prêts à partir de juillet 2022 jusqu'à juin 2026. Les taux d'intérêt sont respectivement de 0,55 % pour le Crédit Agricole, et 2,25 % pour Bpifrance.
- D'un prêt de 1 Meuros attribué en 2018 par Bpifrance, au taux de 4,08 % dont les remboursements s'étaleront de septembre 2022 à 2027.
- De diverses avances remboursables à taux nul de la part de Bpifrance et de la Région Nouvelle-Aquitaine, représentant un capital restant dû de 2,2 Meuros au 30 juin 2021, et dont les échéances de remboursement s'étalent jusqu'en 2028.

Si la Société ne parvenait pas à se financer selon ses besoins ou dans des conditions attractives par voie d'emprunt, en capitaux propres et/ou par des accords avec des tierces parties, elle pourrait devoir retarder, limiter ou arrêter certains de ses programmes de Recherche et Développement de ses candidats-médicaments ou ses efforts de commercialisation futurs ou devoir accorder des droits à des tierces parties pour développer ses candidats-médicaments qu'elle aurait autrement développés par elle-même.

3.5.2. Risques liés aux pertes d'exploitation

La Société a enregistré des pertes comptables depuis sa création, à l'exception de la période semestrielle clôturée au 30 juin 2021 grâce à la signature du contrat d'option de licence avec Indivior PLC.

La perte nette comptable de la Société sur les trois exercices clos communiqués, établie selon les principes comptables IFRS, s'est élevée à (2.703) Keuros au 31 décembre 2018, (3.171) Keuros au 31 décembre 2019 et (2.086) Keuros au 31 décembre 2020.

Ces pertes, qui résultent principalement d'investissements dans des frais de recherche et dans des coûts de développement pour la réalisation des études précliniques et des essais cliniques, ont impacté et continueront d'impacter négativement les capitaux propres et l'actif net de la Société. La Société anticipe de nouvelles pertes d'exploitation substantielles au cours des prochaines années, liées à l'accélération de ses activités de Recherche et Développement et de ses essais cliniques.

Le produit enregistré au 30 juin 2021 correspond à la comptabilisation d'une quote-part de l'option de licence d'un montant de 30 millions d'USD versé par Indivior PLC. Les principes comptables de reconnaissance du chiffre d'affaires en IFRS (IAS15) amènent à ne reconnaître qu'une partie de

ce produit en date de signature du contrat (voir Section 18.2.1.5.2). La facturation de ce produit est un évènement non récurrent. La reconnaissance des revenus restant à comptabiliser sur ce contrat se faisant en fonction des dépenses qui seront engagées sur les études sous-tendant l'exercice de l'option, aucun bénéfice futur n'est attendu.

La rentabilité de la Société dépendra de sa capacité à développer et commercialiser avec succès ses programmes de R&D. Ses futures ressources financières propres proviendront de versements effectués par ses partenaires dans le cadre d'accords de sous-licence, des contrats de collaboration établis avec ces partenaires, et/ou à de possibles financements complémentaires par subventions publiques.

3.5.3. Risques de dilution des actionnaires de la Société

Compte tenu des valeurs mobilières donnant accès au capital attribuées à ce jour à ses dirigeants, salariés, consultants et administrateurs ou pouvant être attribués dans le futur et de ses émissions futures éventuelles, les actionnaires de la Société pourraient être dilués.

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, salariés, consultants et administrateurs, la Société a émis et attribué des bons de souscription d'actions et des BSPCE. A la date du présent Document d'Enregistrement, un actionnaire détenant 1 % du capital social de la Société détiendrait 0,87% du capital social en cas d'exercice de tous les instruments dilutifs attribués à des salariés, dirigeants ou fondateurs, investisseurs, et non encore exercés. Les bons de souscription d'action, BSPCE et obligations convertibles ayant fait l'objet d'un engagement de souscription en date de l'admission de la Société sur un marché réglementé d'Euronext sont considérés comme exercés dans la détermination de ce ratio d'évaluation du risque de dilution (se référer aux Sections 19.1.5.1, 19.1.5.2 et 19.1.5.5). Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, administrateurs et employés, la Société pourrait procéder à des attributions ou émissions complémentaires d'actions ou autres instruments financiers donnant accès au capital pouvant entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires actuels et futurs de la Société.

La Société a émis des obligations convertibles souscrites respectivement en 2017 par la Région Nouvelle-Aquitaine et en 2019 par la Région Nouvelle-Aquitaine et Inserm Transfert Initiative. Le contrat d'émission de ces obligations prévoit, à la date du présent Document d'Enregistrement, une conversion automatique de ces obligations en cas d'admission des actions de la Société sur un marché réglementé. La conversion automatique de ces obligations convertibles entrainerait donc une dilution des actionnaires de la Société en cas d'admission des actions de la Société sur le marchés règlement d'Euronext Paris.

La Société pourrait en outre émettre des actions supplémentaires ou autres valeurs mobilières donnant accès au capital telles que des obligations convertibles ou des bons de souscription d'actions, le cas échéant avec une décote par rapport au cours de bourse de ses actions dans les limites autorisées par les actionnaires, afin de financer la poursuite de son développement. Il s'ensuivrait la dilution immédiate ou différée, selon la nature des instruments émis, de ses actionnaires.

La Société pourrait également chercher à émettre des actions supplémentaires en rémunération d'acquisitions futures et d'autres opportunités de croissance.

3.5.4. Risques liés au bénéfice du dispositif fiscal français du Crédit Impôt Recherche (CIR)

La Société pourrait perdre tout ou partie des financements associés au dispositif fiscal français CIR.

La Société bénéficie de financements publics auxquels l'ensemble des entreprises innovantes ont accès, en particulier le crédit d'impôt recherche (« CIR »). Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent notamment des salaires et traitements, des prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés), et des frais de propriété intellectuelle. Seuls les projets de recherche (et les dépenses associées) remplissant les critères d'éligibilité au crédit d'impôt recherche au sens de l'article 244 quater B du Code général des Impôts (CGI) ouvrent droit au dispositif de crédit d'impôt recherche. La Société a déclaré au titre du CIR 1.003 Keuros en 2017, 938 Keuros en 2018, 791 Keuros en 2019 et 692 Keuros en 2020.

Il ne peut cependant être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes du calcul des dépenses de Recherche et Développement retenus par la Société ou que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux. Le CIR représentant plus de 50 % des produits opérationnels de la Société au cours des exercices clos les 31 décembre 2020, 2019 et 2018, si une telle situation devait se produire, elle pourrait affecter les ressources de la Société et par voie de conséquence freiner son développement.

3.5.5. Risques liés à l'inclusion des biotechnologies dans la liste des technologies critiques en France

Dans le cadre de la mise en œuvre du Règlement (UE) 2019/452 du Parlement européen et du Conseil du 19 mars 2019, établissant un cadre pour le filtrage des investissements directs étrangers dans l'Union Européenne, la liste des secteurs d'activité qui font l'objet d'un contrôle par les autorités françaises a été étendue pour couvrir les investissements étrangers dans des secteurs économiques supplémentaires. L'autorisation préalable du ministre chargé de l'économie est requise pour les investissements effectués dans (i) des activités participant en France, même à titre occasionnel, à l'exercice de l'autorité publique, (ii) des activités de nature à porter atteinte à l'ordre public, à la sécurité publique ou aux intérêts de la défense nationale, ainsi que (iii) des activités de recherche, de production ou de commerce d'armes, de munitions, de poudres et substances explosives.

Constitue un investissement étranger soumis à autorisation le fait (i) d'acquérir le contrôle, au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce, (ii) d'acquérir tout ou partie d'une branche d'activité, ou (iii) de franchir, directement ou indirectement, seul ou de concert, le seuil de 25 % de détention des droits de vote, d'une entité de droit français exerçant une activité contrôlée (telle que définie ci-dessus).

Le gouvernement français a adapté la procédure de contrôle des investissements étrangers en France dans le contexte de l'épidémie actuelle de Covid-19 autour de deux axes : (i) en incluant, par un arrêté du 27 avril 2020, les biotechnologies dans la liste des technologies dites critiques et (ii) en abaissant à 10 %, par un décret du 22 juillet 2020 modifié par le décret n°2020-1729 du 28 décembre 2020 et par le décret n°2021-1758 du 22 décembre 2021, le seuil de détention des droits de vote d'une société française cotée sur un marché réglementé déclenchant la procédure de contrôle.

Il est actuellement prévu que ce nouveau seuil de 10 % reste en vigueur jusqu'au 31 décembre 2022. Une procédure rapide d'examen a été mise en place pour les investissements étrangers dépassant ce seuil et inférieur au seuil de 25 %, le Ministère de l'Economie et des Finances devant notamment en cas de saisine se prononcer pendant une durée de 10 jours pour décider si l'opération doit être soumise à un examen plus approfondi, sur la base d'une demande d'autorisation complète dans ce cas.

Si un investissement dans la Société nécessitant l'autorisation préalable est réalisé sans que cette autorisation ait été accordée, le ministre pourra enjoindre sous astreinte à l'investisseur concerné de (i) déposer une demande d'autorisation, (ii) rétablir la situation antérieure ou (iii) modifier l'investissement. Le Ministre également imposer des engagements et conditions à l'investisseur (notamment engagement de reporting régulier). En outre, s'il estime que les conditions posées à son autorisation n'ont pas été respectées, le ministre pourra également la retirer ou enjoindre sous astreinte à l'investisseur de s'y conformer. Dans ces deux cas, le ministre pourra aussi prendre des mesures conservatoires.

Par ailleurs, l'investisseur qui aura réalisé une opération sans autorisation préalable ou qui n'aura pas respecté les injonctions ou mesures conservatoires prononcées par le ministre français de l'économie pourra être sanctionné notamment par l'exclusion de tout marché public et encourra une sanction pécuniaire d'un montant maximal fixé à la plus élevée des sommes suivantes : (i) le double du montant de l'investissement non autorisé, (ii) 10 % du chiffre d'affaires HT de l'entreprise visée, (iii) cinq millions d'euros pour les personnes morales et (iv) un million d'euros pour les personnes physiques.

L'inclusion des biotechnologies dans la liste des secteurs soumis à la procédure de contrôle des investissements étrangers pourrait décourager certains investissements étrangers dans la Société, limitant ainsi l'accès à des sources de financements d'origines étrangères. Si des investisseurs intéressés n'ont ou ne peuvent pas obtenir cette autorisation, leur investissement pourrait être annulé et soumis à des frais supplémentaires et/ou à des sanctions pécuniaires.

3.6. Assurances, couvertures, et gestion des risques

3.6.1. Assurances

La Société a mis en place une politique de couverture de ses principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime adaptée aux besoins de cette couverture et compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie et ses activités.

La mise en place des polices d'assurance est fondée sur la détermination du niveau de couverture nécessaire pour faire face à la survenance, raisonnablement estimée, de risques de responsabilité, de dommages ou autres. Cette appréciation prend en compte les évaluations faites par les assureurs en tant que souscripteurs des risques. Les risques non assurés sont ceux pour lesquels il n'existe pas d'offre de couverture sur le marché de l'assurance ou ceux pour lesquels l'offre de couverture et/ou son coût ne sont pas en adéquation avec l'intérêt potentiel de l'assurance ou encore ceux pour lesquels la Société considère que le risque ne requiert pas une couverture d'assurance.

Le montant des charges encourues par la Société au titre de l'ensemble de ses polices d'assurances s'est élevé à 29 Keuros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020, 29 Keuros au

cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019 et 17 Keuros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Les principales polices de la Société ont été souscrite auprès notamment de CNA, AXA, HDI Global et AIG.

La Société ne peut garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver ou d'obtenir des couvertures d'assurances lui permettant de répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle ou pour répondre à une situation exceptionnelle ou inattendue. Si sa responsabilité était mise en cause, et si la Société n'était pas en mesure de disposer de couvertures d'assurances ou de maintenir de telles couvertures à un coût acceptable, ou encore si sa couverture d'assurances se révélait insuffisante pour faire face à d'éventuels sinistres, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, ses résultats et/ou son développement pourraient en être significativement et négativement affectés.

3.6.2. Politique de couverture des risques

3.6.2.1. Gestion des risques par les organes de gouvernance et de direction

La gestion des risques stratégiques, opérationnels et financiers, et du contrôle interne de la Société est suivie avec attention et pilotée par le Comité exécutif de la Société, la direction financière, le Comité d'audit et le Conseil d'Administration de la Société. Dans le cadre de la préparation du projet d'introduction en bourse, le Comité exécutif de la Société a engagé un chantier d'identification plus large et structuré des risques, de leur évaluation et de leur gestion.

La mission principale de la gestion des risques est d'identifier, évaluer et prioriser les risques ainsi que d'assister la direction de la Société dans le choix de la stratégie de gestion des risques la plus appropriée et, afin de limiter les risques significatifs résiduels, définir et assurer le suivi des plans d'actions liés.

L'objectif principal du contrôle interne est de permettre à la Société d'atteindre ses objectifs, en définissant et en mettant en œuvre les contrôles internes appropriés afin d'adresser les risques identifiés dans le cadre de la conduite des activités de la Société.

La mission principale de l'audit interne est de s'assurer de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de fournir ses recommandations le cas échéant afin de les améliorer. L'identification et le traitement des risques majeurs auxquels la Société pourrait faire face sont assurés sous la responsabilité de la direction générale de la direction des opérations et de la direction financière. La gestion des risques et le contrôle interne sont pilotés à la fois par le Directeur général, la directrice des opérations et la direction financière.

Le dispositif global de gestion des risques et de contrôle interne de la Société repose sur plusieurs éléments, notamment, la maîtrise des risques technologiques, la maîtrise des autres risques opérationnels, et le suivi du dispositif de contrôle interne de la Société.

Les dispositifs mis en place par la Société pour répondre à ces enjeux incluent en particulier :

- La mise en place d'une gouvernance active, par l'intermédiaire d'un Conseil d'Administration composé d'administrateurs représentant des investisseurs historiques de la Société, mais aussi d'administrateurs indépendants ayant une expérience et des compétences reconnues dans le domaine des biotechnologiques dans lequel évolue la Société. Le Conseil

d'Administration se réunit au minimum 4 fois par an, mais est convoqué lorsque toute évolution clef dans la gestion ou la stratégie de l'entreprise le justifie ; les points abordés lors des Conseils d'Administration incluent systématiquement un point d'avancement juridique et financier, un point d'avancement de la Recherche et Développement, un point d'avancement sur les autres opérations de la Société comme par exemple les ressources humaines, les actions prises en matière de communication, partenariats potentiels et recherches de financements dilutifs et non dilutifs. Des points réguliers sont réalisés, autant que de besoin, avec le Président du Conseil d'Administration afin d'assurer la qualité et la pertinence des échanges au sein du Conseil. Le Président du Conseil d'Administration s'assure que chaque membre ou censeur exprime son opinion sur les points présentés.

- Des autorisations sont obtenues en cas de dépassement anticipé de certaines enveloppes budgétaires initialement définies, de nouvelles études programmées, ou de réorientations dans les programmes de développement scientifiques ;
- Des Comités ont été mis en place et se réunissent au moins deux fois par an (Comité d'audit et Comité des rémunérations) :
  - Le Comité d'audit approfondit en particulier le processus d'élaboration budgétaire en fin d'année pour assurer la pertinence et cohérence des enveloppes de dépenses proposées. Il se réunit aussi pour la revue des comptes annuels, revoit les options comptables retenues, les écarts entre les dépenses réalisées et les dépenses budgétées, et échange avec le commissaire aux comptes sur le contenu de sa mission, les éléments clefs analysés lors de ses travaux, les risques identifiés et leur traduction comptable.
  - Le Comité des rémunérations intervient pour définir en début d'année les objectifs du Comité exécutif, sur la base du plan stratégique et financier de la Société ; ces objectifs peuvent porter en particulier sur le respect des délais des études clef programmées, le dépôt de brevets pour améliorer la protection de propriété industrielle de la Société, l'obtention de financements dilutifs ou non dilutifs, le recrutement de personnel clef. En fin d'année, le Comité se réunit pour évaluer l'atteinte des objectifs identifié en prenant en compte aussi d'autres évènement survenant en cours d'année qui aurais focalisé les efforts du Comité exécutif et propose au Conseil d'Administration la rémunération variable correspondante. A compter et sous réserve de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris, il est prévu que le Comité des rémunérations soit également en charge de nominations et de la responsabilité social et environnementale (pour une description des missions de ce Comité à compter de cette date, voir Section 14.3.2.2 du Document d'Enregistrement).
- Sur un plan opérationnel, le contrôle interne de la Société repose en particulier sur une séparation des taches et une forte implication des membres du Comité exécutif dans les engagements de dépenses, les autorisations de règlement et les paiements des tiers.
- L'élaboration et le suivi régulier du budget des dépenses, avec une granularité fine permet de disposer d'un outil de pilotage prédictif des éventuelles évolutions budgétaires grâce en particulier à des échanges réguliers et fréquents avec les acteurs opérationnels clef de l'entreprise. La mise en place d'outils de comptabilité analytique et de suivis de temps par collaborateur renforce la capacité de l'entreprise à fournir des informations fiables et pertinentes aux différentes parties prenantes (actionnaires, financeurs, partenaires bancaires…).

3.6.2.2. Gestion des risques liés au développement des produits de la Société

Les activités de R&D de la Société sont concentrées sur le développement de AEF0117, son produit candidat le plus avancé, et de AEF0217, ainsi que sur le développement de nouveaux candidats-médicaments. La valeur de la Société est significativement dépendante de la conduite et du succès des études précliniques et des essais cliniques futurs de candidats-médicaments présents et futurs.

La stratégie de sécurisation de ses activités de Recherche et Développement par la Société repose sur les démarches suivantes :

- Diversification du son portefeuille de produits : dès 2018 la Société a initié le développement de AEF0217 dans les déficits cognitifs du syndrome de Down afin d'ajouter un deuxième candidat-médicament au pipeline de la Société. L'entrée en phase clinique de ce composé depuis octobre 2021 (Programme de phase 1) et le financement par le biais du programme ICOD (H2020), permettent à la Société d'envisager de réaliser d'autres études cliniques de phase 2 afin d'établir des preuves d'efficacité dans d'autres déficits cognitifs médiés par le récepteur CB_1. Enfin, la Société ambitionne d'accélérer le développement et la qualification de sa bibliothèque de CB_1-SSi avec pour ambition de lancer dès 2023 un programme de développement préclinique réglementaire pour un troisième candidat-médicament.
- Mise en place de partenariats stratégiques avec des Key Opinion Leaders (KOL) et des institutions clef dans les domaines visés. Ainsi, le développement de AEF0117 dans l'addiction au cannabis s'est inscrit dès 2014 dans une collaboration avec le NIDA (National Institute on Drug Abuse, Institut faisant partie du NIH, l'Institut National de la Santé des États-Unis). Au-delà du financement significatif apporté par le NIDA, la Société a bénéficié de son accompagnement, en particulier dans le développement de preuves de concept précliniques chez le singe, et dans la définition de la stratégie de développement clinique et dans les interactions avec les autorités réglementaires (FDA). Dans le cas de AEF0217, la mise en place d'un Comité scientifique composé de KOL dans le domaine des troubles cognitifs a permis la validation des preuves de concept précliniques obtenues par la Société et a été une étape clef pour la décision d'initier les études nécessaires pour la première administration à l'homme de ce composé. Grâce au projet ICOD financé par le dispositif H2020 la Société a pu réunir autour de son projet de développement de AEF0217 des KOL européen et un réseau de centres cliniques qui mèneront l'étude de phase 2 dans les déficits cognitifs du syndrome de Down.
- Renforcement des équipes cliniques, sous l'égide de Helle Mengel, Directrice du Développement clinique de la Société, afin de bénéficier de l'expertise de spécialistes dans le développement clinique et dans les enjeux réglementaires spécifiques au domaine des neurosciences. L'apport de l'équipe clinique est aussi essentiel dans le processus de sélection des prestataires externes devant encadrer le déroulement des études ainsi que dans le choix des centres cliniques pour sécuriser le recrutement et la réalisation opérationnelle des études. La Société estime que la connaissance approfondie par cette équipe des caractéristiques du mécanisme d'action novateur des candidats-médicaments de la Société, des preuves de concepts précliniques, et des études pharmacologiques de sécurité, sont autant d'atouts pour permettre la réalisation d'études ciblant les bons objectifs et minimiser les risques d'exécution. Sa connaissance approfondie des bonnes pratiques du secteur, en particulier dans le domaine du contrôle et de l'audit qualité, ont permis la mise en place de procédures internes conformes aux normes du secteur au sein duquel opère la Société. Son interaction régulière avec la Direction des opérations de la Société assure un

processus d'échange permettant l'anticipation des difficultés, une grande réactivité face aux éventuels aléas opérationnels rencontrés, et l'identification et maîtrise des éventuels délais et dépassements budgétaires que tout projet de cette envergure rencontre.

- La Société réalise en permanence un travail de veille sur les évolutions dans le domaine des modulateurs du récepteur CB_1 afin d'identifier des évolutions, marchés, compétiteurs éventuels, et être en mesure, le cas échéant, de nouer des partenariats avec des groupes académiques ou des structures privées développant des technologies pertinentes pour sa stratégie.

3.6.2.3. Gestion des risques liés aux autorisations réglementaires et à la commercialisation future des produits de la Société

Ayant le potentiel d'être la première société à même de développer et, le cas échéant, en cas de succès, de commercialiser un médicament dans les deux principales indications visées par la Société (addiction au cannabis et déficits cognitifs liés au syndrome de Down), cette dernière est confrontée aux risques inhérents à l'absence de chemin réglementaire balisé auprès des agences réglementaires.

Pour répondre à ces enjeux, la Société a pour politique de s'entourer de compétences externes très en amont dans le processus de développement de ses produits. Elle travaille à cet effet en étroite collaboration avec des cabinets de conseil réglementaire renommés, ayant participé à la mise sur le marché de nombreuses molécules. Ces interactions permettent à la Société d'élaborer les supports clef du développement réglementaire, en particulier le *Quality target product profile* (QTPP), le *Target Product Profile* (TPP), ainsi que l'anticipation de plans de développements complets détaillant les interactions nécessaires avec les agences réglementaires et envisageant la possibilité de bénéficier de procédures réglementaires accélérée (*fast track*, *orphan drug* en particulier).

De plus, pour AEF0117, la Société a ainsi sollicité dès la fin de l'étude clinique de phase 2a un « *type B meeting* » auprès de la FDA permettant de discuter du plan global de développement de ce candidat-médicament pour le traitement des troubles liée à l'usage de cannabis ainsi que du protocole de la future phase 2b. La signature du partenariat industriel avec Indivior PLC en Juin 2021 lui permet aujourd'hui de bénéficier des échanges avec un spécialiste du secteur de l'addiction : les Joint Steering Committees récurrents entre les deux parties permettent à la Société de bénéficier de l'expertise de ce Groupe dans les étapes « aval » réglementaires et commerciales (y compris la prise en charge future des traitements par les agences de santé des divers pays clef ciblés).

Dans le cas de AEF0217 dans les déficits du syndrome de Down, la constitution du consortium ICOD, financé par un programme européen H2020, permet à la Société de structurer une stratégie de développement partagée avec les experts européens les plus reconnus dans ce domaine, et ainsi de sécuriser les axes de développement retenus.

Ces différents échanges, et la participation à des congrès internationaux dans les domaines d'expertise de la Société, permettent à cette dernière de réaliser une veille scientifique et stratégique.

Les enjeux relatifs au positionnement concurrentiel des candidats-médicaments et technologies de la Société sont principalement analysés en interne, avec l'acquisition éventuelle d'études pertinentes, et la sollicitation du réseau de KOL dont bénéficie la Société.

3.6.2.4. Gestion des risques juridiques, de conformité et liés à la propriété intellectuelle

3.6.2.4.1. Responsabilité des produits

Afin de se prémunir contre le risque d'engagement de sa responsabilité en cas de dommages généré par l'utilisation de ses produits, des polices d'assurance spécifiques sont souscrites par la Société pour chacun des essais cliniques dont la Société est le promoteur. La tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation et de la législation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné. En France, le Code de la santé publique prévoit une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques. Dans les pays où il n'y a pas une telle obligation, la Société a néanmoins souscrit un contrat d'assurance couvrant sa responsabilité du fait de la réalisation d'essais cliniques. Le montant global des primes dépend du nombre de patients inclus dans les essais et de leur situation géographique. La Société estime être suffisamment couverte pour chacun des essais en cours.

3.6.2.4.2. Gestion des risques de propriété intellectuelle

La Société a, dès sa création, mis en place une politique de protection intellectuelle en son sein et vis-à-vis des tiers.

En interne, les équipes de chercheurs sont sensibilisés sur les enjeux clef liés à la protection intellectuelle. Tout échange avec des partenaires potentiels, qu'ils soient académiques ou des sociétés commerciales, se fait dans le respect des règles de protection par la mise en place d'accords de confidentialité, de MTA (*Material Transfer Agreement*, ou accords d'utilisation des composés de la Société) et revue des clauses contractuelles par l'équipe juridique interne de la Société, et par des consultants spécialisés le cas échéant. Ainsi, la Société dispose en interne de deux collaborateurs alliant compétences juridiques et scientifiques pour piloter les enjeux de propriété intellectuelle et être les interlocuteurs experts des sociétés de conseil en propriété industriel. Un référent propriété industrielle interne a été identifié et conseille la direction, les équipes et les partenaires sur les enjeux de confidentialité en cas de publication ou de partage d'information.

En externe, la Société a recours à des cabinets conseils internationaux, y compris basés aux Etats-Unis, pour assurer la qualité des dossiers de demande de brevets déposés au regard des réglementations des divers pays, mais aussi pour échanger avec les examinateurs pendant la période d'examen des demandes.

Aelis Farma poursuit une stratégie active pour protéger ses inventions et sa propriété intellectuelle, privilégiant les brevets conférant une protection forte de la molécule candidat-médicament en elle-même (brevet de composition), et renforçant ultérieurement cette propriété intellectuelle en déposant des brevets d'application spécifique dans les domaines thérapeutiques ou les indications thérapeutiques d'intérêt.

En protégeant de manière systématique la structure des molécules des candidats-médicaments développés par la Société, et leurs principaux usages, la Société vise à empêcher tout tiers toute exploitation commerciale de ses candidats-médicaments dans n'importe quel domaine durant la durée de validité des brevets de composition et de façon renforcé dans les applications thérapeutiques d'intérêt par des brevet d'application.

La Société surveille aussi les produits commercialisés par ses concurrents et intentera des actions en contrefaçon si de tels agissements sont révélés.

Toutes les demandes de brevet et brevets externes portés à la connaissance de la Société, notamment au cours des procédures d'examen des demandes de la Société, font l'objet d'un examen scrupuleux quant à leur éventuel impact sur la liberté d'exploitation des technologies de la Société.

3.6.2.4.3. Conformité à la réglementation en matière de protection des données personnelles et médicales

La Société adopte également une approche juridique pour sécuriser chaque projet en protégeant les droits des individus dans des cadres juridiques tels que les contrats, les déclarations de confidentialité et les formulaires de consentement. La Société met en œuvre des procédures pour protéger les données personnelles de ses employés, des patients, des professionnels de santé et des autres partenaires avec lesquels elle interagit. La Société se montre transparent sur l'utilisation de leurs données dans des activités telles que la recherche.

Dans le cadre des essais cliniques réalisés aux Etats-Unis, la Société a recours à des prestataires assujettis obligatoirement ou volontairement au Règlement Général sur la Protection des Données et à ce titre ont le niveau de protection des données requis par l'Europe.

3.6.2.5. Gestion des risques liés aux opérations de la Société

Les enjeux relatifs à la sélection et au suivi des partenaires en charge de la production des produits de la Société, et des développements cliniques et précliniques est pilotée étroitement par la Direction des Opérations de la Société. Le processus mis en place repose sur la mise en concurrence quasi systématique des principaux partenaires, la prise en compte dans ce processus de leur assise financière, leur capacité à proposer à la Société des solutions évolutives pour permettre d'inscrire ces relations dans la durée (capitalisation sur les savoirs et savoirs faire des partenaires).

Dans la mesure du possible, la Société a recours à des prestataires de premier rang, ayant une taille leur permettant de faire face à des aléas éventuels par relocalisation de l'activité en cas de force majeure, et pouvant assurer la mise en place de plans de remédiation rapides le cas échéant. Conformément aux pratiques du secteur de l'industrie pharmaceutique, la Société a mis en place un processus qualité interne centré en particulier sur l'évaluation des prestataires et le monitoring des déviations identifiée. La Société réalise des audit qualité des principaux prestataires conformément aux normes en vigueur dans l'industrie pharmaceutique.

La recherche de diversification des sources d'approvisionnement est en cours pour sécuriser les matières qualifiées de stratégiques.

Enfin, la politique de recrutement de la Société, permettant de diversifier les expériences et d'intégrer des personnes ayant une connaissance des divers acteurs du secteur, permet de bénéficier de retours d'expérience et de faire évoluer ses pratiques.

3.6.2.5.1. Risques liés à l'absence d'organisation de vente, de commercialisation et de distribution

Le business model de la Société repose sur le développement d'un candidat-médicament jusqu'à sa mise sur le marché et à trouver, au moins initialement, des partenaires pour sa commercialisation. Ainsi, pour AEF0117, la Société a démontré sa capacité à mettre en œuvre une telle stratégie en signant un accord d'option de licence pour la commercialisation de ce candidat-médicament dans le domaine des pathologies induites par l'usage du cannabis. L'équipe managériale a de ce fait acquis une expérience précieuse en négociation et mise en place de partenariats, y compris

par le recours à des conseils externes spécialisés afin que ces derniers soient à ses côtés si des opportunités sont identifiées pour les autres candidats-médicaments.

Afin de mettre en œuvre cette stratégie de recherche de partenaires, la Société réalise une veille des acteurs du secteur et communique régulièrement pour faire connaitre ses composés. Elle a pour ambition d'intensifier ses participations à de nombreux congrès et rencontres (« Bios ») pour renforcer sa notoriété. Le projet de cotation sur le marché réglementé fait partie de cette stratégie.

3.6.2.5.2. Politique de gestion des collaborateurs clés

La Société a mis en place une récente politique de recrutement lui permettant de dédoubler les postes clef de l'entreprise, diversifier les profils de ses collaborateurs et faire face à l'évolution de ses programmes de Recherche et Développement. Dans ce contexte, sa politique salariale vise à positionner ses rémunérations au niveau du marché afin d'attirer les talents sur un plan national voire international. Aelis Farma envisage par ailleurs de poursuivre sa politique d'attribution d'outils d'intéressement au capital de la Société, ouvert à tous les salariés de l'entreprise, avec pour critère principal la fidélisation des collaborateurs sur la durée. Dans le contexte actuel d'évolution des modes de travail à la suite de la pandémie de la Covid19, la Société a aussi mis en place un dispositif et les moyens techniques nécessaires lui permettant de passer en mode télétravail sans perte d'efficacité dès que cela pourrait s'avérer nécessaire.

3.6.2.5.3. Risques liés à la cybersécurité

L'organisation des données de la Société est structurée autour d'une solution de données tierce sur le cloud, permettant une moindre exposition à une attaque ciblée par les systèmes de sécurité et redondance mis en place par ce prestataire. Des procédures internes strictes de changement des mots de passe, mise à jour des logiciels de sécurité, et sauvegardes sur des systèmes redondants ont été mises à place.

Pour la sécurisation de ses moyens d'échanges et stockage des données cliniques, la Société a recours à des prestataires ayant des procédures conformes au RGPD permettant la sécurisation des données cliniques, y compris leur sauvegarde et leur intégrité.

3.6.2.5.4. Risques liés à la crise sanitaire pour les opérations générales et cliniques

Pendant la pandémie de Covid 19, la Société a mis en place une politique de télétravail privilégiant le travail à distance conformément aux recommandations gouvernementales. Ce changement a été accompagné par la mise à disposition de tous les outils et matériels nécessaires facilitant le télétravail, ainsi que la mise en place d'interactions fréquentes et structurées pour intégrer les nouveaux collaborateurs et conforter la cohésion et l'esprit d'équipe. Au niveau de ses prestataires, elle a mis en place une communication fréquente avec ses sous-traitants pour assurer la continuité des prestations dans les meilleures conditions possibles, ou le cas échéant, leur arrêt ou leur report maîtrisé. Avec les prestataires cliniques, des contacts réguliers sont en place pour évaluer leur niveau de préparation, d'exposition et d'anticipation des risques liés aux études cliniques en environnement Covid.

3.6.2.6. Gestion des risques financiers

3.6.2.6.1. Financement et liquidités

L'activité fortement capitalistique de la Société l'a amenée à développer des approches basées sur l'identification et l'anticipation des besoins financiers. La gestion de ces risques repose sur :

- Un processus budgétaire régulier, principalement orienté vers la gestion de trésorerie et du contrôle de l'évolution du budget de R&D, partagé en interne entre les différents acteurs de l'entreprise, et supervisé régulièrement par la gouvernance de la Société (Conseil d'Administration, Comité d'audit) ;
- La recherche de financement non dilutifs par l'équipe de direction, auprès de partenaires nationaux, européens et internationaux. Ces recherches de financement ont notamment permis à la Société de bénéficier de financements de Bpifrance, du Conseil Régional Nouvelle-Aquitaine et de partenaires bancaires ainsi que de subventions de l'Union Européenne et du NIDA-NIH (Institut National de la Sante aux États-Unis) ;
- La recherche de financement dilutif auprès d'investisseurs spécialisés et des fonds qui accompagnent historiquement la Société.

Lors de mise en place de financements importants (levées de fonds, partenariats industriels), le fonds mis à disposition sont placés auprès des partenaires bancaires de la Société, sur des supports sans risque.

3.6.2.6.2. Crédit Impôt Recherche

Le crédit impôt recherche constitue une ressource significative de financement de la Société. Afin de répondre de la manière la plus adaptée à l'évolution de la réglementation et de la complexité des règles applicables, la Société a mis en place une organisation interne visant à gérer au mieux ces enjeux, notamment aux fins de la sélection des dépenses et des prestataires éligibles, de l'élaboration de la documentation appropriée, et d'anticiper les évolutions défavorables éventuelles. Cette organisation repose sur :

- Le recours à des expertises externes (expert-comptable et cabinet spécialisé dans ce domaine et tout particulièrement appliqué au secteur santé) ;
- La mise en place d'une veille réglementaire régulière pour anticiper les évolutions, prendre connaissance de la jurisprudence, assurer la qualité de la documentation élaborée ;
- La mise en place d'un processus de gestion du risque au sein des équipes opérationnelles, afin d'identifier dès la passation de commande l'éligibilité des prestataires et des prestations aux mécanismes du CIR sur l'impulsion de la Direction Financière ;
- La qualification de l'éligibilité potentielle des dépenses dès l'élaboration du budget, permettant de maîtriser les enjeux de flux financiers liés à ce mécanisme ;
- La mise en place d'un suivi de temps au maillage adapté aux particularités de l'activité de recherche de la Société et de l'éligibilité ou pas de chacun des jalons telle que définie par le ministère de la Recherche français.

Section 4 - Informations concernant l'émetteur

4.1. Raison sociale et nom commercial de l'émetteur

A la date du Document d'Enregistrement, la dénomination sociale et le nom commercial de la Société est « Aelis Farma ».

4.2. Lieu et numéro d'Enregistrement de la Société, identifiant d'entité juridique (LEI)

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Bordeaux sous le numéro 797 707 627.

Le code NAF de la Société est le 7219Z.

L'identifiant d'entité juridique (LEI) de la Société est le 8945008D5R6WV7EXRN47.

4.3. Date de constitution et durée

La Société a été constituée le 7 octobre 2013 pour une durée de 50 ans s'achevant le 7 octobre 2063, sauf prorogation ou dissolution anticipée.

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

Le siège social de la Société est situé 146 rue Léo Saignat, Neurocentre François Magendie, 33000 Bordeaux. Le numéro de téléphone du siège social est le suivant : +33 5 57 57 37 70.

A la date du Document d'Enregistrement, la Société est une société anonyme à Conseil d'Administration de droit français, principalement soumise pour son fonctionnement aux articles L. 225-1 et suivants du Code de commerce.

L'adresse du site internet de la Société est : https://www.aelisfarma.com. Les informations figurant sur le site internet de la Société ne font pas partie du prospectus, sauf si ces informations y sont incorporées par référence.

Section 5 - Aperçu des activités

5.1. Présentation générale

Résumé

Aelis Farma est une société biopharmaceutique au stade clinique centrée sur la découverte et le développement de candidats-médicaments innovants ciblant des troubles importants du Système Nerveux Central (SNC) sans solution thérapeutique à ce jour.

CB_1-SSi. Les candidats-médicaments développés par Aelis Farma appartiennent à une nouvelle classe pharmacologique exclusive, appelée inhibiteurs spécifiques de la signalisation du récepteur cannabinoïde de type 1 (CB_1-SSi). Ces molécules semblent capables de contrer de manière efficace et sûre divers états pathologiques provoqués par une hyperactivité du récepteur CB_1. La plateforme d'Aelis Farma a déjà généré deux candidats-médicaments actuellement au stade clinique, et une série de nouveaux CB_1-SSi en phase de sélection.

AEF0117 est le candidat-médicament d'Aelis Farma le plus avancé. Ce composé a terminé avec succès une étude de phase 2a au premier trimestre 2021 et un essai clinique de phase 2b, incluant 330 patients, devrait démarrer au second trimestre 2022 aux Etats-Unis. AEF0117 est développé pour traiter les troubles de l'usage du cannabis (Cannabis Use Disorders, CUD, appellation actuellement acceptée de l'addiction au cannabis), qui résultent d'une surstimulation du récepteur CB_1 par le principe actif du cannabis. Le CUD est un problème sanitaire et sociétal croissant dans les économies occidentales. On estime à 17,9 millions le nombre de consommateurs quasi quotidiens de cannabis, dont 7,2 millions ont un CUD (voir Tableau 2 Section 5.3.1.3.2). Cette consommation excessive de cannabis s'accompagne d'effets néfastes de plus en plus avérés. Les entrées aux urgences dues au cannabis étaient de 1,1 millions aux Etats-Unis en 2014 et en augmentation depuis, en particulier dans les Etats ayant légalisé. Sur la base de ces chiffres, on estime à environ 250 000 par an les cas de psychose provoqués par le cannabis en Europe et aux Etats-Unis. Les effets négatifs à long terme de la consommation excessive de cannabis se caractérisent entre autres par des déficits cognitifs pouvant aller jusqu'à une perte de 8 points de QI, ainsi que par une multiplication par 5 du risque de développer des maladies psychiatriques, d'arrêter les études et de se retrouver au chômage.

AEF0217, le deuxième candidat-médicament le plus avancé d'Aelis Farma, est entré en essai clinique de phase 1 en octobre 2021 et démarrera une phase 1/2 chez les sujets porteurs d'une trisomie 21 au quatrième trimestre 2022. AEF0217 est potentiellement le premier traitement pour les déficits cognitifs causés par une hyperactivité du récepteur CB_1 qui est provoquée par une dérégulation du système endocannabinoïde endogène. Dans ce large champ d'applications thérapeutiques potentielles, la première indication visée pour AEF0217 est le traitement des déficits cognitifs du syndrome de Down (Trisomie 21) qui constitue un besoin médical non satisfait majeur dans cette population qui ne cesse de croître. Dans les principales économies occidentales et au Japon, on estime qu'environ 0,8 million de personnes vivent aujourd'hui avec cette condition génétique (Tableau 3 voir Section 5.3.2.1).

Financements NIH et Horizon 2020. Les programmes de recherche d'Aelis Farma ont fait l'objet d'évaluations scientifiques poussées d'organismes internationaux très renommés qui ont accordé des financements significatifs. Pour AEF0117, le NIDA (National Institute on Drug Abuse de l'Institut National de la Santé américain (NIH)) a accordé une subvention de 7,8 MUSD et pour AEF0217, le programme Horizon 2020 de l'UE a accordé une subvention de 6 Meuros.

Accord avec Indivior. En juin 2021, Aelis Farma a annoncé un accord d'option de licence exclusive pour le développement et la commercialisation au niveau mondial de AEF0117 dans le CUD avec Indivior PLC, leader pharmaceutique dans le traitement des addictions. Dans ce cadre, Aelis Farma a reçu 30 MUSD (paiement de l'option) et est susceptible de recevoir si l'option est exercée après la phase 2b jusqu'à 440 MUSD de franchissement d'étapes, ainsi que des redevances allant de 12 % à 20 % sur les ventes de AEF0117. Après l'exercice de l'option Indivior couvrira tous les frais de développement, d'Enregistrement et de commercialisation de AEF0117.

Aelis Farma a été créée fin 2013 et a son siège social et ses principales opérations à Bordeaux (France). Elle compte à ce jour 25 collaborateurs, dont 18 sont dédiés à la recherche et au développement, parmi lesquels 14 sont docteurs en sciences (PhD), médecin ou pharmacien.

5.1.1. Les CB_1-SSi : la nouvelle classe de médicaments d'Aelis Farma :

Les candidats-médicaments développés par Aelis Farma appartiennent à la nouvelle classe pharmacologique appelée inhibiteurs spécifiques de signalisation du récepteur CB_1 (CB_1-SSi). Ces nouvelles molécules semblent capables d'inhiber sélectivement les changements moléculaires impliqués dans l'hyperactivité pathologique du récepteur CB_1, tout en maintenant intacte l'activité restante de cette cible.

L'hyperactivité pathologique du CB_1 peut être induite par une dérégulation du système endocannabinoïde endogène ainsi que par la prise d'exocannabinoïdes, tels que le THC (delta 9-tétrahydrocannabinol), principe actif du cannabis. Le récepteur CB_1 est un récepteur ubiquitaire et l'un des récepteurs à neurotransmetteurs les plus exprimés dans le cerveau (Busquets-Garcia et al., 2018a). Il joue un rôle important dans la régulation du fonctionnement du cerveau et d'autres organes (Piazza et al., 2017) et est impliqué dans de nombreux états pathologiques (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017).

En raison de son implication dans de nombreuses pathologies, le récepteur CB_1 a été une cible très prisée par l'industrie pharmaceutique. Cependant, la précédente génération d'antagonistes du CB_1 a induit des effets secondaires notoires (Christensen et al., 2007) conduisant en 2008 au retrait du marché du rimonabant, un médicament initialement approuvé en Europe en 2006 pour le traitement de l'obésité. Les CB_1-SSi d'Aelis Farma permettent d'éviter les effets secondaires connus des antagonistes CB_1 en donnant à nouveau accès à ce domaine prometteur pour le développement de médicaments.

La nouvelle classe pharmacologique développée par Aelis Farma est issue de décennies de recherche académique menée par son co-fondateur et actuel Directeur Général, Pier Vincenzo Piazza (MD, PhD). Ces études, réalisées au Neurocentre Magendie de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) à Bordeaux (France), ont porté sur la compréhension des mécanismes sous-tendant des états pathologiques induits par une hyperactivité cérébrale et sur la recherche d'un moyen sûr et efficace pour les contrer. La découverte spécifique sur laquelle reposent les composés d'Aelis Farma a été publiée dans l'une des plus prestigieuses revues scientifiques, Science (Vallée et al., 2014). Dans cet article, le Dr Piazza et son équipe ont mis à jour un mécanisme de défense naturel que le cerveau utilise pour contrer une hyperactivation du récepteur CB_1. Ce mécanisme de défense est médié par une hormone, la prégnénolone, qui agit comme un inhibiteur spécifique de la signalisation du CB_1. Par ce biais, la prégnénolone parait capable de diminuer sélectivement la signalisation moléculaire impliquée dans l'hyperactivité pathologique du CB_1, tout en laissant intactes les autres fonctions physiologiques du récepteur. Ces propriétés ont été mises en évidence pour la première fois chez la souris en étudiant l'hyperactivité du CB_1 induite par le THC, avant d'être transposées par Aelis Farma dans la conception de AEF0117. Ce composé, qui a été le premier CB_1-SSi développé par la Société, vise à lutter contre les conséquences néfastes induites par la consommation excessive de cannabis.

Le mécanisme d'action novateur de la prégnénolone permet d'envisager le développement des premiers inhibiteurs du CB_1 dépourvus d'effets indésirables majeurs. Cependant, cette hormone ne peut être utilisée comme médicament. La prégnénolone est faiblement biodisponible par voie orale, a une durée de vie très courte et est naturellement convertie en d'autres hormones stéroïdes qui peuvent avoir divers effets indésirables importants. Pour cette raison, le Dr Piazza et l'équipe d'Aelis Farma ont créé la nouvelle classe pharmacologique des CB_1-SSi. Ces nouvelles entités chimiques sont des dérivés de la prégnénolone qui conservent le mécanisme d'action de cette

hormone mais ne sont pas métabolisées en d'autres stéroïdes. Les travaux menés par la plateforme d'Aelis Farma ont ensuite permis d'améliorer les caractéristiques des CB_1-SSi, en leur conférant des caractéristiques encore plus favorables de biodisponibilité et d'innocuité. La Société développe actuellement deux candidats-médicaments CB_1-SSi au stade clinique (AEF0117 et AEF0217) et dispose de plusieurs nouveaux CB_1-SSi au stade préclinique précoce. Aelis Farma a acquis une connaissance et un savoir-faire uniques de la pharmacologie des CB_1-SSi et a élargi son portefeuille de composés et de brevets visant à traiter les états pathologiques résultant d'une hyperactivité du récepteur CB_1.

Aelis Farma détient une licence mondiale et exclusive de l'INSERM et de l'Université de Bordeaux pour AEF0117 et AEF0217 (voir Section 5.6) et possède l'entière propriété des futurs brevets sur les nouveaux CB_1-SSi.

5.1.2. Le pipeline d'Aelis Farma

Un aperçu du portefeuille d'Aelis Farma est présenté dans la figure ci-dessous :

FIGURE 1. PIPELINE D'AELIS FARMA

- AEF0117 pour les troubles de l'usage du cannabis

AEF0117, le plus avancé des CB_1-SSi, est développé par Aelis Farma pour lutter contre les effets néfastes de la consommation excessive de cannabis (Cannabis Related Disorders, CRDs). Le CRD le plus répandu est le trouble de l'usage du cannabis (Cannabis Use Disorder, CUD), qui correspond à la définition de l'addiction au cannabis dans le principal manuel de diagnostic des maladies psychiatriques (DSM-5, 2013).

En raison de la légalisation ou de la décriminalisation croissante de la consommation du cannabis dans les pays occidentaux initiée dans les années 2000, la population concernée par l'addiction au cannabis augmente de manière quasi épidémique. Le nombre de consommateurs quotidiens ou quasi quotidiens de cannabis est estimé à 17,9 millions dans les principales économies occidentales, dont 7,2 millions d'individus diagnostiqués avec une addiction au cannabis (voir Tableau 2 ; Section 5.3.1.3.1). La consommation excessive de cette drogue a des effets néfastes de plus en plus avérés et en augmentation aussi à cause de la concentration croissante du THC, le principe actif du cannabis (Mahmoud et al., 2016). Le nombre d'hospitalisations aux urgences a dépassé celui liés aux opioïdes, et la psychose induite par le cannabis en est la manifestation la plus grave. Des effets à long terme négatifs sont également observés tant sur le plan cognitif (jusqu'à 8 points de perte de QI) (Grant et al., 2012 ; Meier et al., 2012) que sur la santé mentale et l'insertion

sociale, avec un risque accru, pouvant aller jusqu'à cinq fois, de développer des maladies psychiatriques, d'arrêter les études ou de se retrouver au chômage (Fergusson et Boden, 2008).

Des études de phase 1 réalisées par la Société avec AEF0117 chez 64 volontaires sains ont confirmé que ce candidat-médicament a des profils de tolérance et de pharmacocinétique favorables sans évènement indésirable grave ou majeur à aucune des doses testées. Ces études ont également confirmé que AEF0117 en soi n'a pas d'effets notables ou significatifs sur la physiologie et le comportement.

Après la réalisation d'une preuve de concept préclinique très étendue chez l'animal, l'efficacité de AEF0117 chez l'homme a été confirmé dans un essai clinique de phase 2a réalisé à l'Université de Columbia aux États-Unis et complété au premier trimestre 2021. Cet essai en double aveugle, contrôlé par placebo, chez 29 sujets souffrant de CUD a démontré une capacité statistiquement significative et dose-dépendante de AEF0117 à réduire la perception des effets positifs du cannabis, ainsi que son auto-administration. Cette étude a également démontré que AEF0117 est bien toléré chez les patients dépendants au cannabis et qu'il ne précipite pas un syndrome de sevrage, un effet secondaire majeur des antagonistes CB_1 dans cette population de patients. La Société prévoit d'initier au deuxième trimestre 2022 un essai clinique de phase 2b avec AEF0117 aux États-Unis. Cet essai évaluera chez environ 330 patients l'efficacité de AEF0117 comme thérapie du CUD.

Le programme de développement de AEF0117 dans le CUD a été validé scientifiquement et soutenu financièrement par le NIDA (National Institute on Drug Abuse), l'entité de l'Institut National de la Santé américain (NIH) dédiée à la lutte contre la toxicomanie. Le NIDA et le NIH, pour qui le développement d'une thérapie de l'addiction au cannabis est une priorité, ont attribué au programme AEF0117 une première subvention en 2016 pour soutenir les essais de phases 1 et 2a (3,3 millions d'USD) et une deuxième en 2021 pour le programme de phase 2b (4,5 millions d'USD).

Sur la base des résultats de l'essai clinique de phase 2a, Aelis Farma a signé en juin 2021 un accord d'option de licence exclusive avec Indivior PLC, société biopharmaceutique leader dans le traitement des addictions, pour le développement et la commercialisation de AEF0117 comme traitement du CUD. Si l'essai de phase 2b s'avère positif, Aelis Farma et Indivior PLC ont l'intention de démarrer des études de phase 3 fin 2024 ou début 2025.

- AEF0217 pour les troubles cognitifs

AEF0217, actuellement en essai de phase 1, est en cours de développement pour traiter les déficits cognitifs liés à une hyperactivité endogène du récepteur CB_1 et en particulier les déficits cognitifs du syndrome de Down, un besoin médical non satisfait majeur dans la population affectée par cette condition. Ce composé a une structure et des propriétés pharmacologiques différentes de AEF0117 mais parait conserver les propriétés pharmaceutiques et les caractéristiques ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicité) favorables des CB_1-SSi qui ont permis le succès de AEF0117 dans les essais cliniques à ce jour.

Le développement de AEF0217 dans le déficit cognitif est soutenu par un nombre croissant de résultats scientifiques indiquant que le récepteur CB_1 joue un rôle important dans la cognition et qu'il est une nouvelle cible prometteuse pour restaurer les déficits cognitifs observés dans plusieurs troubles neurodéveloppementaux et neurocognitifs (voir Section 5.2.3.2.2). Confirmant ces attentes, AEF0217 a été à même de renverser les déficits observés dans plusieurs modèles précliniques de troubles cognitifs dont les syndromes de Down et de l'X fragile, et le vieillissement.

Le syndrome de Down, la première cible thérapeutique de AEF0217, est une condition génétique causée par une copie supplémentaire du chromosome 21 (trisomie 21). On estime que 800 000 personnes vivent avec le syndrome de Down dans les principales économies occidentales et au Japon (voir Tableau 3 et Section 5.3.2.1). La prévalence de cette maladie génétique n'a cessé de croître en raison de deux facteurs majeurs qui ont compensé la disponibilité du test de dépistage prénatal : l'augmentation de l'âge maternel, principal facteur étiologique connu de la trisomie 21 (Shin et al., 2009) et de l'espérance de vie qui est passée, dans cette population, d'une médiane de quatre ans dans les années cinquante à 58 ans en 2010 (de Graaf et al., 2015).

Les déficits cognitifs rendent la population trisomique très dépendante de son environnement et représentent un poids majeur pour l'individu, sa famille et la société. Malgré ce fort besoin médical, il n'existe aucun traitement disponible pour ce trouble cognitif. Aelis Farma a pu valider l'efficacité préclinique de AEF0217 en développant un test comportemental ad hoc, le « Bordeaux Maze », qui permet d'évaluer la mémoire de travail dans le contexte de la trisomie 21. La mémoire de travail, est un des déficits cognitifs crucial du syndrome de Down altérant fortement l'apprentissage et provoquant une dépendance dans la population trisomique (Edgin *et al*., 2012; Grieco *et al*., 2015). Chez l'homme, la mémoire de travail est classiquement évaluée avec des tâches verbales, qui ne peuvent pas être utilisée chez l'animal. L'absence d'une procédure capable d'évaluer la mémoire de travail et de l'étudier de manière comparable chez les individus atteints du syndrome de Down et chez les souris trisomiques, compromettait fortement la possibilité de développer de nouveaux traitements. Le « Bordeaux Maze », en permettant pour la première fois de mesurer la mémoire de travail avec des procédures non verbales similaires chez les sujets trisomiques et chez les souris trisomiques constitue une avancée significative dans la prédictivité des tests précliniques pour cette maladie.

AEF0217 est entré en octobre 2021 dans un programme de phase 1 qui vise à inclure 68 volontaires sains. La première cohorte, administrée à une dose dans la fenêtre thérapeutique, est complétée et AEF0217 a montré des caractéristiques de tolérabilité et de biodisponibilité favorable. AEF0217 devrait démarrer le programme clinique sur le syndrome de Down au quatrième trimestre 2022. Le démarrage d'un essai de phase 2b dans cette indication est planifié en Europe au second semestre 2023 avec une conclusion prévue fin 2024-début 2025. Ce programme clinique est soutenu par une subvention de 6 millions d'euros du programme Horizon 2020 de l'Union Européenne via le projet ICOD (Improving COgnition in Down Syndrome).

- Les nouveaux CB_1-SSi en cours de développement

Au-delà des AEF0117 et AEF0217, convaincue du rôle important de l'hyperactivité des récepteurs CB_1 dans de nombreux troubles cérébraux et forte de sa bibliothèque diversifiée et exclusive de CB_1-SSi, Aelis Farma développe également plusieurs nouvelles molécules CB_1-SSi avec des propriétés pharmacologiques différenciées. Ces programmes se concentrent en priorité sur des indications orphelines, telles que le syndrome de délétion 22q11 ou certains troubles du spectre autistique (TSA), mais aussi sur des indications non orphelines telles que les troubles de stress post traumatique (TSPT) et le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH). Aelis Farma entend démarrer le développement d'un nouveau candidat-médicament dans une de ces indications d'ici fin 2023.

5.1.3. Principaux atouts concurrentiels d'Aelis Farma

- **Le CB_1-SSi, une nouvelle classe novatrice de médicaments**. Grâce aux CB_1-SSi, Aelis Farma a ouvert la voie et est le leader d'un nouveau domaine de la pharmacologie clinique. En effet, le développement de nouvelles molécules capables d'inhiber l'activité de seulement certaines des voies de signalisation d'un récepteur, et qui sont par conséquent non seulement efficaces mais également bien tolérées, est une première dans la pharmacologie des inhibiteurs. Ce mécanisme d'action novateur permet à la Société de pouvoir envisager de traiter certains états pathologiques sans thérapie à ce jour en raison des effets secondaires de la précédente génération d'antagonistes CB_1.
- **Le CB_1, un récepteur cible qui donne accès à de multiples aires thérapeutiques**. Le récepteur CB_1 joue un rôle très important dans la régulation de la physiologie et du comportement et est impliqué dans plusieurs états pathologiques du cerveau (Déficits cognitifs, Addiction, Psychose, Autisme, TSPT, TDAH) et des organes périphériques (Obésité, Diabète et Athérosclérose, Fibrose, Dystrophie musculaire). Ainsi, les CB_1-SSi d'Aelis Farma permettent de cibler un large éventail d'indications et offre un portefeuille riche de produits diversifiés.
- **Une science novatrice reconnue par la communauté scientifique**. Le Directeur Général d'Aelis Farma, Pier Vincenzo Piazza, est l'auteur de nombreux articles scientifiques (dont notamment 10 articles dans les revues scientifiques les plus reconnues *Science* et *Nature,* voir annexe aux références) et a reçu le Grand Prix de l'INSERM et le Grand Prix Lamonica de Neurologie de l'Académie Française des Sciences (voir annexes aux références), deux récompenses prestigieuses respectivement en médecine et en neurologie, pour la découverte de la nouvelle classe pharmacologique des CB_1-SSi. L'enthousiasme de la communauté scientifique autour des CB_1-SSi a notamment permis à l'entreprise de mobiliser autour de ses programmes de recherche des institutions de recherche de premier rang, telles que Columbia University (NY), Yale University, et le NIH-NIDA aux États-Unis et l'IMIM à Barcelone en Espagne.
- **Deux candidats-médicaments en phase clinique ciblant des marchés importants à faible concurrence**. AEF0117 et AEF0217, grâce à leur mécanisme d'action innovant, permettent d'envisager de soigner des maladies (telles que les troubles liés au cannabis et les déficits cognitifs) qui représentent des problèmes de santé croissants affectant une large population de patients. A ce jour, Aelis Farma n'a pas identifié de concurrence majeure dans ces domaines.
- **Des programmes de développement validés par de prestigieux organismes de recherche internationaux**. Les programmes de développement clinique d'Aelis Farma ont été validés par des revues scientifiques d'organismes de financement internationaux parmi les plus prestigieux. Pour AEF0117, le NIDA (National Institute on Drug Abuse du NIH aux États-Unis) a accordé une subvention de 7,8 millions d'USD, et pour AEF0217, le programme Horizon 2020 de l'UE a accordé une subvention de 6 millions d'euros.
- **Une équipe performante capable de générer des candidats-médicaments en un temps record**. En 8 ans, Aelis Farma a réussi à passer de la recherche académique à deux candidats-médicaments en phase clinique, ainsi qu'à générer plusieurs nouveaux composés exclusifs en cours d'étude. Ces développements rapides ont permis à Aelis Farma de générer rapidement de la valeur et de protéger ses actifs par de longues périodes d'exclusivité.

- **Une plateforme de Recherche et Développement innovante et efficace**. La Société estime que l'une des clés du rendement élevé des opérations d'Aelis Farma est sa méthode de sélection des candidats-médicaments au cours de laquelle l'approche du développement de médicaments a été largement repensée. Le criblage précoce de la toxicité et des caractéristiques pharmaceutiques de ses molécules pour réduire les taux d'échecs, ainsi que le développement de modèles comportementaux ad hoc pour augmenter la prédictivité de l'efficacité clinique, sont quelques exemples illustrant les capacités de la plateforme d'Aelis Farma.
- **Un leader mondial du traitement des addictions comme partenaire stratégique pour AEF0117**. L'accord d'option de licence avec Indivior PLC a permis à Aelis Farma de s'assurer la collaboration de l'un des acteurs les mieux établis dans le développement et la commercialisation de médicaments contre l'addiction. Cet accord d'option de licence a permis à Aelis Farma de recevoir un paiement initial significatif de 30 millions d'USD qui, en cas d'exercice de l'option à l'issue de l'essai clinique de phase 2b, sera complété d'un paiement de 100 millions d'USD ainsi que de paiements conditionnels supplémentaires en fonction d'étapes de développement, réglementaires puis commerciales pouvant atteindre jusqu'à 340 millions d'USD additionnels, et de redevances allant de 12 % à 20 % sur les ventes nettes sur la période d'exclusivité du médicament. Après l'exercice de l'option, Indivior couvrira tous les frais de développement, d'Enregistrement et de commercialisation de AEF0117.

5.2. Principales activités

5.2.1. Principales activités et opérations d'Aelis Farma

Résumé

La Société a développé une nouvelle classe pharmacologique, les inhibiteurs spécifiques de signalisation du récepteur cannabinoïde de type 1 (CB_1-SSi), qui pourrait permettre de proposer des traitements viables pour certains états pathologiques liés à une hyperactivité du récepteur CB_1. Les CB_1-SSi reproduisent un mécanisme naturel que le cerveau utilise pour combattre l'hyperactivité du récepteur CB_1. Ce récepteur est impliqué dans la régulation de plusieurs fonctions physiologiques et donc dans l'apparition de plusieurs maladies du cerveau, donnant ainsi accès à de multiples aires thérapeutiques.

Les CB_1-SSi semblent capables d'inhiber uniquement les signaux cellulaires impliqués dans la pathologie en épargnant l'activité physiologique normale du récepteur. Grâce à ce mode d'action très novateur, jamais testé auparavant chez l'homme, Aelis Farma a pu montrer que les CB_1-SSi sont, à ce jour, non seulement efficaces mais aussi bien tolérés et dépourvus d'effets secondaires significatifs. Ce mode d'action est très différent de celui des générations précédentes d'antagonistes du CB_1 qui bloquaient la totalité de l'activité du récepteur entraînant des effets secondaires graves qui rendaient leur utilisation chez l'homme difficile. Pour ces raisons, les CB_1-SSi promettent d'apporter des solutions thérapeutiques à des maladies aujourd'hui sans traitement.

Aelis Farma a deux candidats-médicaments au stade clinique :

- AEF0117 pour lutter contre les effets néfastes du cannabis et en particulier les troubles de l'usage du cannabis (CUD) qui est la définition actuelle de l'addiction au cannabis dans le manuel diagnostique de référence DSM-5.
- AEF0217 visant à traiter les déficits cognitifs, et en particulier ceux observés chez les sujets atteints du syndrome de Down.

Les troubles de l'usage du cannabis et les déficits cognitifs associés au syndrome de Down ont été sélectionnés en priorité par Aelis Farma car ils représentent des besoins médicaux non satisfaits majeurs ouvrant ainsi potentiellement accès à de larges marchés.

Aelis Farma développe également plusieurs nouveaux CB_1-SSi, aujourd'hui au stade de recherche préclinique précoce, qui pourraient offrir des solutions thérapeutiques pour d'autres maladies du cerveau impliquant le récepteur CB_1, tels que les troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH), les troubles du spectre autistique, le syndrome de délétion 22q11, et les troubles de stress post-traumatique (TSPT).

5.2.1.1. Soigner un cerveau hyperactif est un défi de la recherche médicale

Au cours du siècle dernier, la médecine a fait des progrès exceptionnels qui ont entraîné une augmentation importante de notre espérance de vie (Roser et al., 2013). Ces progrès sont principalement dus à notre capacité à guérir le corps humain en le protégeant des agressions externes (infections, toxines environnementales, etc.) et internes (cancer, maladies cardiovasculaires, anomalies métaboliques, etc.). Malheureusement, de tels progrès n'ont pas encore été atteints dans notre capacité à guérir le cerveau. Notre progéniture la plus fragile, comme celle atteinte du syndrome de Down (de Graff et al. 2017 ; Roser et al., 2013), vit plus longtemps mais sans que cela ne s'accompagne d'une amélioration de ses capacités cognitives et comportementales permettant aux personnes concernées de devenir indépendantes. De même, de nombreuses personnes âgées ont aujourd'hui une santé physique convenable mais deviennent progressivement de plus

en plus dépendantes à cause d'un cerveau défaillant (Hou et al., 2019). Une population de plus en plus importante se retrouve ainsi aujourd'hui en situation de dépendance en raison d'un cerveau défectueux pourtant hébergé dans un corps sain. Cela accroit le besoin médical, la demande des patients et la tension sociale, rendant la nécessité d'améliorer notre capacité à guérir le cerveau encore plus urgente.

Lorsque l'on exclut les maladies infectieuses, les pathologies du cerveau, sont dues à l'un des deux processus opposés suivants :

- **Hypoactivité pathologique**. Dans ce cas, un ou plusieurs systèmes cérébraux fonctionnent en dessous de leurs niveaux physiologiques dits « normaux ». L'objectif thérapeutique est d'augmenter l'activité de ces systèmes défaillants et de restaurer leur fonctionnement normal. A cette fin, plusieurs outils pharmacologiques efficaces sont actuellement disponibles. Ces médicaments ont plusieurs mécanismes d'action différents. Il peut s'agir de copies de la molécule dont le corps manque (agonistes) ou de molécules qui peuvent en augmenter l'effet sur le récepteur cible (modulateurs allostériques positifs), soit dans d'autres cas, des molécules capables d'augmenter la disponibilité des molécules endogènes en bloquant leur dégradation (inhibiteurs d'enzymes de dégradation et inhibiteurs de recapture). Les antidépresseurs, les anxiolytiques, les antiparkinsoniens et la plupart des antiépileptiques appartiennent à l'une de ces classes pharmacologiques.
- **Hyperactivité pathologique**. Dans ce cas, un ou plusieurs systèmes neuronaux du cerveau fonctionnent au-dessus de leurs niveaux physiologiques dits « normaux ». Le but thérapeutique est alors de réduire l'activité cérébrale afin de la ramener à son niveau physiologique normal. Les outils pharmacologiques disponibles se limitent aujourd'hui à une seule classe pharmacologique, les antagonistes. Les antagonistes sont capables de bloquer un système cérébral hyperactif. Cependant, ils ne rétablissent pas un fonctionnement normal mais ont tendance à arrêter complètement l'activité de leur cible en l'amenant en dessous de son niveau normal d'activité. Par conséquent, les antagonistes induisent des effets secondaires assez importants qui rendent leur utilisation en clinique difficile, voire souvent impossible. Pour cette raison, de nombreuses affections restent aujourd'hui sans traitement. Les antagonistes ne sont ainsi aujourd'hui utilisés que pour traiter un nombre limité d'états pathologiques très sévères, comme la prescription de neuroleptiques en cas de psychose schizophrénique qui, malgré des effets secondaires variés et graves, présente toujours un rapport bénéfice/risque positif à cause de la gravité de la schizophrénie.

Une des raisons pour lesquelles on parvient à augmenter efficacement l'activité du cerveau sans pour autant réussir à la diminuer est que, dans le premier cas, les outils pharmacologiques disponibles miment des mécanismes naturels que le cerveau utilise pour moduler son activité. A contrario, les antagonistes, seuls médicaments actuellement disponibles pour réduire l'activité cérébrale, ont un mécanisme d'action artificiel qui, par conséquent, ne parvient pas à préserver le fonctionnement cérébral normal.

5.2.1.2. Les CB_1-SSi d'Aelis Farma ouvrent la voie à des thérapies d'une hyperactivité du récepteur CB_1.

Les inhibiteurs spécifiques de la signalisation du récepteur CB_1 (CB_1-SSi) développés par Aelis Farma sont une nouvelle classe pharmacologique qui, à la différence des antagonistes, ne paraissent pas induire une hypoactivité pathologique du cerveau mais semblent pouvoir traiter une hyperactivité pathologique en restaurant un état physiologique (Figure 2). Grâce à ce mécanisme d'action unique, les CB_1-SSi sont non seulement efficaces, mais également bien tolérés, offrant ce

qui semble être une approche viable pour traiter les maladies dues à une hyperactivité du récepteur CB_1.

Les CB_1-SSi sont une nouvelle classe de médicaments dans tous les sens du terme. En effet, leurs mécanismes d'action, leurs effets physiologiques et leurs structures chimiques ne sont communs avec aucun autre composé thérapeutique connu, et aucun médicament utilisant le même mécanisme d'action n'a été testé chez l'homme auparavant.

L'avancée révolutionnaire apportée par les CB_1-SSi a été rendue possible par la découverte par le groupe de recherche du Dr Piazza à l'INSERM, d'un nouveau mécanisme de régulation utilisé par le cerveau pour lutter contre l'hyperactivité de l'un de ses récepteurs les plus fortement exprimés : le récepteur CB_1 du système endocannabinoïde (Vallée *et al*., 2014).

Ce nouveau mécanisme de régulation est médié par une hormone, la prégnénolone (Vallée et al., 2014). Lorsque le récepteur CB_1 est suractivé, les concentrations de prégnénolone dans le cerveau augmentent de 3000 %. La prégnénolone se lie alors directement au CB_1 au niveau d'un site de liaison spécifique, et modifie la capacité du récepteur à répondre à ses activateurs naturels (2AG, Anandamide) ou exogènes (THC). En agissant directement sur le récepteur, la prégnénolone est capable de bloquer sélectivement seulement une partie des effets de l'activation du CB_1 sans perturber le reste de son fonctionnement. Puisqu'il s'agit d'un mécanisme naturel sélectionné par l'évolution pour contrer un état hyperactif, la prégnénolone semble capable d'inhiber uniquement l'activité du récepteur impliquée dans l'état pathologique, laissant intacte son activité physiologique.

Les CB_1-SSi, comme la prégnénolone (Vallée et al., 2014), semblent se lier au récepteur CB_1 sur un site de liaison distinct de celui utilisé par les activateurs du CB_1 (THC, 2AG et AEA) et n'interfèrent pas avec la capacité de ces derniers à se lier au récepteur CB_1. En revanche, les CB_1-SSi et la prégnénolone limitent les réponses que le récepteur CB_1 est capable de fournir une fois activé (Figure 2). Les CB_1-SSi semblent capables d'inhiber sélectivement un des effets cellulaires induit par l'activation du CB_1 : l'activation de la voie MAP-Kinase mesurée par l'expression de P-ERK. En revanche, l'action des CB_1-SSi préserve l'activité d'un autre effet cellulaire important de l'activation du CB_1 : la modification de l'activité de l'Adénylate Cyclase mesurée par les taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Du fait de ce mécanisme d'action sélectif, les CB_1-SSi n'ont aucun effet apparent sur le comportement normal mais bloquent seulement la conséquence d'une hyperactivité du CB_1, telle qu'observée lors de certains troubles cognitifs ou d'intoxications au cannabis.

FIGURE 2. DIFFERENCE DE MECANISME D'ACTION ENTRE LES CB_1-SSI DEVELOPPES PAR AELIS FARMA ET LA PRECEDENTE GENERATION D'ANTAGONISTES DU CB_1 (ANTAGONISTES DISPONIBLES)

Le mécanisme d'action des CB_1-SSi et de la prégnénolone est très différent de celui des antagonistes CB_1 de la génération précédente, qui empêchent la liaison des agonistes aux récepteurs, entraînant un blocage total de l'activité et l'apparition d'effets indésirables (Figure 2).

Malgré son mode d'action très prometteur, la prégnénolone ne peut pas être utilisée comme médicament en raison de sa demi-vie très courte, d'une biodisponibilité orale très faible et parce qu'elle est rapidement métabolisée en d'autres stéroïdes actifs, tels que la progestérone et la testostérone (Vallée et al., 2016). De plus, la prégnénolone, aux doses pharmacologiques actives, modifie l'activité de plusieurs récepteurs stéroïdiens, tels que les récepteurs de la progestérone, ceux des androgènes et des glucocorticoïdes (données de la Société). En conclusion, la prégnénolone n'est pas seulement un composé pharmaceutique difficilement utilisable (faible absorption, métabolisme élevé et demi-vie courte) mais, en raison de son interaction avec les hormones stéroïdes, elle a le potentiel d'induire des effets secondaires significatifs.

Pour cette raison, le Dr Pier Vincenzo Piazza et ses collaborateurs ont développé les CB_1-SSi en utilisant une approche de conception biomimétique. Ces nouvelles molécules (New Molecular Entities ou NME) sont des dérivés synthétiques de la prégnénolone conçus pour reproduire les effets de cette hormone sur le CB_1 tout en étant bien absorbés et stables et en évitant leur métabolisation en d'autres stéroïdes (Figure 3).

Aelis Farma, à partir d'un portefeuille initial de CB_1-SSi, a sélectionné deux candidats-médicaments, actuellement au stade clinique : AEF0117 pour les troubles liés au cannabis et AEF0217 pour les troubles cognitifs.

Les données obtenues avec AEF0117, dont l'essai clinique de phase 2a s'est achevé en 2020, suggèrent que les CB_1-SSi tiennent leurs promesses. AEF0117 démontre un pouvoir inhibiteur important sur les effets du cannabis et sur l'auto-administration de cannabis chez l'animal et chez des sujets présentant une toxicomanie au cannabis. En revanche, même aux doses les plus élevées testées, AEF0117 n'a aucun effet sur le comportement normal et apparaît comme étant bien toléré de façon générale.

FIGURE 3. DEVELOPPEMENT DES CB_1-SSI A PARTIR DE LA PREGNENOLONE

Il a été récemment proposé (Slosky et al., 2021) d'appeler les agents pharmacologiques capables de modifier sélectivement l'activité d'une partie de la réponse cellulaire d'un récepteur, des modulateurs allostériques biaisés (Biased Allosteric Modulators, BAM). Pour mémoire, ce mécanisme d'action est très différent de celui des modulateurs allostériques standards (May et al., 2007) qui modulent toute l'activité du récepteur, de manière positive (Positive Allosteric Modulators, PAM) ou négative (Negative Allosteric Modulators, NAM). L'équipe d'Aelis Farma a identifié cette piste très novatrice en pharmacologie il y a plus de 10 ans, et est aujourd'hui le leader dans ce domaine, étant la seule Société à disposer de deux molécules de ce type en phase de développement clinique. La Société préfère continuer à utiliser la dénomination d'inhibiteurs spécifiques de signalisation (SSi) qui précédait, et qui est plus explicite que celle de BAM.

5.2.1.3. Le récepteur CB_1 permet aux CB_1-SSi de cibler plusieurs pathologies

Le récepteur CB_1, cible des CB_1-SSi, est le principal récepteur du système endocannabinoïde, un système de neurotransmission très important du cerveau comprenant également deux neurotransmetteurs principaux, les cannabinoïdes endogènes nommés 2AG et Anandamide (AEA). Le CB_1 appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G et est un des récepteurs le plus exprimé dans le cerveau car il est présent dans plusieurs régions cérébrales et dans différents types cellulaires incluant les neurones GABAergiques et glutamatergiques ainsi que les cellules gliales (Mackie et al., 2005 ; Thomas et al., 2017 ; Busquets-Garcia et al., 2018a). Le CB_1 est également présent dans la plupart des tissus périphériques, comme le foie, le tissu adipeux, le muscle, la peau et le système immunitaire (Izzo and Sharkey, 2009 ; Zou and Kumar, 2018). Au niveau subcellulaire, les récepteurs CB_1 sont présents sur la membrane plasmatique et dans des structures intracellulaires comme les endosomes, lysosomes, ou sur la membrane externe mitochondriale ($mtCB_1$) où ils interagissent avec plusieurs voies de signalisation (Prini et al., 2020 ; Puighermanal et al., 2012).

Outre les neurotransmetteurs endogènes 2AG et AEA, le CB_1 est également activé par le THC (delta-9-tetrahydrocannabinol), principe actif du cannabis responsable de ses effets intoxicants (Zehra et al., 2018 ; Connor et al., 2021).

L'ubiquité des récepteurs CB_1 et son association avec plusieurs voies de signalisation intracellulaire permettent au CB_1 de modifier la biologie de l'individu à des niveaux multiples et apparemment disparates. Dans une théorie générale de la fonction du récepteur CB_1 (Piazza et al., 2017), l'hypothèse a été émise que le CB_1 a pour fonction de coordonner les activités du cerveau et du corps autour d'un but principal : trouver et accumuler de nouvelles sources d'énergie au-delà du besoin physiologique immédiat. Cette fonction a été cruciale au cours des millions d'années de notre évolution où l'homme était chasseur et cueilleur, et ne pouvait contrôler la variation souvent soudaine des sources d'énergie.

Augmenter notre capacité à accumuler des sources d'énergie, en allant au-delà des besoins physiologiques immédiats, est un processus relativement complexe qui nécessite la coordination de plusieurs fonctions cérébrales et organes du corps par le CB_1. Pour atteindre ce but dans le cerveau, le récepteur CB_1 augmente l'impact des stimuli gratifiants, tels que la nourriture, ce qui a pour effet d'accroître la motivation à les rechercher et à les consommer. Parallèlement, le CB_1 diminue la satiété et son activation a des propriétés antiémétiques (diminution des nausées), ce qui permet d'augmenter la quantité de nourriture que l'individu peut ingérer. Enfin, le CB_1 diminue la peur et augmente la capacité d'oublier des évènements négatifs, afin de faciliter la recherche de nouvelles sources d'énergie dans des environnements potentiellement dangereux.

L'action des CB_1 dans d'autres organes du corps complète les effets sur le cerveau facilitant le stockage des sources d'énergie ingérées tous en essayant de nous protéger de potentiels effets irritants qui résultent de l'ingestion de sources alimentaires inconnues (Piazza et al., 2017).

FIGURE 4. FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES ET IMPLICATION PATHOLOGIQUE DU RECEPTEUR CB_1

Cette vision du rôle physiologique global du CB_1 (Piazza et al., 2017) permet de mieux comprendre pourquoi ce récepteur parait être impliqué dans un grand nombre d'états pathologiques (Figure 4) et aussi pourquoi le cannabis, qui agit principalement par une activation excessive du CB_1, est une substance psychoactive si recherchée.

Concernant les maladies du Système Nerveux Central (SNC), il a été proposé que le CB_1 participe à divers états pathologiques qui comprennent les déficits cognitifs, le Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT, également appelé Post Traumatic Stress Disorder, PTSD), les troubles du spectre autistique, les psychoses, les troubles de déficits de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et l'addiction (Fernández-Ruiz et al., 2020 ; Lu et al., 2008 ; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017). Ainsi, ces pathologies impliquent des modifications de notre capacité à éprouver du plaisir, à percevoir notre environnement, à l'explorer et à se remémorer les expériences qu'il peut procurer, toutes des fonctions régulées de façon cruciale par le récepteur CB_1.

Enfin, on peut également mieux comprendre pourquoi le CB_1 est aussi impliqué dans certains états pathologiques des organes périphériques, tels que l'obésité, le diabète, l'athérosclérose, la dystrophie musculaire et la fibrose (Ho et Kelly, 2017 ; Iannotti et al., 2018 ; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2017). Ainsi, les variations dans le stockage des lipides, l'utilisation du glucose, la réponse immunitaire et l'inflammation, toutes des fonctions régulées de manière cruciale par le CB_1, sont au cœur de toutes ces maladies.

5.2.1.4. Les effets néfastes de l'usage du cannabis et les déficits cognitifs du syndrome de Down sont les premières cibles thérapeutiques des CB_1-SSi

Aelis Farma développe deux candidats-médicaments qui sont au stade clinique :

- **AEF0117**, qui a été optimisé pour le traitement des troubles de l'usage du cannabis (Cannabis use disorders, CUD), la définition de l'addiction au cannabis dans le principal manuel diagnostique des maladie psychiatriques (DSM-5). Un essai clinique de phase 2a chez des sujets présentant un CUD a démontré en 2021 l'efficacité de AEF0117 et il est prévu qu'une étude clinique de phase 2b débute au deuxième trimestre 2022.
- **AEF0217**, qui a été optimisé pour le traitement des troubles cognitifs et en particulier ceux du syndrome de Down. AEF0217 est en cours d'essai de phase 1 et le lancement d'un essai de phase 1/2 est prévu au quatrième trimestre 2022 suivis par une phase 2b en 2023.

Les troubles de l'usage du cannabis et les déficits cognitifs du syndrome de Down ont été sélectionnés par Aelis Farma pour les raisons suivantes :

- **Troubles de l'usage de cannabis (CUD)**. Les effets intoxicants du cannabis sont médiés par l'hyperactivation du récepteur CB_1 stimulé par le THC (delta-9-tetrahydrocanabinol), le principe actif du cannabis, qui est un agoniste CB_1. Plusieurs éléments indiquent aujourd'hui (voir Section 5.2.3.1.2.2) que l'utilisation régulière du cannabis peut avoir des effets indésirables graves (voir Section 5.2.3.1.1). Ces conséquences néfastes incluent :
  - Des déficits cognitifs associés à des modifications de la structure cérébrale et à une perte pouvant aller jusqu'à 8 points de QI.
  - Divers effets toxiques qui nécessitent une admission et un traitement dans les services d'urgence, parmi lesquels la psychose induite par le cannabis est le plus grave.

- Des effets négatifs sur la santé mentale et l'insertion sociale avec un risque plus élevé, pouvant aller jusqu'à cinq fois, de développer des pathologies psychiatriques, d'arrêter les études ou de se retrouver au chômage.

En raison de la légalisation et de la décriminalisation, la consommation régulière de cannabis prend des proportions épidémiques. On estime qu'il y a aujourd'hui aux États-Unis, dans l'Union Européenne, au Canada et en Australie environ 18 millions de consommateurs quasi quotidiens de cannabis (voir Section 5.3.1.3.2) et 7,2 millions de personnes diagnostiquées avec une trouble de l'usage de cannabis (voir Section 5.3.1.3.2). Aux États-Unis, en 2014, il y a eu 1,1 million de visites (le double qu'en 2011) aux urgences à cause du cannabis (Shen et al., 2019) et les données de certains États américains qui ont légalisé le cannabis, comme le Nevada, indiquent une augmentation de 700 % entre 2009 et 2017 (Kim et al., 2019). Il est frappant de constater que les admissions aux urgences à cause du cannabis sont désormais plus fréquentes que celles dues à l'héroïne (EMCDDA, 2020).

- **Déficits cognitifs du syndrome de Down**. Des données récentes suggèrent qu'une hyperactivation du CB_1 par les cannabinoïdes endogènes participe à l'apparition de déficits cognitifs dans le syndrome de Down (Navarro-Romero et al., 2019). Le syndrome de Down, également appelé trisomie 21, est une condition génétique due à une copie surnuméraire du chromosome 21. Si la plupart des dysfonctionnements physiques associés au syndrome de Down sont aujourd'hui efficacement soignés, que les déficits cognitifs observés chez ces sujets n'ont pas de traitement pharmacologique. Ce dysfonctionnement cognitif est caractérisé par un retard psychomoteur et un déficit général et prononcé de l'apprentissage et de la mémoire avec un QI < 70 (Dierssen, 2012). Ce déficit cognitif rend la personne trisomique dépendante de son environnement, ce qui représente une contrainte importante pour les individus, leur famille et la société. Environ 800 000 personnes vivent aujourd'hui avec le syndrome de Down dans les pays développés (Tableau 3, voir Section 5.3.2.1). La prévalence de cette condition génétique est en augmentation et a été multipliée par quatre entre 1950 et 2010 aux États-Unis (de Graaf et al., 2017). Cette augmentation est principalement due à une augmentation des grossesses tardives (>35 ans d'âge maternel) qui a été multipliée par cinq entre 1970 et 2010 (CDC/NCHS, National Vital Statistics System) et à une augmentation de l'espérance de vie qui est passée de 4 ans à 58 ans (valeurs médianes) entre 1950 et 2010 (de Graaf et al., 2017). En raison de tous ces facteurs combinés, les déficits cognitifs dans le syndrome de Down représentent le plus grand besoin médical non satisfait parmi les troubles neurodéveloppementaux avec une forte demande des familles pour un traitement capable d'augmenter l'indépendance de leur enfant trisomique.

5.2.2. Opérations et plateforme de R&D d'Aelis Farma

Résumé

Aelis Farma a développé et exploite une plateforme de Recherche et Développement (R&D), qui permet à la Société de découvrir des candidats-médicaments qui agissent comme des modulateurs spécifiques de la signalisation d'un récepteur cible.

La plateforme de R&D d'Aelis Farma est composée de trois constituants majeurs :

- **Une bibliothèque de nouvelles molécules originales** dérivées de la prégnénolone qui modifient l'activité du récepteur CB_1 d'une manière spécifique et sélective de certaines voies de signalisation de ce récepteur. Cette bibliothèque a déjà généré deux candidats-médicaments qui sont maintenant au stade clinique : AEF0117 pour les troubles liés au cannabis et AEF0217 pour les déficits cognitifs. Elle contient également plusieurs nouveaux composés qu'Aelis Farma développe pour traiter d'autres maladies du cerveau qui impliquent le récepteur CB_1.
- **Une plateforme de recherche performante** composée : i. D'un laboratoire de criblage utilisant des techniques à haut contenu, qui donne à Aelis Farma les capacités d'identifier les molécules qui agissent comme des inhibiteurs spécifiques de signalisation ; ii. D'une procédure originale de screening multifactorielle, qui évalue en amont la toxicité, la biodisponibilité et la formulation afin de réduire le taux d'attrition du pipeline de développement de médicaments ; iii. De modèles comportementaux innovants qui visent à améliorer la prédiction de l'efficacité thérapeutique chez l'homme.
- **Des partenariats structurants avec des partenaires prestigieux** nationaux et internationaux qui offrent à Aelis Farma le meilleur environnement pour mettre en œuvre les programmes de l'entreprise.

5.2.2.1. Bibliothèque de nouvelles entités chimiques d'Aelis Farma

La bibliothèque de composés utilisée et développée par Aelis Farma est constituée de nouvelles entité chimiques (New Molecular Entities, NME) appartenant à la classe chimique générale des petites molécules et à la nouvelle classe pharmacologique des inhibiteurs spécifiques de signalisation du récepteur CB_1 (CB_1-SSi). Les CB_1-SSi ont été conçus pour bloquer la métabolisation de la prégnénolone en d'autres stéroïdes, tout en préservant l'inhibition spécifique de la signalisation du CB_1 induite par cette hormone. Ainsi, la métabolisation de la prégnénolone dans d'autres stéroïdes actifs, tels que la progestérone, les œstrogènes, la testostérone et les glucocorticoïdes, est l'une des principales caractéristiques qui rendent cette hormone non utilisable comme médicament.

Les CB_1-SSi sont des NME dont le cycle stéroïde a été modifié afin de bloquer la transformation de la prégnénolone en d'autres stéroïdes. Ces composés ont ensuite été criblés par l'équipe d'Aelis Farma afin d'identifier ceux qui présentent les meilleures caractéristiques pharmaceutiques et pharmacologiques. Le résultat de ce processus de criblage a permis la sélection des deux candidats-médicaments développés à ce jour par la Société : AEF0117 pour les troubles liés au cannabis et AEF0217 pour les troubles cognitifs. Ces deux composés sont actuellement au stade clinique.

A partir des connaissances acquises sur les caractéristiques chimiques et fonctionnelles de la première série de CB_1-SSi, Aelis Farma a pu enrichir sa bibliothèque avec une série de nouveaux

CB_1-SSi. Ces nouvelles molécules sont actuellement au stade de recherche en amont (*Discovery*) et sont sélectionnées pour cibler d'autres maladies du cerveau dépendantes du CB_1.

Aelis Farma détient une licence mondiale et exclusive de l'INSERM et de l'Université de Bordeaux pour AEF0117 et AEF0217 (voir Section 5.6) et possède l'entière propriété des nouveaux CB_1-SSi.

Les principales caractéristiques des molécules de la bibliothèque d'Aelis Farma sont résumées ci-dessous :

- Première génération de CB_1-SSi

Ces molécules sont des dérivés synthétiques de la prégnénolone qui ne sont pas significativement métabolisés dans d'autres hormones stéroïdiennes. Ces composés sont tous des inhibiteurs spécifiques de signalisation de l'activité CB_1 (voir Section 5.2.1.2 et Figure 2).

Les candidats-médicaments développés aujourd'hui par Aelis Farma (AEF0117 et AEF0217) appartiennent à cette première génération de CB_1-SSi et possèdent des caractéristiques favorables en termes d'absorption, de tolérance et d'efficacité. Ils sont également plus sélectifs que la prégnénolone. A des doses pharmacologiques, cette hormone semble capable de modifier directement l'activité de plusieurs récepteurs stéroïdiens (récepteurs de la progestérone, de la testostérone et des glucocorticoïdes) ainsi que les récepteurs périphériques des benzodiazépines. AEF0117 et AEF0217 n'ont aucun de ces effets et ne sont donc pas considérés fonctionnellement comme des stéroïdes, ce qui présente l'avantage significatif de permettre leur production dans des installations non spécifiquement dédiées pour les stéroïdes.

- Nouveaux CB_1-SSi

Les nouveaux CB_1-SSi sont une nouvelle génération de composés développés à partir de la première génération de CB_1-SSi (Figure 5). Ces nouveaux composés sont également des modulateurs spécifiques de la signalisation du CB_1. Ils présentent une diversité chimique et des propriétés pharmacologiques améliorées qui permettent de cibler différentes dimensions de l'activité moléculaire du CB_1. Aelis Farma estime que ces caractéristiques devraient permettre de sélectionner des candidats-médicaments fonctionnellement et structurellement différenciés pour des maladies spécifiques dépendantes du CB_1, telles que par exemple, les troubles du spectre autistique, le TDAH, le TSPT et le syndrome de délétion 22q11, une maladie génétique orpheline associée à l'hyperactivité et à la psychose.

FIGURE 5. LES NOUVEAUX CB_1-SSI

5.2.2.2. Plateforme de recherche d'Aelis Farma

La plateforme de recherche à haut rendement d'Aelis Farma est constituée de trois composantes principales :

- Un laboratoire de criblage à haut contenu
- Un processus de screening multifactoriel
- Des modèles comportementaux innovants

Cette plateforme a permis à la Société d'acquérir le savoir-faire nécessaire pour identifier de nouvelles molécules qui agissent comme des inhibiteurs spécifiques de la signalisation et d'augmenter significativement l'efficacité et la prédictivité de son pipeline de R&D.

5.2.2.2.1. Laboratoire de criblage à haut contenu d'Aelis Farma

La plateforme de criblage d'Aelis Farma s'appuie sur les technologies de criblage à haut contenu (High Content Screening, HCS). Ces technologies diffèrent profondément des approches plus connues et plus anciennes du criblage à haut débit (High Throughput Screening, HTS) utilisées classiquement par l'industrie pharmaceutique. Le HTS permet de déterminer très rapidement (des dizaines de milliers de points de données par jour) si un composé interagit physiquement avec un récepteur cible, mais ne fournit pas d'informations sur ses effets. Les techniques HCS sont plus lentes (des milliers de points de données par jour) mais permettent d'étudier précisément l'effet moléculaire d'une bibliothèque de composés sur une cible donnée.

Les approches HCS sont nécessaires pour découvrir et caractériser des composés comme les CB_1-SSi, qui se différencient des molécules pharmacologiques traditionnelles non pas par leur capacité à se lier à une cible mais par les effets moléculaires spécifiques qu'ils ont sur celle-ci.

L'équipe d'Aelis Farma a une expérience importante des techniques HCS et a développé un savoir-faire unique pour évaluer l'activité de ERK, l'un des principaux composants de la voie MAP-Kinase, de manière reproductible et standardisée. La voie MAP-Kinase est l'une des voies cellulaires les plus impliquées dans la médiation des effets à long terme des drogues d'abus, du stress et dans la régulation des processus de mémoire (Adams et Sweatt, 2002 ; Al-Hasani et Bruchas, 2011 ; Sun et al., 2016).

5.2.2.2.2. Méthode de screening multifactorielle d'Aelis Farma

L'un des problèmes majeurs du pipeline de développement de médicaments dans l'industrie pharmaceutique est son très faible taux de réussite. Selon les études et la méthode utilisée pour le calculer, le taux de réussite global varie de 0,1 à 4 % (Paul et al., 2010 ; Hingorani et al., 2019 ; Seyhan, 2019). Trois facteurs majeurs (Kola et al., 2004) expliquent, pour environ un tiers chacun, le taux élevé d'échecs observé lors du développement des médicaments :

1. Le manque d'efficacité lors des essais cliniques,
2. Les problèmes de pharmacocinétique, de synthèse et de formulation des composés, c'est-à-dire biodisponibilité et absorption médiocres, synthèse et formulation peu pratiques et coûts de production trop élevés,
3. La toxicité chez les animaux et les problèmes de tolérance chez l'homme.

Sur la base de cette analyse, l'équipe d'Aelis Farma a modifié l'approche standard de la première phase de sélection des médicaments. L'approche d'Aelis Farma a ainsi été conçue de manière à augmenter le taux de réussite d'une nouvelle molécule à franchir le cap du développement

préclinique préalable à l'administration à l'homme, une phase de développement au cours de laquelle de nombreux candidats-médicaments échouent.

Selon l'approche classique, la phase de sélection précoce d'une librairie de molécules se concentre principalement sur la caractérisation, d'abord in vitro, puis in vivo de l'efficacité des composés (Figure 6). La biodisponibilité, la formulation et la toxicité ne sont généralement étudiées que plus tard, au cours du développement préclinique et clinique. Par conséquent, de nombreux candidats-médicaments échouent au cours du développement préclinique et des premières phases cliniques en raison de problèmes de tolérance, de biodisponibilité et de formulation qui n'ont pas été caractérisés auparavant.

FIGURE 6. LE CRIBLAGE PRECOCE DE TOXICITE ET CMC UTILISE PAR AELIS FARMA

La méthode d'Aelis Farma pour la sélection de candidats-médicaments utilise des approches innovantes qui permettent de recueillir des informations sur les principales causes d'attrition, la toxicité, la biodisponibilité et la formulation très tôt au cours du développement (Figure 6). Cela permet à la Société de ne débuter les études de développement préclinique nécessaires pour obtenir l'autorisation d'administrer le composé à l'homme que pour les candidats-médicaments qui présentent les caractéristiques suivantes :

1. Ne montrer aucun signe de toxicité dans une batterie de test in vitro,
2. Disposer d'un prototype déjà validé pour une formulation commercialement viable et des coûts de production acceptables,
3. Présenter une bonne biodisponibilité et un bon accès au cerveau lorsqu'ils sont administrés à l'aide du prototype de formulation commercialisable.

Ce processus multifactoriel de sélection de candidats-médicaments semble augmenter significativement le taux de succès des composés capables d'effectuer la transition de l'animal à l'homme. En effet les deux candidats-médicaments sélectionnés à ce jour par Aelis Farma, AEF0117 et AEF0217, ont franchi avec succès cette étape et sont entrés en développement clinique. À titre de référence, le taux de réussite d'une plateforme standard pour passer de la phase préclinique à la phase clinique est estimé à environ 4 % (Paul et al., 2010 ; Hingorani et al., 2019).

5.2.2.2.3. Les modèles comportementaux innovants d'Aelis Farma

La dernière étape de la procédure de sélection précoce mise en œuvre dans la plateforme d'Aelis Farma est l'évaluation du candidat-médicament à l'aide de modèles comportementaux spécifiquement adaptés à la maladie cible. Ces modèles utilisent une approche dite de « *Face Validity* » qui consiste à reproduire chez l'animal les principaux symptômes d'une maladie observée chez l'homme. Ces approches sont rarement utilisées dans le pipeline de découverte de candidats-médicaments ciblant les troubles du comportement parce qu'elles sont souvent complexes, longues et, pour de nombreuses pathologies, ne sont tout simplement pas disponibles. Dans ce contexte, Aelis Farma s'est appuyée sur l'expertise du Dr Piazza qui a déjà développé plusieurs modèles de ce type dont certains ont été publiés dans la prestigieuse revue *Science* (Cabib et al., 2000 ; Deroche-Gamonet et al., 2004 ; Kaouane et al., 2014 ; Piazza et al., 1989).

Ci-dessous sont décrits les 2 modèles translationnels prédictifs utilisés par Aelis Farma pour le développement de AEF0117 et de AEF0217.

- Pour AEF0117 : modèle d'auto-administration de THC chez le primate

L'auto-administration de drogues est considérée comme le meilleur modèle expérimental pour étudier la toxicomanie chez les animaux. Dans ce test, les animaux apprennent à produire un travail afin d'obtenir une drogue d'abus. Les rongeurs sont les espèces les plus utilisées pour étudier l'auto-administration de drogues, et ils apprennent facilement à s'auto-administrer la plupart des drogues et à produire une grande quantité de travail pour les obtenir, comme par exemple des milliers de pressions sur un levier pour obtenir une seule injection de drogue. Cependant, les rongeurs apprennent à s'auto-administrer certains agonistes CB_1 mais pas le THC. Étant donné que chaque agent pharmacologique peut avoir des effets différents, le seul véritable modèle d'addiction au cannabis valable est celui dans lequel l'auto-administration de THC peut être étudiée.

Les seules espèces qui apprennent à s'auto-administrer du THC sont les primates. L'auto-administration de drogues chez les primates est beaucoup plus complexe et longue que chez les rongeurs, et très peu de laboratoires ont cette expertise. C'est pourquoi l'étude des effets de AEF0117 sur l'auto-administration de THC chez les singes a été réalisée par la division de neurosciences comportementales (dirigée par le Dr Yavin Shaham) de « l'intramural program » du NIDA-NIH. Le laboratoire du Dr Shaham est l'une des rares installations au monde à avoir une expérience de ce modèle spécifique. Ce n'est qu'après avoir obtenu des résultats positifs dans ces études qu'Aelis Farma a décidé d'initier les études précliniques nécessaires à l'obtention de l'autorisation de première administration à l'homme auprès de la FDA.

- Pour AEF0217 : Le « Bordeaux Maze »

La cognition est une fonction complexe qui englobe plusieurs compétences indépendantes, comme par exemple la mémoire à court terme, la mémoire à long terme, la mémoire de travail, la navigation spatiale, la flexibilité de la mémoire, qui sont à leur tour médiées par différentes structures cérébrales. Chez les animaux, les deux fonctions cognitives les plus étudiées sont la mémoire à long terme et l'orientation spatiale, pour lesquelles il existe des tests standardisés. Malheureusement, la mémoire à long terme et l'orientation spatiale ne sont que très rarement affectées dans les déficits cognitifs chez l'homme, dont les déficits principaux sont le plus souvent la mémoire de travail et la flexibilité de la mémoire. Ces deux fonctions cognitives sont typiquement étudiées chez l'homme en utilisant des tâches verbales impossibles à reproduire chez l'animal. Pour contourner ce problème, Aelis Farma, en collaboration avec l'Institut Magendie de l'INSERM, a développé un nouveau test comportemental, appelé le « Bordeaux Maze ». Ce test permet d'étudier la mémoire de travail et la flexibilité de la mémoire en utilisant des tâches non verbales qui peuvent être

réalisées avec des procédures pratiquement identiques chez les rongeurs et chez l'homme, en utilisant respectivement un labyrinthe réel et un labyrinthe virtuel. Le « Bordeaux Maze » (Figure 7) a été validé dans plusieurs études précliniques et cliniques (données provenant de la Société) montrant la capacité de ce test à mesurer des déficits semblables de mémoire de travail chez des souris trisomiques et chez des sujets humains atteints du syndrome de Down. Ce n'est qu'après avoir démontré que AEF0217 peut inverser les déficits cognitifs chez les souris trisomiques, tels que mesurés par le « Bordeaux Maze », qu'Aelis Farma a pris la décision de sélectionner ce composé pour poursuivre le développement préclinique nécessaire à obtenir l'autorisation de l'administrer à l'homme.

FIGURE 7. LE LABYRINTHE DE BORDEAUX POUR LA MEMOIRE DE TRAVAIL DANS LE SYNDROME DE DOWN

5.2.2.3. Partenariats structurants avec des instituts de recherche de haut niveau

S'appuyant sur le grand intérêt de la communauté scientifique pour la nouvelle classe de médicaments développée par Aelis Farma et sur la renommée académique du Dr Piazza, Aelis Farma a pu développer des partenariats fructueux avec des instituts de recherche nationaux et internationaux de pointe et être attributaire d'importants financements non dilutifs (pour un total de 20,3 millions d'euros à ce jour) de la part des agences de financement les plus prestigieuses, telles que le NIH (National Institute of Health) aux États-Unis et la Commission européenne via le programme Horizon 2020. La Société estime que ce réseau d'excellence est un atout important pour Aelis Farma.

5.2.2.3.1. Principaux instituts de recherche constituant le réseau d'Aelis Farma

- **Division des troubles liés à l'utilisation de substances de l'université de Columbia au New York State Psychiatric Institute (NYSPI) ; New York, États-Unis)**. Ce département de l'université de Columbia est l'un des principaux programmes de psychiatrie aux États-Unis visant le traitement de la toxicomanie et figure régulièrement parmi les cinq premiers programmes universitaires de lutte contre la toxicomanie et l'alcoolisme, selon le classement du *U.S. World and News Report*. Ce département se consacre à un large éventail de recherches translationnelles et cliniques, à l'avant-garde de la lutte contre les problèmes d'addiction. Au sein de ce département, les deux principaux collaborateurs d'Aelis Farma sont le professeur Frances Levin (directeur du département) et le professeur Margaret Haney (directeur du Cannabis Research Laboratory et co-directeur du département). L'essai clinique de phase 2a avec AEF0117 a été mené dans le laboratoire du Pr. Haney, et le Pr. Levin sera l'investigateur principal (PI) coordinateur de l'étude multicentrique de phase 2b avec AEF0117 dont le lancement est prévu pour le deuxième trimestre 2022.

- **Programme de recherche intramural du National Institute on Drug Abuse (NIDA, Baltimore, États-Unis)**. Cet institut est l'un des principaux centres capables de mener des recherches fondamentales, précliniques et cliniques de pointe sur les mécanismes qui sous-tendent les troubles liés à la consommation de drogues, la dépendance et la rechute, dans le but ultime de traduire ces efforts en nouvelles méthodes de prévention et de traitement des troubles liés à la consommation de drogues. Aelis Farma collabore depuis 2013 avec le Dr Yavin Shaham, chef de la branche de recherche sur les neurosciences comportementales et l'un des meilleurs scientifiques dans le domaine de l'addiction. C'est dans le laboratoire du Dr Shaham que les effets de AEF0117 sur l'auto-administration de THC chez les singes ont été étudiés.
- **Le Yale Interdisciplinary Stress Center de la Yale School of Medicine (Yale, États-Unis)**. Le Yale Stress Center mène des recherches interdisciplinaires de pointe axées sur le développement et l'expérimentation de nouveaux traitements visant à inverser les effets destructeurs du stress sur le cerveau, le corps et les comportements. Aelis Farma collabore depuis 2014 avec le Pr. Rajita Sinha, directeur du centre. Avec le Pr Sinha, la Société a développé un modèle qui permet d'étudier la rechute dans l'addiction au cannabis chez l'homme en utilisant des essais cliniques de courte durée. Le Yale Stress Center sera également l'un des centres cliniques de la phase 2b pour AEF0117.
- **The Mind Institute (de l'Université de Californie Davis, États-Unis)**. Le Mind Institute de l'Université de Californie Davis est un centre de recherche international collaboratif qui se consacre à la sensibilisation, à la compréhension, à la prévention et au traitement des problèmes associés aux troubles du développement neurologique. La mission du Mind Institute est de trouver et de développer des traitements pour faire face aux défis liés aux handicaps neurodéveloppementaux. Dans le cadre du projet ICOD (Improving Cognitive Deficits in Down Syndrome, Horizon 2020), Aelis Farma travaille avec le Mind Institut et le NIH pour introduire et valider en Europe la version du NIH-toolbox adaptée au syndrome de Down. Cette version du NIH-toolbox, qui a été développée par l'institut, est le meilleur outil disponible pour évaluer la performance cognitive globale dans les déficits intellectuels. Les référents scientifiques de ce projet sont le Pr. Leonard Abbeduto, directeur de l'institut, et le Dr David Hessl (Clinical Professor).
- **Neurocentre Magendie de l'INSERM (Bordeaux, France)**. Le mécanisme de défense, médié par la prégnénolone, utilisé par le cerveau pour contrer une hyperactivité du récepteur CB_1 a été découvert au Neurocentre Magendie, pendant le mandat du Dr Piazza en tant que directeur de l'Institut. La Société a signé en 2014 un contrat de collaboration avec le Neurocentre Magendie qui donne accès à Aelis Farma à des infrastructures et à une expertise scientifique de pointe dans le domaine de la neurobiologie. Le Neurocentre Magendie est également l'un des instituts les plus réputés dans le domaine des récepteurs CB_1 et des endocannabinoïdes. De nombreuses découvertes capitales dans ce domaine de recherche ont été faites par les chercheurs de Magendie, Giovanni Marsicano, Daniela Cota, Jean Michel Revest et Monique Vallée. Ces chercheurs sont depuis plusieurs années liés à Aelis Farma par des contrats de consultance exclusifs et consacrent 25 % de leur temps aux programmes de recherche de la Société.
- **IMIM (Instituto Hospital del Mar d'Investigationes Medices; Barcelone, Espagne)**. L'IMIM est une structure d'excellence dotée d'installations de pointe pour la recherche préclinique et clinique consacrée à la compréhension des maladies du cerveau telles que l'addiction, le stress et les troubles cognitifs. Aelis Farma collabore actuellement avec deux chercheurs prestigieux de cet institut. Le professeur Rafael Maldonado est un expert de premier plan dans les études précliniques sur les cannabinoïdes, la dépendance et les troubles cognitifs. En particulier, l'implication des récepteurs CB_1 dans les troubles

neurodéveloppementaux a été découverte au sein de son laboratoire. De plus, certaines des premières études précliniques d'efficacité de AEF0117 et de AEF0217 ont été réalisées par son groupe de recherche. Le professeur Rafael De La Torre Fornell est un expert en médecine translationnelle et dans les études cliniques de preuve de concept, avec une expertise de premier plan dans le développement de traitements pour le syndrome de Down et les troubles cognitifs liés au vieillissement. Le Prof. de la Torre Fornell est le coordinateur du projet ICOD qui est dédié au développement clinique de AEF0217 dans le syndrome de Down. Le professeur de la Torre Fornell est également l'investigateur principal du programme de phase 1 en cours et des futures phases 1/2 et 2b qui devraient débuter en 2022 et 2023 respectivement.

5.2.2.3.2. Principaux organismes ayant contribué au financement des projets d'Aelis Farma

Différentes organisations publiques en France, dans l'UE et aux États-Unis ont financé les projets d'Aelis Farma pour un total de 20,3 millions d'euros, dont 15,3 millions d'euros de subventions et 4,9 millions d'euros de prêts remboursables et non remboursables.

- **Aux États-Unis : Le NIH-National Institute on Drug Abuse (NIH-NIDA)** a accordé deux subventions pour un total de 7,8 millions d'USD (3,3 millions d'USD en 2016 et 4,5 millions d'USD en 2021) consacrés aux développements cliniques et non-cliniques de AEF0117 dans les troubles liés au cannabis.
- **En Europe** : Dans le cadre du programme Horizon 2020-EU.3.1.3, la Commission Européenne a accordé en janvier 2021 au projet ICOD (Improving COgnition in Down Syndrome) présenté par la Société une subvention de 6 millions d'euros dédiée au développement clinique de AEF0217 dans le syndrome de Down.
- **En France**. Entre 2014 et 2021, la Société a reçu plusieurs subventions et prêts de diverses institutions publiques. **Bpifrance**, une entité financière du gouvernement français, a accordé à Aelis Farma plusieurs subventions et prêts pour la R&D, y compris dans le cadre du prestigieux programme Deeptech pour un total de 3,6 millions d'euros. Les programmes de la **Région Nouvelle-Aquitaine** et du **FEDER** (Fonds Européen de Développement Régional) ont accordé à Aelis Farma un total de 2,3 millions d'euros en subventions et prêts. Aelis Farma a également reçu de plus petites subventions de la MILDECA (Mission Interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives), de l'Université de Bordeaux et de l'INSERM pour un total de 0,6 millions d'euros.

5.2.3. Nouveaux produits développés par Aelis Farma

Résumé

Les produits développés par Aelis Farma sont de nouvelles entités moléculaires (NME) appartenant à la classe chimique générale des petites molécules et à la nouvelle classe pharmacologique nommée inhibiteurs spécifiques de signalisation du récepteur CB_1 du système endocannabinoïde (CB_1-SSi).

Aelis Farma a actuellement deux CB_1-SSi au stade clinique, AEF0117 et AEF0217, et a plusieurs nouveaux CB_1-SSi au stade de recherche précoce (Figure 1).

AEF0117, le candidat-médicament le plus avancé, est développé pour contrer les effets néfastes de la consommation excessive de cannabis, un ensemble de pathologies en augmentation dans les principales économies occidentales. On estime qu'au sein de l'Union Européenne, aux États-Unis, au Canada et en Australie, 7,2 millions d'individus (Tableau 2, voir Section 5.3.1.3.2) ont été diagnostiqués avec des troubles de l'usage du cannabis (Cannabis Use Disorder, CUD), la définition de l'addiction au cannabis du DSM-5. Les études menées par la Société sur des animaux et des humains avec AEF0117 suggèrent que ce composé pourrait diminuer à la fois la motivation à consommer du cannabis et l'impact négatif du cannabis sur le cerveau. De plus, AEF0117 a démontré des caractéristiques pharmacocinétiques, toxicologiques, pharmaceutiques et de tolérabilité favorables confirmant son potentiel pour le traitement du CUD. Le programme de développement actuel de AEF0117, réalisé en collaboration avec Indivior PLC, le leader en médecine de la dépendance, vise à réaliser une étude de phase 2b à compter du deuxième trimestre 2022 chez des patients souffrant de CUD et à conduire des études complémentaires cliniques et non-cliniques afin de préparer l'entrée de AEF0117 dans les études confirmatoires de phase 3.

AEF0217, le deuxième candidat-médicament, est développé pour le traitement des troubles cognitifs, avec comme première cible le déficit cognitif du syndrome de Down, un besoin médical non satisfait important. On estime à 0,8 million le nombre de personnes vivant avec le syndrome de Down (Tableau 3 voir section 5.3.2.1) dans l'Union Européenne, aux États-Unis, au Canada, en Australie et au Japon, avec une prévalence qui augmente en raison des grossesses tardives et de l'espérance de vie plus longue de ces personnes. AEF0217 a été capable de restaurer le déficit de la mémoire de travail des souris trisomiques, une déficit cognitif clé du syndrome de Down, sans induire d'effets secondaires comportementaux ou physiologiques identifiables. Grâce à cette combinaison unique d'efficacité et d'innocuité, particulièrement importante pour la population fragile des trisomiques, AEF0217 pourrait permettre un bond prodigieux dans la qualité de vie et l'intégration sociale des personnes vivant avec le syndrome de Down. AEF0217 est actuellement en phase 1 chez des volontaires sains, sans qu'aucun effet indésirable majeur n'ait été signalé à ce jour, et devrait entrer dans une phase 1/2 chez les sujets trisomiques au quatrième trimestre 2022.

Nouveaux CB_1-SSi, ces composés sont au stade de recherche précoce et sont en cours de développement pour cibler d'autres maladies du système nerveux central impliquant les récepteurs CB_1, comme le TDAH, le troubles de stress post traumatique (TSPT), les troubles du spectre autistique et le syndrome de la délétion 22q11, une maladie orpheline associée à l'hyperactivité et à la psychose.

5.2.3.1. AEF0117 comme traitement des troubles liés au cannabis

5.2.3.1.1. Aperçu des troubles liés au cannabis

Aelis Farma a pour objectif de développer AEF0117 dans le traitement des troubles liés au cannabis (Cannabis Related Disorders, CRD). Les CRD sont reconnus par la communauté scientifique et réglementaire et sont décrits dans une section spécifique de la dernière édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5, 2013).

Les deux principaux troubles inclus dans les CRD sont :

- Les troubles de l'usage du cannabis (Cannabis Use Disorders, CUD), qui est la définition de l'addiction au cannabis dans le DSM-5
- La psychose induite par le cannabis qui est l'une des manifestations les plus graves des diverses toxicités induites par le cannabis décrites dans le DSM-5

AEF0117 a obtenu en 2016 l'autorisation de la FDA pour être administré à l'homme, acquérant ainsi le statut dit de « nouveau médicament en recherche » (Investigational New Drug, IND), pour le traitement du CUD, qui est la cible principale de AEF0117.

5.2.3.1.1.1. Troubles de l'usage du cannabis (CUD)

Les troubles liés à l'usage du cannabis (Cannabis Use Disorders, CUD) sont une forme reconnue d'addiction. Les patients atteints de CUD consomment généralement du cannabis entre 5 et 15 fois par jour et presque tous les jours (Santaella-Tenorio et al., 2019 ; Connor et al., 2021). Ce niveau élevé de consommation est associé à plusieurs effets indésirables décrits dans la Section 5.2.3.1.2. Parmi ceux-ci, les troubles cognitifs et le syndrome amotivationnel sont les causes les plus fréquentes de l'altération du fonctionnement social observée chez les patients CUD. Ainsi, dans la tranche d'âge où les troubles liés au cannabis sont les plus répandus (4,5 % dans la tranche d'âge de 12 à 25 ans) (SAMSHA, 2019), la capacité d'apprendre de nouvelles choses et la motivation à réussir sont essentielles à une insertion sociale réussie. L'importante perturbation sociale causée par une consommation soutenue de cannabis est illustrée par les risques plus élevés de décrochage scolaire et de chômage observés chez les jeunes adultes qui consomment du cannabis presque quotidiennement.

5.2.3.1.1.2. Psychose induite par le Cannabis

La psychose induite par le cannabis (Cannabis induced Psychosis, CiP) représente un problème de santé publique croissant. La CiP ne doit pas être confondue avec la schizophrénie, il s'agit d'une classe nosographique spécifique appartenant à une catégorie différente du DSM-5, avec un ensemble différent de critères diagnostiques (DSM-5, 2013 ; Hasin et al., 2013). De plus, la symptomatologie de la CiP semble différente de celle de la schizophrénie avec une prévalence plus élevée d'hallucinations visuelles et une prévalence plus faible de délire (Grewal et George, 2017). En outre, la psychose induite par le cannabis ne répond pas bien aux neuroleptiques (le traitement standard de la schizophrénie) qui ne sont pas bien tolérés par les consommateurs de cannabis (Grewal et George, 2017). Les psychoses induites par le cannabis nécessitent généralement une hospitalisation d'une durée moyenne de deux semaines. Les symptômes disparaissent ordinairement en quelques semaines/mois si le patient s'abstient de consommer du cannabis. Cependant, on estime que 50 % des patients qui développent une psychose induite par le cannabis développeront dans le temps une schizophrénie (Grewal et George, 2017).

5.2.3.1.2. Conséquences néfastes d'une consommation excessive de cannabis

Plusieurs études et enquêtes épidémiologiques indiquent que la consommation de cannabis peut avoir de graves conséquences néfastes sur la santé. Ces effets négatifs du cannabis peuvent être divisés en :

1. Une intoxication aiguë au cannabis, qui nécessite une admission aux urgences.
2. Des conséquences négatives persistantes qui affectent le comportement et la biologie de l'individu à long terme.

5.2.3.1.2.1. Intoxication aiguë au Cannabis

Les principales raisons d'admission aux urgences en raison de la consommation de cannabis se répartissent en deux grandes catégories :

1. L'apparition de symptômes psychiatriques et neurologiques.
2. L'altération des fonctions cardiovasculaires.

Selon un récent rapport de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA, 2020, voir références) basé sur les données recueillies pendant 4 ans (2014-2017) dans 32 hôpitaux à travers l'Europe, le cannabis a été impliqué dans 4 153 cas sur un total de 23 947 présentations aux urgences dues aux drogues et enregistrées au cours de cette période (17,3 % de tous les cas). Les principales raisons des admissions aux urgences en relation avec le cannabis étaient des symptômes psychiatriques et neurologiques (près de 80 % des symptômes observés) et à un moindre degré (environ 20 %) des symptômes cardiovasculaires tels que des sensations de battements cardiaques irréguliers (palpitations, 20 %) et pression artérielle systolique (hypertension, 5 %). Parmi les symptômes psychiatriques, l'anxiété (39 %), l'agitation/l'agressivité (22 %), la psychose (15 %) et les hallucinations (14 %) étaient les plus fréquentes. Ce rapport décrit également une incidence élevée de nausées et de vomissements (20 %) qui sont les principaux symptômes du syndrome d'hyperémèse cannabique, qui provoque des cycles réguliers sévères de nausées, de vomissements et de déshydratation, nécessitant parfois des soins médicaux d'urgence (Galli et al., 2011). Une prévalence similaire de symptômes psychiatriques, neurologiques et cardiovasculaires a également été reportée dans des études de plus petites échelles menées aux États-Unis et en Suisse (Noble et al., 2018 ; Schmid et al., 2019), bien que les sous-catégories utilisées ne soient pas les mêmes et que, par conséquent, les différentes études ne soient pas directement comparables.

5.2.3.1.2.2. Conséquences négatives à long terme de la consommation régulière de cannabis

La consommation de cannabis, chez les utilisateurs réguliers à long terme, peut induire une série de perturbations comportementales. Plusieurs troubles cognitifs ont été rapportés, notamment des déficits des fonctions exécutives, de la mémoire à court terme, de l'attention, de performance dans les processus mentaux complexes, du jugement, de la motricité et du temps de réaction (Crean et al., 2011 ; Fisk et Montgomery, 2008 ; Montgomery et al., 2012). Lorsque les personnes commencent à consommer du cannabis avant l'âge de 18 ans, une perte permanente allant jusqu'à 8 points de quotient intellectuel (QI) a également été décrite (Grant et al., 2012 ; Meier et al., 2012).

Des études récentes, utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI), ont fourni des corrélats neuroanatomiques aux troubles cognitifs observés chez les consommateurs fréquents de cannabis, montrant une diminution de l'épaisseur des régions préfrontales impliquées dans les fonctions exécutives (Albaugh et al., 2021) et un plus petit volume de l'hippocampe, une région du cerveau impliquée dans l'apprentissage et la mémoire (Rocchetti et al., 2013).

La consommation de cannabis a également été associée à une prévalence plus élevée de maladies et symptômes psychiatriques. Deux revues systématiques d'études menées aux États-Unis, en Australie, en Nouvelle-Zélande et en Europe ont suggéré une association positive entre le niveau de consommation de cannabis et le risque de troubles psychotiques, incluant la schizophrénie (Marconi et al., 2016 ; Moore et al., 2007), avec un risque plus élevé chez les individus qui consommaient du cannabis à une fréquence élevée (risque 2 à 4 fois plus élevé pour les grands

consommateurs par rapport aux non-consommateurs) ou qui consommaient du cannabis à forte teneur en THC (augmentation de 5,4 fois du risque par rapport aux non-utilisateurs, Di Forti et al., 2015). Un diagnostic de CUD au cours des 12 derniers mois a également été associé à un risque accru (entre 1,7 et 5 fois) de divers troubles affectifs, anxieux et de la personnalité (Hasin et al., 2016). Le syndrome amotivationnel lié au cannabis est également fréquent chez les consommateurs de cannabis dont l'usage est quasi quotidien. Ce syndrome est décrit comme une diminution de la motivation et de l'aptitude à accomplir les activités ordinaires requises dans la vie quotidienne, une perte d'énergie et de motivation au travail, et une détérioration de la personnalité (Lac et Luk, 2018, Reilly et al., 1998). Une altération du sommeil a également été décrite chez les consommateurs réguliers de cannabis ainsi que pendant le sevrage du cannabis (Bolla et al., 2008 ; Budney et al., 2008).

5.2.3.1.2.3. Perturbation du fonctionnement social

Il a été suggéré que les étudiants qui consomment régulièrement du cannabis ont de moins bons résultats scolaires que leurs pairs non-fumeurs, un niveau de scolarité réduit et une probabilité plus élevée d'abandonner l'école, ayant ainsi beaucoup moins de chances d'obtenir un diplôme (Fergusson et al., 2015, Macleod et al., 2004). Dans une vaste étude comprenant 6 556 participants d'Australie et de Nouvelle-Zélande (Horwood et al., 2010), la consommation précoce de cannabis représentait 17 % du taux global d'échec en enseignement secondaire. Une forte consommation de cannabis est également liée à un niveau de revenus plus faible, à une plus grande dépendance à l'aide sociale, à l'absence du travail, au chômage, à un comportement criminel et à une moindre satisfaction à l'égard de la vie (Brook et al., 2013 ; Fergusson et al., 2015). Par exemple, une étude longitudinale dans une cohorte de 1265 néozélandais (Fergusson et Boden, 2008) a montré que les individus qui ont déclaré avoir consommé du cannabis à 400 occasions ou plus entre 15 et 21 ans avaient des probabilités plus élevées, au cours de la période comprise entre 21 et 25 ans, de dépendance à l'aide sociale (presque cinq fois plus élevée) et de risques de chômage (plus de trois fois plus élevés) que ceux qui ne consomment pas de cannabis.

5.2.3.1.2.4. Effets négatifs sur les organes périphériques et sur le développement fœtal

L'effet cardiovasculaire négatif du cannabis (tachycardie, pression artérielle systolique élevée et palpitations) a été considéré comme augmentant les risques de crise cardiaque (Noble et al., 2018) et il a été proposé que la consommation de cannabis puisse être impliquée dans des cas d'infarctus du myocarde, d'arythmies cardiaques, de cardiomyopathies, d'accident vasculaire cérébral et d'artérites (Latif et Garg, 2020).

La consommation de cannabis pendant la grossesse peut provoquer des anomalies de croissance chez le fœtus, une naissance prématurée, une mortinaissance et des problèmes de développement du cerveau, entraînant une hyperactivité et un déclin des fonctions cognitives (Goldschmidt et al., 2000). Le cannabis et les cannabinoïdes ont également été impliqués dans de multiples effets génotoxiques pouvant entraîner des anomalies congénitales et le développement de cancers (Reece et Hulse, 2021).

5.2.3.1.3. Aperçu des caractéristiques non-cliniques de AEF0117

La caractérisation de AEF0117 dans les études non cliniques réalisées par la Société et ses collaborateurs a confirmé que cet agent pharmacologique appartient à la nouvelle classe pharmacologique des inhibiteurs de CB_1, qu'il est efficace dans les modèles précliniques de troubles liés au cannabis et qu'il démontre à ce jour un profil ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) favorable.

5.2.3.1.3.1. AEF0117 : substance et produit pharmaceutiques

AEF0117 est une nouvelle molécule dérivée de la prégnénolone qui est obtenue à la suite d'une transformation en trois étapes du composé parent.

AEF0117 est solubilisé dans de l'huile de maïs de grade pharmaceutique, une huile végétale composée de triglycérides à longue chaîne qui peut être utilisée en toute sécurité chez l'homme. Cette formulation lipidique a été administrée par voie orale sous forme liquide par gavage dans toutes les études précliniques et sous forme de gélules molles dans les études cliniques. Sur la base des données disponibles à ce jour, la stabilité de la formulation en gélule molle de AEF0117 parait être d'au moins 36 mois à compter de la date de fabrication.

5.2.3.1.3.2. Caractérisation des effets in vitro de AEF0117

In vitro, AEF0117 mime les effets du mécanisme anti-THC naturellement mis en jeu dans le cerveau par la prégnénolone. Ainsi, AEF0117, dans les lignées cellulaires exprimant le récepteur CB_1, inhibe l'augmentation induite par le THC de la phosphorylation de MAPK et la diminution de la respiration cellulaire. En revanche, AEF0117 n'inhibe pas la diminution de l'AMPc induite par le THC. AEF0117 parait aussi plus sélectif que la prégnénolone (données internes Aelis Farma) et ne modifie pas de façon significative la liaison des ligands à tous les récepteurs (85 au total) qui ont été étudiés à l'aide d'un profil de sélectivité à haut débit (données internes Aelis Farma).

5.2.3.1.3.3. Preuves de concept précliniques des effets de AEF0117 dans des modèles de troubles liés à l'utilisation de cannabis

Dans des modèles animaux précliniques réalisés entre 2013 et 2014, AEF0117 a fortement inhibé les effets du THC relatifs aux troubles de l'usage du cannabis (Cannabis use disorders, CUD) et à la toxicité induite par le cannabis (Cannabis induced Toxicity, CiT), avec une fourchette de doses la plus fréquemment observée allant d'une ID_{50}= 5 µg/kg à une ID_{100} = 15 µg/kg. Cependant, pour certains comportements, des effets à des doses 10 fois inférieures ont également été observés. Pour rappel, l'ID_{50} indique la dose nécessaire pour observer 50 % de l'effet inhibiteur maximal et l'ID_{100} la dose nécessaire pour observer l'effet inhibiteur maximal.

Le potentiel de AEF0117 en tant que traitement du CUD a été évalué en utilisant le modèle d'auto-administration intraveineuse dans lequel les animaux doivent réaliser une action (appuyez plusieurs fois sur un levier) pour obtenir une injection intraveineuse du composé addictif étudié. Les effets de AEF0117 ont été étudiés chez la souris sur l'auto-administration de l'agoniste du récepteur CB_1 WIN 55,212-2 (laboratoire du Professeur Maldonado à Barcelone) et chez les primates sur l'auto-administration du THC (laboratoire du Dr Yavin Shaham, programme interne du NIDA, États-Unis ; Figure 8). Dans tous ces modèles, AEF0117 a diminué l'auto-administration avec une ID100 d'environ 15 µg/kg. AEF0117 a également inhibé (ID100 ≤ 1,5 µg/kg) la réactivation de la recherche de THC chez les primates, un test de référence pour l'étude des rechutes chez l'animal (Figure 8).

FIGURE 8. EFFETS DE L'AEF0117 SUR L'AUTO-ADMINISTRATION DE THC ET LA RECHUTE CHEZ LE SINGE-ECUREUIL

AEF0117 diminue de façon dose-dépendante (A) l'auto-administration de THC, un modèle d'addiction au cannabis et (B) la réinstauration de la recherche de THC, un modèle de rechute dans l'usage du cannabis. Chaque barre représente la moyenne ± ESM de (A) le nombre d'injections de THC (4µg/kg per injection) pendant la session d'auto-administration (1 hour) ; et (B), Le taux de réponses provoqué par un injection (iv) de véhicule (VEH) ou de THC (40 µg/kg) sur un levier précédemment délivrant du THC (*p < 0,05, vs. "véhicule + pré-traitement véhicule"; #p < 0,05, vs. "véhicule + pré-traitement THC", test de Tukey). "0 µg/kg" représente le véhicule en (A) et en (B).

Les effets de AEF0117 ont également été étudiés à l'aide d'autres modèles expérimentaux évaluant les effets pharmacologiques directs du THC sur le cerveau. Dans ces études, AEF0117 était capable d'inhiber avec une ID_{100} d'environ 15 µg/kg : 1. l'augmentation de la prise alimentaire induite par le THC (1 mg/kg) chez la souris, un effet du THC souvent observé chez les consommateurs de cannabis (Figure 9) ; 2. l'altération induite par le THC (10 mg/kg) de l'inhibition par un prepulse (pre-pulse inhibition) (Figure 9), un test modélisant l'altération de l'intégration sensorielle qui caractérise les schizophrènes et aussi induite par le cannabis ; 3. l'augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens induite par 1 mg/kg de THC chez le rat, qui est l'une des modifications neurobiologiques majeures impliquées dans les effets addictogènes du cannabis (Mahler et al., 2007 ; De Luca et al., 2012) et dans l'apparition d'états psychotiques (Gunasekera et al., 2021). AEF0117 inhibe également à des doses plus faibles (ID100 ≤ 1,5 µg/kg) l'augmentation de la stimulation psychomotrice induite par le THC (0,3 mg/kg) chez la souris (Figure 9), un autre effet du THC considéré comme lié à la capacité du cannabis à faciliter les états psychotiques (Busquets-Garcia et al., 2017).

FIGURE 9. EFFETS DE L'AEF0117 SUR L'EFFET PHARMACOLOGIQUE DU THC CHEZ LA SOURIS

Chez la souris, AEF0117 administré oralement empêche de façon dose-dépendante (A) l'augmentation de la prise alimentaire induite par le THC (1 mg/kg; ip), (B) l'augmentation de la locomotion induite par le THC (0,3 mg/kg; ip), (C) l'altération induite par le THC (10 mg/kg; ip) de l'inhibition de la réponse par un prépulse (82 dB). Lignes pleines = moyennes ; lignes en pointillés = moyenne ± ESM des groupes traités avec le véhicule du THC ou avec le THC en l'absence d'AEF0117. Points bleus, valeurs moyennes ± ESM des groupes traités avec AEF0117 et le THC. ***p < 0,001, VEHAEF0117-VEHTHC vs VEHAEF0117-THC. ###p < 0,001, AEF0117-THC vs VEHAEF0117-THC (test de Dunnett).

Bien que AEF0117 soit un inhibiteur puissant des effets comportementaux du THC, il n'a aucun effet mesurable en lui-même et, en particulier : 1. Il ne parait pas augmenter l'anxiété et les comportements liés à la dépression ou diminuer l'activité des systèmes de récompense ; 2. Il ne précipite pas le sevrage chez les animaux dépendants au THC ; 3. Il n'augmente pas la sécrétion des hormones glucocorticoïdes. Tous ces effets sont en revanche observés après administration des antagonistes du récepteur CB_1 de la génération précédente et sont considérés comme prédictifs de leurs effets indésirables.

5.2.3.1.3.4. ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme et Toxicité) de AEF0117

Les études ADMET sont réalisées tout au long du développement d'un composé afin d'obtenir l'approbation pour entrer dans des phases spécifiques du développement clinique. Dans le cas de AEF0117, les études ADMET nécessaires au démarrage du programme de phase 1 en 2016 ont été réalisées entre 2014 et 2015, celles nécessaires pour démarrer la phase 2a ont été réalisées entre 2016 et 2018 et celles nécessaires au démarrage de la phase 2b prévue au second trimestre 2022 ont été réalisées entre 2018 et 2020. Un autre segment d'études ADMET sera réalisé entre 2022 et 2023 afin de permettre à la Société de pouvoir démarrer le programme de phase 3 dès la fin de la phase 2b.

- **Pharmacocinétique**. Dans l'ensemble, AEF0117 présente des caractéristiques ADME favorables qui ne diffèrent pas entre les mâles et les femelles, et sont similaires entre les souris, les rats et les chiens. AEF0117 a également une bonne biodisponibilité qui atteint 68 % chez le chien et une longue demi-vie.
- **Distribution**. AEF0117 pénètre la plupart des organes et présente une exposition (AUC) quatre fois plus élevée dans le cerveau que dans le plasma.
- **Métabolisme**. AEF0117 a montré un profil métabolique favorable avec une stabilité plus élevée chez l'homme par rapport à d'autres espèces, et contrairement à la prégnénolone, il n'est pas converti en stéroïdes ni chez le rat ni chez le chien. Enfin, AEF0117 n'inhibe pas l'activité des principaux CYP (cytochromes), des isoenzymes des UGT (UDP-glucuronosyltransférase) et des transporteurs cellulaires ni n'induit l'expression des CYP.

- **Excrétion**. AEF0117, après administration orale (per os) est principalement excrété dans les fèces (89,1 %) et en quantités moindres dans l'urine (1,3 %).
- **Études de pharmacologie de sécurité**. AEF0117 n'a modifié aucun des tests faisant partie de ce package règlementaire (Safety Pharmacology) et qui comprennent l'évaluation de l'activité du canal potassique hERG, le test d'Irwin, la température corporelle et la respiration chez les rats conscients, et la pression sanguine, le rythme cardiaque, l'électrocardiogramme et la température corporelle chez les chiens conscients.
- **Toxicité in vitro**. À ce jour, AEF0117 n'a montré aucune cytotoxicité, génotoxicité ni potentiel mutagénicité, même aux concentrations les plus élevées testées (74 et 100 µM).
- **Toxicité in vivo**. AEF0117 montre une NOAEL (No Observed Adverse Effect Level ou dose maximale sans effet nocif observé) > 65 mg/kg/jour dans une étude sur 91 jours d'administration chez le rat et le chien. Considérant que la valeur de l'ID50 la plus observée de AEF0117 pour inhiber les effets du THC chez la souris, le rat et les primates non humain est de 0,005 mg/kg, AEF0117 a un index thérapeutique (TI) ≥ 13 000. De plus, AEF0117, même à la dose testée la plus élevée (2000 mg/kg), n'a présenté aucune activité génotoxique *in vivo* telle qu'évaluée à l'aide du test du micronoyau *in vivo*.

5.2.3.1.4. Aperçu des caractéristiques cliniques de AEF0117

AEF0117 a été étudié jusqu'à présent dans trois études cliniques randomisées, en double aveugle et contrôlées par un placebo. Au total, 87 sujets ont été exposés à AEF0117 à ce jour.

Deux études de phase 1 chez des volontaires sains ont été réalisées entre 2016 et 2017 :

- Une étude à dose ascendante unique (SAD, AEF0117-101) dans laquelle AEF0117 ou un placebo ont été administrés à 40 sujets une seule fois à l'une des quatre doses (0,2 ; 0,6 ; 2 ; 6 mg) ;
- Une étude à doses ascendantes multiples (MAD, AEF0117-102) dans laquelle AEF0117 ou un placebo ont été administrés à plusieurs reprises (une fois par jour pendant sept jours) à 24 sujets.

Dans ces études de phase 1, AEF0117 a été administré à un total de 48 sujets dans des cohortes séquentielles de doses indépendantes.

Une étude de phase 2a a été réalisée sur 29 sujets recevant AEF0117 et un placebo avec un design croisé. L'étude a été réalisée dans le laboratoire d'étude du cannabis humain du Pr. Margaret Haney à l'Université Columbia (NY) et comprenait deux cohortes indépendantes qui ont reçu soit une faible dose (0,06 mg qd) ou une forte dose (1 mg qd) de AEF0117 en ordre ascendant. Dans chaque cohorte, chaque sujet a reçu pendant cinq jours un placebo et AEF0117 en utilisant un design croisé et un intervalle entre les deux périodes de dosage ≥ 14 jours.

5.2.3.1.4.1. Caractéristiques pharmacocinétiques de AEF0117 chez l'homme

Chez les volontaires sains, la plupart des paramètres pharmacocinétiques de AEF0117 n'étaient pas très différents de ceux observés chez l'animal. Le t_{max} de AEF0117 était compris entre 2,5 et 3,5 heures et la C_{max} et AUC étaient dans la plage de celles prédites en utilisant l'outil de rapport de surfaces corporelles. De plus, l'augmentation de la Cmax et de l'AUC_{last} entre les doses de 0,2 et 6 mg était proche de la proportionnalité.

La demi-vie d'élimination terminale estimée chez l'homme était plus longue que celles observées chez les espèces animales (35,9 heures chez le chien) variant entre les individus de 69,3 à 258,33 heures, sans différence majeure entre les doses et les études.

Un modèle de pharmacocinétique de population a montré que l'état d'équilibre était atteint dans le plasma après quatre semaines de traitement une fois par jour.

Chez les patients atteints de CUD (troubles liés à l'usage du cannabis) ayant reçu une de deux doses de AEF0117 (0,06 mg et 1 mg une fois par jour pendant 5 jours), la pharmacocinétique semblait comparable à celle observée chez des volontaires sains.

5.2.3.1.4.2. Sécurité clinique de AEF0117

Chez les 48 volontaires sains qui ont reçu AEF0117 dans les deux études de phase 1 (SAD ou AEF0117-101 et MAD ou AEF0117-102), AEF0117 a été considéré comme sûr et bien toléré, sans événement indésirable sérieux (SAE) et sans événement indésirable lié au traitement (TEAE) sévère. De plus, aucune anomalie clinique potentiellement significative (PCSA, Potentially Clinically Significant Abnormalities) n'a été observée au niveau des signes vitaux, de l'ECG et des marqueurs biologiques d'innocuité clinique. Aucune tendance pertinente n'a été observée dans le profil stéroïdien des sujets ou dans les concentrations d'endocannabinoïdes.

Aucune tendance pertinente n'a été observée non plus dans les tests psychométriques (qui ont été effectués pour évaluer des changements potentiels des états subjectifs et de l'humeur. Les tests psychométriques utilisés étaient : l'échelle analogue visuelle de Bond et Lader (VAS, Lader visual analog scale), le questionnaire de l'Addiction Research Center (ARCI 49, Addiction Research Center Inventory), et les questionnaires Profile of Mood States (POMS 65). Aucune idée suicidaire, comportement suicidaire ou comportement d'automutilation sans intention suicidaire n'a été observé tels qu'évalués par l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).

En résumé, chez les volontaires sains seulement des effets indésirables isolés ont été signalés, sans lien avec les doses de AEF0117, et sans pertinence clinique lié au médicament.

Vingt-neuf sujets atteints de CUD ont été exposés à AEF0117 au cours de l'étude de phase 2a (AE0117-201). Aucun SAE n'a été signalé et AEF0117 a été considéré comme sûr et bien toléré dans cette population de sujets. De plus, il n'est apparu aucun signe de sevrage précipité au cannabis ou de changement sous traitement avec AEF0117 dans les critères qui mesuraient l'inconfort potentiel lors de la consommation de cannabis. Globalement, il n'a pas été identifié de profils spécifiques d'effets indésirables lors de la comparaison des TEAE entre AEF0117 et le placebo ou entre les cohortes 0,06 mg et 1 mg.

5.2.3.1.4.3. Efficacité Clinique de AEF0117, résultats de l'étude de phase 2a

- Design expérimental et observations réalisées pendant l'étude

Vingt-neuf volontaires présentant des troubles liés à l'usage du cannabis (Cannabis Use Disorders, CUD) ont été traités dans l'étude de phase 2a.

Les participants ont complété deux périodes d'hospitalisations de 5 jours (périodes A et B) séparées par une période sans traitement à l'extérieur du service d'au moins 14 jours. Au cours des deux périodes d'hospitalisation, les participants ont reçu AEF0117 ou le placebo dans un ordre contrebalancé. La moitié des participants ont reçu AEF0117 pendant la période A et le placebo pendant la période B (séquence 1). L'autre moitié des participants a reçu le placebo pendant la période A et AEF0117 pendant la période B (séquence 2).

Du jour 1 au jour 5, la prise de AEF0117 ou du placebo a eu lieu chaque jour à 09h00 et les participants ont fumé une quantité contrôlée de cannabis 3,5 heures plus tard (12h30). Les évaluations des effets subjectifs ont ensuite été effectuées à plusieurs reprises (5 fois à 20, 40, 60, 90 et 120 min après le cannabis) à l'aide de plusieurs items contenus dans deux outils différents : 1) un questionnaire basé sur 44 échelles visuelles analogiques (*Visual Analog Scale*, VAS) (Haney et al., 2013) ; et 2) le Cannabis Rating Form (CRF) (Haney et al., 2004). Les deux outils utilisaient des échelles VAS (de 0 à 100) pour mesurer les effets subjectifs du cannabis.

Du jour 2 au jour 5, les participants ont eu quatre occasions (à 14 h 30, 16 h 30, 18 h 30 et 20 h 30) de s'auto-administrer du cannabis, c'est-à-dire d'acheter des bouffées de cannabis individuelles en utilisant leur crédit lié à l'étude et le nombre de bouffées à chaque session d'auto-administration a été enregistré.

Les doses AEF0117 ont été choisies sur la base d'un modèle pharmacocinétique de population développé par Aelis Farma (données provenant de la Société) afin d'obtenir, chez 90 % des participants, des concentrations plasmatiques de AEF0117 correspondant aux deux gammes de doses qui avaient montré une modification des effets comportementaux du THC chez l'animal (1,5 et 15 µg/kg).

Le plan d'analyse statistique (*Statistical Analysis Plan*, SAP) incluait comme analyse principale un modèle mixte en mesures répétées (*Mixed Model Repeated Measures*, MMRM). En cas d'interaction significative entre traitement et séquence d'administration (d'abord placebo ou d'abord AEF0117), une analyse confirmatoire en groupes parallèles devait être effectuée en prenant en compte uniquement les données de la première période (A) au cours de laquelle les participants ont reçu une dose de AEF0117 (0,06 ou 1 mg, n = 6, par dose) ou du placebo (n=14).

- Effets de AEF0117 sur les effets subjectifs du cannabis et sur l'auto-administration de cannabis

Deux types d'effets subjectifs du cannabis ont été ciblés :

- L'effet positif perçu du cannabis, qui est considéré comme lié au potentiel d'abus ;
- L'intensité perçue des effets du cannabis, qui est une mesure largement utilisée pour évaluer les effets subjectifs globaux du cannabis.

Lorsque l'analyse statistique globale MMRM a été réalisée (n=26, n=13 pour chaque dose), pour la quasi-totalité des paramètres analysés, incluant effets subjectifs et auto-administration, des effets significatifs du traitement au cours des jours ou du temps ont été observés. Cependant, pour tous les paramètres analysés, il y avait une interaction significative « traitement*sequence ». Ces interactions significatives indiquaient que AEF0117 avait un effet différent selon l'ordre dans lequel il était administré, à savoir avant ou après le placebo.

Comme prévu dans le plan d'analyse statistique, une analyse confirmatoire en groupes parallèles a été effectuée. Cette analyse (Figure 10) a confirmé que AEF0117 diminue les effets subjectifs du cannabis et l'auto-administration de cannabis avec un effet statistiquement significatif au cours du temps, la dose de 1 mg montrant un effet plus important dans la plupart des cas.

FIGURE 10. EFFETS DE L'AEF0117 SUR L'EFFET SUBJECTIF DU CANNABIS ET L'AUTO-ADMINISTRATION DE CANNABIS CHEZ DES VOLONTAIRES DE RECHERCHE SOUFFRANT DE TROUBLES LIES A L'USAGE DU CANNABIS

Données de l'analyse des groupes parallèles effectuée uniquement sur la première période d'administration du traitement. Pour les effets subjectifs du cannabis, les points représentent les valeurs moyennes ± ESM du score VAS en fonction du temps après l'administration du cannabis, calculées sur les cinq jours du test. Pour l'auto-administration de cannabis, les points sont les valeurs moyennes ± ESM du nombre de bouffées à chaque session d'auto-administration de la journée, calculées sur les quatre jours de test.

L'interaction significative « séquence*traitement » observée pour tous les paramètres étudiés était probablement due à un effet résiduel du traitement chez les sujets ayant reçu AEF0117 au cours de la première période de prise de médicament. Chez ces sujets, l'action inhibitrice de AEF0117 a persisté, même lorsqu'ils ont reçu le placebo 14 jours plus tard. Cette hypothèse a été étayée par les données PK recueillies au cours de l'étude qui ont montré, chez les sujets ayant reçu AEF0117 en premier, des taux plasmatiques significatifs du médicament au cours de la deuxième période de traitement avec le placebo, et ce malgré une période d'interruption de 14 jours.

L'effet durable de AEF0117 observé ici, s'il est confirmé dans de futures études cliniques, constituera un avantage significatif dans le traitement des troubles de l'usage du cannabis (Cannabis Use Disorders, CUD). Ainsi, l'observance quotidienne des traitements pharmacologiques, qui est souvent un problème chez les usagers de drogues, sera contournée par les effets potentiels à long terme de AEF0117.

5.2.3.1.5. Principales études cliniques planifiées pour AEF0117

La prochaine étape du développement de AEF0117 est une étude de phase 2b multi centrique en double aveugle, qui vise à évaluer la capacité de AEF0117 à réduire la consommation de cannabis chez des patients avec un trouble de l'usage du cannabis (CUD). Cette étude dont le design a été validé par la FDA vise à inclure approximativement 330 patients et à tester trois doses de AEF0117 versus placebo. Aelis Farma sera le sponsor de cette étude et le Prof. Frances Levin de l'Université de Columbia (NY) en sera l'investigateur principale et le coordinateur. Cette étude de phase 2b, qui est programmée pour le premier semestre 2022, et d'autres études complémentaires, cliniques et non cliniques, qui seront réalisées en parallèle devraient permettre à AEF0117 de démarrer les études de phase 3 (préapprobation) dans le traitement du CUD à la fin de la phase 2b.

5.2.3.2. AEF0217 pour les déficits cognitifs

5.2.3.2.1. Définition des déficits cognitifs

AEF0217 a été développé pour le traitement des troubles cognitifs, comme définis dans le DSM-5 (2013). Selon ce manuel diagnostique, les troubles cognitifs se traduisent par une altération de la fonction cognitive d'un individu qui rend difficile, voire impossible, une vie indépendante dans la société sans traitement. Ils peuvent être causés par des maladies très hétérogènes, se manifester à tous les stades de la vie, concerner des déficiences dans n'importe quel domaine du fonctionnement cognitif. Notamment, le DSM-5 divise les troubles cognitifs en deux catégories principales : les troubles neurodéveloppementaux et les troubles neurocognitifs.

- Les troubles neurodéveloppementaux constituent un groupe de troubles mentaux qui se manifestent au cours de la période de développement précoce (c'est-à-dire avant l'entrée à l'école primaire). En général, les troubles neurodéveloppementaux peuvent être causés par des anomalies génétiques à la naissance (par exemple, le syndrome de Down, le syndrome de l'X fragile), des anomalies du développement (par exemple, une malformation cérébrale), des maladies maternelles (par exemple, une maladie placentaire) ou des facteurs environnementaux périnataux (par exemple, l'exposition du fœtus à l'alcool).
- Les troubles neurocognitifs sont une catégorie de troubles mentaux caractérisés par des déficits cognitifs qui représentent un déclin par rapport à un niveau cognitif précédemment atteint. Les étiologies des troubles neurocognitifs incluent les troubles neurodégénératifs (par exemple, la maladie d'Alzheimer, la dégénérescence fronto-temporale, la maladie de Parkinson), les maladies vasculaires, les lésions cérébrales traumatiques, les déficits qui résultent de l'abus de médicament ou de drogue, de l'infection VIH ou de la maladie à prion.

Parmi les troubles cognitifs, la première cible clinique de AEF0217 est le traitement des troubles cognitifs dans la trisomie 21 (syndrome de Down).

5.2.3.2.2. Implication du récepteur CB_1 dans les troubles cognitifs

Une suractivité du récepteur CB_1 est l'un des dysfonctionnements du cerveau qui parait être associé à l'apparition de troubles cognitifs. Par exemple, une augmentation des récepteurs CB_1 du cerveau a été observée dans un modèle préclinique de la maladie d'Alzheimer (Llorente-Ovejero et al., 2017) et du syndrome de Down (Navarro-Romero et al., 2019 et données provenant de la Société). De plus, il a été démontré que l'endocannabinoïde 2-arachidonoylglycérol (2-AG), l'un des principaux ligands endogènes du récepteur CB_1, est augmenté dans le cerveau de souris Ts65Dn, un modèle du syndrome de Down (Lysenko et al., 2014). Enfin, plusieurs études ont montré que l'administration de la première génération d'antagonistes des récepteurs CB_1 induisait une augmentation des performances cognitives chez les animaux sains (Kruk-Slomka et al., 2016 ; Lin et al., 2011 ; Takahashi et al., 2005 ; Terranova et al., 1996 ; Robinson et al., 2008 : Lichtman, 2000 ; Wise et al., 2008 ; Wolff and Leander, 2003 ; Deadwyler et al., 2007 ; Bialuk and Winnicka, 2011) et dans différents modèles de troubles cognitifs, tels que ceux observés lors des syndromes de sevrage chez des animaux dépendants aux drogues (Saravia et al., 2017 ; Nawata et al., 2010 ; Vaseghi et al., 2013 ; Iman et al., 2021), ou dans des modèles de troubles neurodéveloppementaux, tels que le syndrome de Down (Navarro-Romero et al., 2019) et le syndrome de l'X fragile (Gomis-González et al., 2016) ainsi que dans des modèles de maladies neurodégénératives comme le Parkinson (Tadaiesky et al., 2010), l'Alzheimer (Mazzola et al., 2003) ou les troubles cognitifs spontanés observés au cours du vieillissement (Terranova et al., 1996).

Un changement dans l'activité des récepteurs CB_1 peut modifier la cognition par l'engagement de plusieurs voies de transduction du signal impliquées dans la régulation des processus cognitifs comme : 1. les MAP-Kinase (Howlett et al, 2010 ; Cannich et al., 2004 ; Schmitz et al., 2016) ; 2. La voie AKT/mTOR (Ozaita et al., 2007 ; Puighermanal et al., 2009) ; et 3. La protéine kinase C (Busquets-Garcia et al., 2018b).

Le récepteur CB_1 parait aussi intervenir dans la régulation des fonctions cognitives en régulant l'activité des astrocytes (Chen et al., 2013) ou encore la respiration mitochondriale (Hebert-Chatelain et al., 2016), qui jouent un rôle important sur l'activité cérébrale et la cognition (Apaijai et al, 2020 ; Picard et McEwen, 2014).

5.2.3.2.3. Déficit cognitif du syndrome de Down : première cible thérapeutique de AEF0217

Le profil neurocognitif des sujets avec un syndrome de Down se caractérise par un retard psychomoteur marqué, un déficit général et prononcé des capacités d'apprentissage, de mémoire, des fonctions exécutives et du langage. L'âge mental des adultes ne dépasse pas 8 ans et le quotient intellectuel est inférieur à 70 (Pennington et al., 2003 ; Rowe et al., 2006 ; Vicari, 2006 ; Iacono et al., 2010). On pense que l'altération profonde de la mémoire de travail, une fonction exécutive essentielle, observée chez les personnes trisomiques, joue un rôle central dans les déficits d'apprentissage de ces sujets (Costa et al., 2015).

Les déficits cognitifs des sujets trisomiques entraînent des conséquences négatives importantes pour ces personnes, leurs familles et la société (Kageleiry et al., 2017) :

- plus de 50 % des personnes atteintes du syndrome de Down souffrent de comportements discriminatoires (passage à l'acte, intimidation), plus de 35 % ne peuvent pas établir de relations sociales et plus de 50 % sont au chômage ou ont un emploi à temps partiel peu qualifié ;
- les familles consacrent beaucoup de temps et d'efforts à s'occuper de leurs enfants atteints du syndrome de Down (dans 70 % des cas, l'un des parents réduit ou arrête de travailler) et doivent faire face à des dépenses importantes ;
- la prise en charge d'une personne atteinte du syndrome de Down représente un coût supplémentaire important pour la société.

Malgré la lourde charge sociale et le besoin médical important, il n'existe pas de traitement disponible pour les déficits cognitifs liés au syndrome de Down.

5.2.3.2.4. Aperçu des caractéristiques non cliniques de AEF0217

La caractérisation de AEF0217 dans les études non cliniques réalisées par la Société et ses collaborateurs a confirmé que cet agent pharmacologique appartient à la nouvelle classe pharmacologique des inhibiteurs de CB_1. Il est efficace dans les modèles précliniques de déficiences cognitives et possède à ce jour des caractéristiques ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) favorables.

5.2.3.2.4.1. AEF0217 : substance et produit pharmacologiques

AEF0217 est une nouvelle molécule dérivée de la prégnénolone qui est obtenue à la suite d'une transformation en cinq étapes du composé parent. AEF0217 a une structure chimique et des effets pharmacodynamiques différents de AEF0117, le premier candidat-médicament développé par la Société.

Le produit pharmaceutique AEF0217 est un comprimé non enrobé contenant 100 µg de AEF0217 à boire après re-suspension dans de l'eau selon un protocole défini. Les données à disposition de la Société aujourd'hui montre que ce comprimé à une stabilité suffisante pour son utilisation dans le programme de phase 1.

5.2.3.2.4.2. Caractérisation des effets in vitro de AEF0217

AEF0217 reproduit in vitro les effets de la prégnénolone, l'inhibiteur spécifique de signalisation endogène du CB_1. Ainsi, AEF0217, dans des lignées cellulaires, a inhibé l'augmentation de la phosphorylation des MAPK provoquée par le THC et l'endocannabinoïde 2AG ainsi que la diminution de la respiration cellulaire induite par le THC. En revanche, AEF0217 n'a pas inhibé la diminution de l'AMPc induite par le THC. AEF0217 parait aussi plus sélectif que la prégnénolone (données provenant de la Société) et ne modifie pas de façon significative la liaison des ligands à tous les récepteurs (85 au total) qui ont été étudiés à l'aide d'un profil de sélectivité à haut débit (données provenant de la Société).

5.2.3.2.4.3. Preuve de concept préclinique des effets de AEF0217 dans des modèles animaux de déficits cognitifs

Des études de preuve de concept in vivo sur AEF0217 pour le traitement des troubles cognitifs dans le syndrome de Down ont été réalisées entre 2017 et 2018 sur des souris Ts65Dn qui constituent le modèle préclinique le plus utilisé du syndrome de Down (Rueda et al., 2012).

AEF0217 s'est montré capable de reverser les déficits de mémoire de travail, de flexibilité de la mémoire et de reconnaissance d'objets à court terme et à long terme de souris trisomiques Ts65Dn. La mémoire de travail, qui est un des principaux déficits cognitifs des patients atteints du syndrome de Down a été étudiée en utilisant le « Bordeaux Maze », un test cognitif qui peut être réalisé selon la même procédure dans un labyrinthe radial virtuel chez l'homme et dans un labyrinthe radial réel chez la souris (voir Section 5.2.2.2.3). L'administration de AEF0217 initiée 7 ou 15 jours avant le début de la tâche de mémoire de travail et poursuivie pendant l'entraînement et les tests, a permis d'augmenter de manière dose-dépendante le nombre de réponses correctes dans ce test (données Neurocentre Magendie) (Figure 11A) avec un effet plus important après 15 jours de traitement (Figure 11B). Il est important de remarquer que les effets de AEF0217 se maintiennent même quand on augmente la difficulté de la tâche. Ceci a été réalisé en augmentant la demande en rétention, il devient de plus en plus difficile de se souvenir de l'information nécessaire à accomplir la tâche, ou en augmentant la demande en organisation, les informations pouvant interférer avec la tâche à accomplir augmentent de plus en plus.

FIGURE 11. EFFET DE L'AEF0217 SUR LES PERFORMANCES DE LA MEMOIRE DE TRAVAIL GLOBALE CHEZ LES SOURIS TS65DN

AEF0217 administré dans l'eau de boisson (en µg/mL) 7 (A) ou 15 jours (B) avant le début des tâches comportementales augmente de façon statistiquement significative la mémoire de travail des souris trisomiques Ts65Dn dans le Bordeaux Maze. Les points correspondent aux moyennes ± ESM des réponses correctes (%) ; les lignes pleines=moyenne et les lignes en pointillés= ± ESM de souris traitées avec le véhicule.

AEF0217 a également montré une efficacité dans d'autres modèles de déficits cognitifs. Par exemple en augmentant la mémoire à long terme (Figure 12), mesurée par le test de reconnaissance d'objet, non seulement chez les souris trisomiques Ts65Dn mais aussi dans un modèle génétique (souris Frm1-KO) du syndrome de l'X fragile (données de la Société et du laboratoire du Prof. Maldonado à Barcelone). Par ailleurs, AEF0217 a également permis, chez des souris vieillissantes aux fonctions cognitives spontanément altérées, de restaurer la flexibilité de la mémoire, qui consiste à pouvoir utiliser deux informations apprises séparément pour résoudre un nouveau problème (données du Neurocentre Magendie).

FIGURE 12. EFFET DE L'AEF0217 DANS DIFFERENTS MODELES DE DEFICITS COGNITIFS

Dans des modèles de syndrome de Down (souris Ts65Dn) et de syndrome de l'X fragile (Fmr1-KO), AEF0217 (15 µg/kg deux fois par jour pendant 7 jours par voie orale) restaure la mémoire à long terme telle que mesurée par la tâche de reconnaissance des objets à long terme. Chez des souris âgées, AEF0217 administré dans l'eau de boisson 7 jours avant le début du test a augmenté le nombre de réponses correctes dans une tâche de flexibilité de la mémoire, mesurée dans le Bordeaux Maze. ** $p < 0,01$, ***$p < 0,001$, WT vs Ts65Dn ou vs Fmr1-KO administrés avec le véhicule de AEF0217 (0 µg/kg) et # $p < 0,5$, ### $p < 0,001$, véhicule de AEF0217 (0 µg/kg) vs AEF0217 (15 µg/kg) ; * $p < 0,05$ véhicule de AEF0217 (0 µg/ml) vs AEF0217 (0,6 µg/ml).

Bien que AEF0217 soit capable de restaurer les déficits cognitifs dans les modèles expérimentaux décrits ci-dessus, il n'a aucun effet mesurable en lui-même et en particulier il ne parait pas augmenter l'anxiété et les comportements liés à la dépression ou diminuer l'activité des systèmes de récompense, comme mesurés par une diminution de la prise alimentaire. Tous ces effets sont en revanche observés après administration des antagonistes du récepteur CB_1 de la génération précédente et sont considérés comme prédictifs de leurs effets indésirables.

5.2.3.2.4.4. ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme et Toxicité) de AEF0217

Le paragraphe suivant présente les caractéristiques ADMET de AEF0217 qui ont été étudiées entre 2019 et 2020 pour obtenir en 2021 l'autorisation de démarrer le programme de phase 1 de la part de l'agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux (AEMPS). Une seconde salve d'études d'ADMET sera réalisé entre 2021 et 2022 pour pouvoir démarrer le programme de phase 2 à la fin des phases 1.

- **Pharmacocinétique**. Dans l'ensemble, AEF0217 a montré un profil ADME favorable chez les souris, les rats et les chiens, caractérisé par l'absence de différence notable entre les mâles et les femelles, une excellente biodisponibilité (près de 90 % chez les chiens et les rats) et une longue demi-vie.
- **Distribution**. AEF0217 accède à la plupart des organes et montre une exposition (AUC) plus élevée dans le cerveau que dans le plasma.
- **Métabolisme**. AEF0217 a montré un profil métabolique favorable et contrairement à la prégnénolone, n'est pas converti en stéroïdes ni chez le rat ni chez le chien. Enfin, AEF0217 ne modifie pas de façon significative l'expression des Cytochromes (CYP) ni des isoenzymes des UGT (UDP-glucuronosyltransférase) (UGT) et des transporteurs cellulaires, et n'a pas d'effets qui paraissent susceptibles d'influencer son utilisation en clinique.
- **Excrétion**. Après administration orale, AEF0217 est principalement excrété dans les fèces (53 %), où il est principalement retrouvé tel quel, et moins dans les urines (36,26 %) où les métabolites sont principalement retrouvés.
- **Études pharmacologiques d'innocuité**. AEF0217 n'a modifié aucun des tests faisant partie de ce package règlementaire (Safety pharmacology) et qui comprennent, l'évaluation de l'activité de hERG, le test d'Irwin, la température corporelle et la respiration chez les rats conscients, et la pression sanguine, le rythme cardiaque, l'électrocardiogramme et la température corporelle chez les chiens conscients.
- **Toxicité in vitro**. A ce jour, AEF0217 n'a montré aucun effet génotoxique, mutagène et cytotoxique in vitro, même à la plus haute concentration testée (82 µg/mL ou 820 µg/mL).
- **Toxicité in vivo**. AEF0217 a une NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) égale à 20mg/kg/jour/28 jours chez le rat et à 4 mg/kg/jour/28 jours chez le chien. L'administration de doses supérieures a été associée à l'apparition d'un certain nombre d'effets indésirables qui deviennent plus importants à la dose de 50 mg/kg/jour. La dose de AEF0217 nécessaire pour renverser les déficits cognitifs chez la souris (DE50) est d'environ 0,04 mg/kg et correspond à une dose de 0,02 mg/kg chez le rat et de 0,006 mg/kg chez le chien, les équivalences de dose étant basées sur la surface corporelle respective de chaque espèce. Par conséquence, l'indice thérapeutique (TI) de AEF0217 est ≥ 650, en considérant le chien comme l'espèce la plus sensible.

5.2.3.2.5. Sécurité Clinique chez les volontaires sains

Après l'approbation de l'autorité réglementaire espagnole en septembre 2021, Aelis Farma a initié en octobre 2021 le programme de phase 1 pour AEF0217 chez des volontaires sains (voir Section 5.2.3.2.7). La première étude de ce programme est une étude dite en dose ascendante unique. Les deux premières cohortes de cette étude ont été complétées. Ces sujets ont reçu une des deux doses de AEF0217 (0.2 ou 0.6 mg), dont la première dose (0,2 mg) est dans le range thérapeutique envisagée. Ces premiers résultats montrent que AEF0217 a été bien toléré, et aucun évènement indésirable sérieux (SAE) et aucun événement indésirable grave lié au traitement

(TEAE) n'a été observé. De plus, AEF0217 a montré des caractéristique pharmacocinétique favorables et conformes à ce qui avait été prédit sur la base des données chez l'animal.

5.2.3.2.6. Etudes observationnelles préparatoires aux études interventionnelles avec AEF0217

Afin de préparer la phase 1/2 et la phase 2b chez les sujets Down, deux études observationnelles ont été réalisées entre 2019 et 2021.

- **L'étude BORMATE**. Cette étude, achevée en octobre 2020, a porté sur 25 sujets contrôles et 19 sujets trisomiques. Elle avait pour objectif de valider le protocole qui sera utilisé dans la phase 2 chez les sujets trisomiques. Elle a plus précisément évalué : 1. L'acceptation par les patients des visites programmées et des instruments utilisés pour évaluer les performances cognitives (NIH toolbox et Bordeaux Maze) ; 2. La variabilité des performances du critère principal de jugement (score composite de cognition fluide du NIH toolbox) afin d'évaluer le nombre de patients nécessaire pour mesurer un changement cliniquement significatif des performances ; 3. La corrélation entre le « Bordeaux Maze » et le critère principal de jugement de la phase 1/2 et 2b ainsi que le QI afin de mesurer le niveau de prédiction de ce modèle translationnel.

  Les résultats de cette étude ont permis de : 1. de valider le protocole de la phase 2b puisque tant le calendrier des visites que les évaluations réalisées ont été bien acceptés par les individus Down et leurs familles ; 2. de calculer le nombre de sujets nécessaires pour révéler une amélioration cliniquement significative (au moins 32 par bras) ; 3. de démontrer une forte corrélation entre le Bordeaux Maze et les performances mesurées par la NIH-toolbox et le QI, confirmant le haut niveau de prédictivité de la mesure d'efficacité réalisée chez les souris trisomiques.

- **L'étude EEG-DS**. Cette étude a porté sur 24 sujets Down et 24 contrôles, et avait pour but de valider un nouveau test d'électroencéphalographie (EEG) développé par Aelis Farma en collaboration avec le Pr. De la Torre, qui évalue spécifiquement les paramètres EEG connus pour être modifiés par des changements dans l'activité du récepteur CB_1. L'objectif spécifique était de comparer des sujets trisomiques à une population homotopique appariée en âge et de révéler les différences potentielles dans ces paramètres EEG CB_1-dépendants. Si de telles différences sont constatées, ce test EEG pourrait être mis en œuvre dans la phase 1/2 qui sera réalisée chez les sujets trisomiques afin de fournir un indice potentiel d'engagement fonctionnel de la cible. Le recrutement dans cette étude a été achevé en octobre 2021 et les résultats sont en cours d'analyse.

5.2.3.2.7. Etudes cliniques programmées avec AEF0217

- **Programmes de phase 1 chez les volontaires sains**. Ce programme est composé par une étude monocentrique contenant trois parties distinctes qui visent à recruter en total 68 volontaires sains. La première partie est une étude en double aveugle à cohortes successives qui recevront une administration unique soit de placebo soit d'une des quatre doses de AEF0217 (0.2, 0.6, 2, 6 mg, une dose par cohorte) qui seront administrées de façon ascendante. La deuxième partie est une étude en double aveugle à cohortes successives qui recevront une administration répétée (une fois par jour pendant sept jours) soit de placebo soit d'une de trois doses de AEF0217 (0.6, 2, 6 mg, une dose par cohorte) qui seront administrées de façon ascendante. La troisième partie est une étude en cross over au cours de laquelle les sujets recevront une administration unique de AEF0217 soit à jeune soit après un repas. Dans tous les cas, ces études visent à évaluer la tolérabilité et la

pharmacocinétique de AEF0217. Ce programme a démarré en octobre 2021 et devrait se terminer au troisième trimestre 2022.

- **Programme clinique chez les sujets porteurs d'un syndrome de Down**. Ce programme démarrera avec une phase 1/2 en dose unique répétée (une fois par jour pendant 28 jours) visant à évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et le premiers signes d'efficacité sur le déficit cognitifs (mesurés par la NIH-toolbox) de AEF0217 chez des sujets porteurs d'une trisomie 21 (nombre de patients envisagé environ 48). Cette étude sera suivie par une phase 2b dans laquelle l'efficacité de trois doses de AEF0217 versus placebo sur la performance cognitive de sujets Down, mesurée par la NIH-toolbox sera évaluée (nombre de patients envisagé environ 130). Ces études suivront le protocole mis au point et validé dans l'étude Bormate.

5.3. Principaux marchés des produits d'Aelis Farma

Résumé

Les CB_1-SSi développés par Aelis Farma sont des modulateurs signaux spécifiques de l'activité des récepteurs CB_1 qui sont impliqués dans plusieurs états pathologiques. Pour cette raison, Aelis Farma estime qu'ils peuvent fournir des options thérapeutiques adressant plusieurs marchés.
Les premiers marchés visés par les composés les plus avancés du pipeline d'Aelis Farma sont les suivants :

Marché des troubles liés au cannabis (AEF0117). Un traitement capable de contrecarrer les effets néfastes du cannabis est hautement nécessaire étant donné l'expansion quasi épidémique de la consommation de cette drogue. Dans l'UE, aux États-Unis, au Canada et en Australie, plus de 7,2 millions de personnes (Tableau 2, voir Section 5.3.1.3.2) ont reçu un diagnostic d'addiction au cannabis (CUD dans le DSM-5) et, avec plus de 1,1 million de visites par an déjà en 2014 aux États-Unis, le nombre de visites aux urgences dues au cannabis est aujourd'hui supérieur à celui des opioïdes. On estime également que dans l'UE et aux États-Unis, environ 250.000 personnes par an développent une psychose induite par le cannabis. La consommation excessive de cannabis parait avoir non seulement des effets négatifs sur la santé, mais aussi sur l'insertion sociale avec une augmentation du risque d'abandon scolaire et de chômage.

Marché des déficits cognitifs dans le syndrome de Down (AEF0217). Il existe une forte demande pour un traitement des déficits cognitifs dans le syndrome de Down qui reste le principal besoin médical non satisfait dans cette population. Les déficits cognitifs rendent les personnes atteintes du syndrome de Down très dépendantes de leur environnement, ce qui représente une contrainte importante pour la personne, sa famille et la société. Dans les principales économies occidentales et au Japon, on estime à environ 0,8 million le nombre de personnes vivant avec un syndrome de Down (Tableau 3 voir section 5.3.2.1). La prévalence de cette condition génétique est de plus en augmentation à cause de l'augmentation de l'âge maternel, le principal facteur de risque identifié pour le syndrome de Down, et de l'espérance de vie de la population trisomique (d'une médiane de 4 ans en 1950 à 58 ans en 2010).

5.3.1. Marché des troubles liés au cannabis

La première indication pour laquelle AEF0117 est développée est le trouble de l'usage du cannabis (CUD), qui est la définition de l'addiction au cannabis dans le DSM-5 (2013). Le CUD fait partie des troubles reliés au cannabis qui comprennent également divers types de toxicités induites par cette drogue nécessitant dans de nombreux cas l'admission aux urgences.

5.3.1.1. Prévalence de la consommation quasi quotidienne de cannabis

La consommation de cannabis est en augmentation (SAMSHA, 2019 ; Hasin et al., 2015) et va probablement augmenter ultérieurement avec la légalisation de l'usage récréatif et médical du cannabis dans les pays occidentaux (Cerdá et al., 2012). La prévalence de la consommation de cette drogue est supérieure à 30 % aux États-Unis pour les individus âgés de 16 à 25 ans (SAMSHA, 2019). On estime qu'environ 1 personne sur 6 qui consomme du cannabis à l'adolescence développera un CUD, cette proportion peut aller jusqu'à 50 % chez ceux qui fument de la marijuana quotidiennement (Hall et al., 2009). La population de consommateurs quasi quotidiens de cannabis a pratiquement triplé au cours des 20 dernières années aux États-Unis, atteignant 10 millions d'individus qui ont consommé du cannabis pendant 300 jours ou plus au cours de l'année écoulée (Figure 13) et 14 millions qui ont consommé du cannabis pendant 20 jours ou plus au cours du dernier mois (SAMSHA, 2019).

FIGURE 13. ÉVOLUTION AU FIL DES ANS DU NOMBRE DE CONSOMMATEURS DE CANNABIS ET DES ADMISSIONS AUX URGENCES LIEES AU CANNABIS

Source. Graphique de gauche : SAMHSA, 2019; Graphique de droite: Shen *et al*., 2019; CA Marijuana Impact report, 2020.

5.3.1.2. Prévalence des admissions aux urgences liées au cannabis

Aux États-Unis, une forte augmentation est observée également pour l'évolution du nombre d'admissions aux urgences liées à la consommation de cannabis (Figure 13).

En 2011, il y a eu 455.668 visites liées au cannabis dans les services d'urgence américains (DAWN, 2013). En 2014, le nombre de visites aux urgences avait plus que doublé en grimpant à plus de 1,1 million, avec une hausse annuelle estimée à 7 % par an entre 2006 et 2014 (Shen et al., 2019).

Des données plus récentes proviennent d'États américains dans lesquels le cannabis récréatif a été légalisé. Par exemple, l'analyse des bases de données des services d'urgence de l'État du Nevada (SEDDN) a montré une augmentation de plus de 700 % des admissions aux urgences associées au cannabis entre 2009 et 2017 (de 1981 à 14270). Une très forte augmentation des admissions aux urgences liées au cannabis a également été signalée en Californie (CA Marijuana Impact Report, 2020).

En outre, au Nevada, en 2017, le cannabis génère un nombre plus élevé d'admissions (1,3 % de toutes les admissions aux urgences) que les opioïdes (0,8 %) et l'héroïne (0,04 %) (Kim et al.,

2019). Le fait que les admissions aux urgences liées au cannabis dépassent celles induites par les opioïdes a été également montré par une étude de l'EMCDDA sur les présentations aux urgences hospitalières attribuables aux drogues dans 30 hôpitaux sentinelles en Europe. Cette étude a montré que en 2017, dernière année de l'enquête, sur les 7914 cas enregistrés 19,6 % étaient dus au cannabis et 17,9 % à l'héroïne.

5.3.1.3. Population de patients cible

5.3.1.3.1. Patients atteints de troubles de l'usage du cannabis (CUD)

Le Tableau 2 décrit les différents types de consommation de cannabis dans la population générale de l'UE, du Royaume-Uni, des États-Unis, du Canada et de l'Australie.

Comme le montre le Tableau 2, la population totale analysée dans ces enquêtes épidémiologiques est d'environ 655 millions d'individus dont pratiquement 37 % ont consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie et 2,7 % consomment du cannabis de façon quasi quotidienne, ce qui correspond à environ 18 millions d'individus dans ces cinq pays seulement.

Dans ces pays, environ 7,2 millions d'individus (voir Tableau 2) ont été diagnostiqués comme souffrant d'une addiction au cannabis (Troubles de l'usage du cannabis, CUD), ce qui correspond à 40 % des consommateurs quotidiens de cannabis et porte la prévalence mondiale du CUD à 1,1 % de la population générale (Tableau 2). Environ 1 million d'individus cherchent aujourd'hui un traitement pour leur consommation de cannabis.

5.3.1.3.2. Patients souffrant de psychose induite par le cannabis

Certains consommateurs de cannabis vont développer une psychose induite par le cannabis (CiP, Cannabis induced Psychosis) qui est une entité nosographique séparée de la schizophrénie. L'incidence du CiP est estimée en Europe à environ 11/100.000 par an selon des données publiées et non publiées (Jongsma et al., 2018 ; Di Forti et al., 2019 ; Hjorthøj et al., 2021 ; données des registres danois de 2015-2017). Par exemple, l'incidence annuelle du CiP, selon les registres danois, est passée de 2,8/100 000 années-personnes en 2006 à 6,1 pour 100 000 années-personnes en 2016 (Hjorthøj et al., 2021) au Danemark où le cannabis n'est pas légalisé. Cette incidence croissante s'explique par l'augmentation du nombre de CUD, des critères diagnostic plus spécifiques et l'augmentation de la teneur en THC dans le cannabis. En effet, une corrélation existe entre la puissance du cannabis et l'incidence des CiP (Di Forti et al., 2015 ; Di Forti et al., 2019). Au total, l'incidence du CiP est estimée à environ 50 000 par an Europe.

Aux États-Unis, 1,1 million d'admissions aux urgences étaient liées au cannabis en 2014 (Shen et al., 2019.) et cette incidence est en augmentation (Grewal et George, 2017 ; Wang et al., 2017 ; Roberts, 2019). Un examen rétrospectif rapporté par l'Association des hôpitaux du Colorado les visites à l'hôpital et aux urgences avec des codes de facturation liés à la marijuana (Wang et al., 2017 ; Roberts, 2019) entre 2000 et 2015 a montré que la prévalence de la maladie mentale était cinq fois plus élevée pour les admissions aux urgences et neuf fois plus élevée pour les admissions à l'hôpital pour les personnes avec des codes de facturation liés à la marijuana par rapport à celles sans (Wang et al., 2017 ; Roberts, 2019).

Cependant, il n'existe pas d'estimations précises du nombre d'admissions aux urgences et d'admissions à l'hôpital causées par la CiP aux États-Unis. Dans l'UE (EMCDDA, 2020) environ 29 % des admissions aux urgences sont dues à la psychose (15 %) ou à des symptômes reliés comme les hallucinations (14 %). En utilisant une estimation prudente, on peut supposer que 20 % des

admissions aux urgences aux États-Unis sont liées à la CiP, ce qui suggère une population de patients atteints de CiP de plus de 200 000 personnes aux États-Unis.

TABLEAU 2 - PREVALENCE DE CUD DANS LA POPULATION GENERALE

Pays / Région	Population étudiée N	Consommation au cours de la vie N %	Consommation quotidienne ou quasi quotidienne* N %	Patients CUD N %	Patients en demande de traitement N
UE	288 000	78 500 *27,2%*	5 180 1,8%	1 650 0,5%	110
R.-U	42 200	12 200 29%	400 0,9%		27
Etats-Unis	275 000	127 100 46,2%	10 080 3,7%	4 836 1,8%	827
Canada	28 907	17 228 59,6%	1 928 6,7%	520 1,8 %	42
Australie	20 820	7 600 36,5%	345 1,7%	208 1,0 %	32
Total	**654 927**	**242 628 37%**	**17 934 2,7%**	**7 214 1,1%**	**1 038**

*Au cours de l'année précédente à l'exception de l'Europe et du Royaume-Uni où cela concerne le mois précédent ; N = nombre d'individus exprimés en milliers ; %= prévalence exprimée en % de la population générale étudiée ; Pour le Canada le pourcentage des États-Unis (1,8 %) est utilisé pour estimer le nombre de patients CUD. Ce nombre est du même ordre que l'estimation de la dépendance au cannabis utilisé au Canada qui est le nombre de "personne qui ressentent le besoin d'une aide médicale" (2 % de la population nationale). En Australie, le nombre de patients considérés comme CUD correspond aux personnes âgées de 14 ans et plus ayant récemment consommé une drogue illicite et n'ont pas pu arrêter ou diminuer alors qu'elles le souhaitaient. L'âge de la population étudiée était de : UE/R.-U 15+, États-Unis 12+, Canada 16+ et Australie 14+ ans. Les sources des données du tableau sont : UE/R.-U (2021) https://www.emcdda.europa.eu/data/stats2021/gps_en; https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021_en; États-Unis (2019) https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/reports/rpt29394/NSDUHDetailedTabs2019/NSDUHDetailedTabs2019.htm ; Canada (2020) https://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2020/114-19-e/CCS2020_DetailedTables_ENG.pdf; https://www.ccsa.ca/sites/default/files/2020-05/CCSA-Canadian-Drug-Summary-Cannabis-2020-en.pdf ; Australie (2019) https://www.aihw.gov.au/getmedia/77dbea6e-f071-495c-b71e-3a632237269d/aihw-phe-270.pdf.aspx?inline=true; https://www.aihw.gov.au/getmedia/54f66117-e846-4de0-a874-e5f5eee57214/aihw-phe-270-4-Illicit-use-of-drugs-tables.xlsx.aspx

5.3.2. Marché des déficits cognitifs dans le syndrome de Down

5.3.2.1. Prévalence du syndrome de Down

L'étude la plus fiable sur l'épidémiologie du syndrome de Down est probablement celle publiée par de Graaf et ses collaborateurs pour les États-Unis (de Graaf et al., 2017). Cette étude montre une nette augmentation de la prévalence des individus vivant avec le syndrome de Down aux États-Unis, qui a été multipliée par quatre entre 1950 et 2010 (Figure 14). Et cette prévalence est considérée encore en augmentation par certaines études de marché (DelveInsight, 2020).

FIGURE 14. EVOLUTION DE LA PREVALENCE DU SYNDROME DE DOWN

Source. Graphique de gauche : de Graff *et al*., 2017 ; Graphique de droite : Tableau 3.

Trois facteurs majeurs ont contrebalancé l'effet d'atténuation qu'auraient pu avoir les tests de dépistage prénatal de cette condition génétique et contribué à l'augmentation de la prévalence observée :

- **Augmentation de l'espérance de vie des personnes atteintes du syndrome de Down**. Grâce à un meilleur traitement des affections cardiovasculaires, endocrinologiques et gastro-intestinales associées au syndrome de Down, l'espérance de vie de cette population a largement augmenté au fil des ans (Figure 15). Les taux moyen et médian d'espérance de vie sont passés d'environ 26 ans (moyenne) et 4 ans (médiane) en 1950 à 53 ans (moyenne) et 58 ans (médiane) en 2010 (Figure 15).
- **Augmentation du nombre de grossesses tardives**. Les grossesses tardives sont un facteur de risque important pour le syndrome de Down. Par exemple, une étude réalisée dans 10 États des États-Unis a estimé que la prévalence du syndrome de Down était de 7,8 pour 10 000 naissances chez les mères de moins de 35 ans et de 38,6 pour 10 000 chez les mères de 35 ans ou plus (Shin et al, 2009). L'âge de la mère a donc joué un rôle important dans l'augmentation de la prévalence du syndrome de Down, puisque le nombre de mères de 35 ans et plus a été multiplié par 5 entre 1970 et 2010 (Figure 15).
- **Les croyances religieuses et culturelles**. Les forts mouvements pro-vie dans certains pays ont atténué l'impact du dépistage prénatal sur la diminution de la prévalence du syndrome de Down.

FIGURE 15. EVOLUTION AU FIL DES ANS DE L'ESPERANCE DE VIE DANS LE SYNDROME DE DOWN ET DE L'AGE MATERNEL

Source. Graphique de gauche : de Graaf *et al*., 2017 ; Graphique de droite : CDC/NCHS, National Vital Statistics System

Dans leur étude de 2017, de Graaf et ses collaborateurs ont estimé pour les États-Unis une population totale de 206 366 individus vivant avec le syndrome de Down, avec une prévalence de 6,7 pour 10 000 (Tableau 3). Ces auteurs ont également publié plus récemment (2021) une étude sur la prévalence des individus vivant avec le syndrome de Down dans les pays européens qu'ils estiment en 2015 équivalente à 417 000 personnes (Tableau 3) avec une prévalence globale pour l'Europe de 5,6 individus pour 10 000. Il convient de noter que la prévalence varie considérablement d'un pays européen à l'autre, la prévalence la plus élevée étant celle de l'Irlande (près de 14 pour 10 000) et la plus faible celle de la République Tchèque (2,8 pour 10 000).

Au Canada, la Société canadienne du syndrome de Down (SCSD) estime que le syndrome de Down est l'anomalie chromosomique congénitale la plus fréquente dans le pays. En 2015, environ 1 bébé sur 781 est né avec le syndrome de Down et 45 000 Canadiens vivent avec le syndrome de Down.

Selon la Federation of Down Syndrome Australia, il n'existe pas de collecte de données nationales sur le nombre de personnes atteintes du syndrome de Down. La meilleure estimation disponible est cependant qu'entre 13 000 et 15 000 personnes vivent avec le syndrome de Down en Australie en 2019. Cette estimation est basée sur les données de l'Australie occidentale et applique la prévalence trouvée dans cette partie de l'Australie à l'ensemble de la population australienne.

Au Japon, les naissances vivantes de nouveau-nés atteints de trisomie 21 ont été estimées à environ 2 200 par an en 2016, avec une prévalence de naissance vivante avec trisomie 21 d'environ 20-22 pour 10 000 individus (Sazaki et Sago, 2019). Cette valeur est pratiquement le double de celle observée dans d'autres pays. En Europe, entre 2011 et 2015, la prévalence du syndrome de Down à la naissance a été estimée à 10,1 pour 10 000 (de Graaf et al., 2021) et entre 2006 et 2010 à 12,6 pour 10 000 aux États-Unis (de Graaf et al., 2015). Sazaki et Sago, 2019 expliquent ce nombre plus élevé de la prévalence des naissances vivantes avec trisomie 21 au Japon par le faible taux de tests génétiques prénataux dans le pays (seulement 6 % en 2016). La seule estimation disponible du nombre d'individus vivant avec le syndrome de Down au Japon est celle d'une étude de DelveInsight (DelveInsight, 2020) qui estime que cette population représente environ 150 000 individus.

Sur la base des données ci-dessus, la Société estime que la population totale vivant avec le syndrome de Down aux États-Unis, en Europe, en Australie, au Canada et au Japon s'élève à au moins 780 000 individus (Tableau 3).

TABLEAU 3 - ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES VIVANT AVEC UN SYNDROME DE DOWN

Pays / Région	Année	Personnes atteintes du syndrome de Down (n)	Prévalence du syndrome de Down (pour 10,000)	Source
États-Unis	2010	206 366	6,7	de Graaf et al., 2017
Europe	2015	417 136	5,6	de Graaf et al., 2019
Australie	2019	13 000	5,1	Site internet de la fédération australienne du syndrome de Down
Canada	2015	45 000	13,1*	Rapport annuel de 2015 de la Société canadienne du syndrome de Down
Japon	2017	152 698	12	DelveInsight 2020
Total		**789 200**		

* Estimée sur la population canadienne totale en 2015=35.7 millions, Source : Statistique Canada, (https://www150.statcan.gc.ca/), Tableau 17-10-0005-01

5.4. Evènements importants dans le développement des activités de l'émetteur

2013

Création d'Aelis Farma pour développer les CB_1-SSi et les amener sur le marché. Aelis Farma est créée fin 2013 et est opérationnelle début 2014 à la suite d'un investissement d'environ 200.000 euros par ses fondateurs et 1,3 million d'euro d'investisseurs d'amorçage (Tour A). La science sous-tendant la création de la Société est basée sur la découverte par le groupe de recherche de Pier Vincenzo Piazza au Neurocentre Magendie de l'INSERM à Bordeaux de l'inhibition spécifique de certaines voies de signalisation du récepteur CB_1 par la prégnénolone (2005-2008), et sur le développement d'une première bibliothèque de dérivés de la prégnénolone non métabolisables (2009-2013) qui donneront naissance aux CB_1-SSi.

Aelis Farma obtient de l'INSERM une licence exclusive pour les deux brevets protégeant les dérivés de la prégnénolone. Aelis Farma obtient une licence mondiale exclusive pour tous usages, avec droit de sous-licence des deux brevets protégeant les dérivés non métabolisés de la prégnénolone déposés par l'INSERM en 2011-2012.

2014-2015

Publication dans la revue *Science* des effets de la prégnénolone sur le récepteur CB_1. Cet article du groupe du Dr Piazza (Vallée et al. 2014) décrit le nouveau mécanisme de régulation médié par la prégnénolone qui semble protéger le cerveau d'une activation excessive du récepteur CB_1 par une inhibition spécifique de certaines voies de signalisation de ce récepteur.

Identification et sélection de la première génération de CB_1-SSi. Aelis Farma identifie un squelette chimique spécifique qui rend les dérivés de la prégnénolone très sélectifs, non toxiques in vitro et facilement formulables.

Aelis Farma obtient 2,8 millions d'euros de financements non dilutifs. Aelis Farma reçoit plusieurs subventions et prêts non remboursables de plusieurs institutions françaises (Bpifrance, Région Nouvelle-Aquitaine, MILDECA, projet Brain de l'Université de Bordeaux).

AEF0117 est sélectionné comme premier CB_1-SSi candidat-médicament et Aelis Farma effectue le développement préclinique de ce composé. AEF0117 complète avec succès les études précliniques nécessaires à la demande d'autorisation de première administration à l'homme, montrant des caractéristiques ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) favorables.

La découverte des CB_1-SSi est reconnue par de prestigieux prix scientifiques français. Pier Vincenzo Piazza reçoit en 2015 le Grand Prix de l'INSERM et le Grand Prix de Neurologie de l'Académie des Sciences (voir l'annexe aux références), deux des prix scientifiques les plus prestigieux en France, pour sa contribution à la compréhension des pathologies comportementales et la découverte des CB_1-SSi.

2016

Approbation de l'IND par la FDA pour AEF0117. Aelis Farma obtient de la FDA le statut de Investigational New Drug (IND) pour AEF0117 qui permet de démarrer le développement clinique de ce composé dans les troubles de l'usage du cannabis (CUD).

Aelis Farma obtient une subvention du NIH-NIDA américain (3,3 millions d'USD). Aelis Farma en collaboration avec le Pr. Haney de l'Université de Columbia (New York, USA) obtient une subvention de 3,3 millions d'USD du NIH-NIDA (programme Alliance stratégique) pour soutenir les premières phases du développement clinique de AEF0117 : phase 1, SAD (étude AEF0117-101) ; phase 1, MAD (étude AEF0117-102) et phase 2a (étude AEF0117-201).

2016-2018

Aelis Farma découvre les propriétés de AEF0217 comme traitement potentiel des troubles cognitifs. Le "Bordeaux Maze", un nouveau test comportemental permettant d'étudier la mémoire de travail chez des sujets trisomiques et chez des souris trisomiques avec la même procédure est validé, et une forte preuve de l'efficacité préclinique de AEF0217 est obtenue.

Aelis Farma synthétise une nouvelle bibliothèque de CB_1-SSi. Ces composés sont basés sur les CB_1-SSi précédents mais présentent une diversité chimique et fonctionnelle accrue

2017

Aelis Farma réalise un tour de table B (8,3 millions d'euros). Bpifrance, Irdi-Soridec gestion, Inserm Transfert initiative, ACI et NACO (fonds de la Région Nouvelle-Aquitaine) participent à ce tour de table.

Pier Vincenzo Piazza devient le président d'Aelis Farma. Le Dr Piazza quitte son poste de directeur du Neurocentre Magendie de l'INSERM à Bordeaux et devient le président à plein temps d'Aelis Farma.

2018

Aelis Farma dépose un brevet de méthode d'utilisation pour AEF0117. Ce brevet protège l'utilisation de AEF0117 pour le traitement des troubles liés au cannabis, renforçant ainsi la protection de AEF0117 fournie par le brevet de matière.

AEF0117 complète avec succès le programme de phase 1 chez des volontaires sains. Ce programme comprend des études à dose unique ascendante (SAD) et à doses multiples ascendantes (MAD). Les résultats de ces études cliniques démontrent que AEF0117 est bien toléré et présente des profils d'innocuité et de pharmacocinétique favorables.

Aelis Farma dépose un brevet de méthode d'utilisation pour AEF0217. Ce brevet protège l'utilisation de AEF0217 pour le traitement des troubles cognitifs et en particulier le syndrome de Down, le syndrome de l'X fragile et les troubles cognitifs liés au vieillissement, renforçant ainsi la protection de AEF0217 fournie par le brevet de composition.

2019

Aelis Farma réalise une extension du financement du tour B-2017 (2,8 millions d'euros). La Région Nouvelle-Aquitaine est l'investisseur principal de ce tour de table dans Aelis Farma. Ce tour de financement est réalisé pour financer les études précliniques permettant de déposer une demande d'autorisation d'administration à l'homme pour AEF0217.

2019-2020

Aelis Farma initie et complète l'étude de phase 2a avec AEF0117 dans les troubles de l'usage du cannabis. Cette étude est réalisée sur des volontaires de recherche souffrant de troubles de l'usage du cannabis (CUD) dans le service du Pr. Margaret Haney de l'Université de Columbia (New York, USA). AEF0117 démontre une efficacité significative dans la réduction de l'impact du cannabis sur le cerveau, tel que mesurée par les effets subjectifs du cannabis, et dans la motivation à consommer du cannabis, telle que mesurée par l'auto-administration de cannabis.

2020

Anders Gersel Pedersen rejoint Aelis Farma en tant que président du Conseil d'dministration. En tant qu'ancien vice-président exécutif pour la recherche et le développement chez Lundbeck et précédemment directeur de l'oncologie clinique chez Eli Lily, le Dr Gersel Pedersen renforce le Conseil d'Administration avec une vision stratégique du développement clinique et industriel.

Aelis Farma sélectionne plusieurs nouvelles molécules dans la bibliothèque de nouveaux CB_1-SSi. Cette première sélection contient de composés qui semblent sélectifs et non-neurotoxiques in vitro

2021

Janvier. Aelis Farma obtient une subvention Horizon 2020 de la Commission européenne de 6 millions d'euros (projet ICOD) pour AEF0217. Cette subvention est obtenue en collaboration avec cinq centres cliniques européens et finance le développement clinique de AEF0217 dans le syndrome de Down. Aelis Farma saura le sponsor de ces études et le Prof. Rafael de La Torre l'investigateur principal.

Avril. Réunion post-phase 2 avec la FDA pour AEF0117. Cette réunion a permis de valider le développement global de AEF0117 pour le traitement des troubles de l'usage du cannabis (CUD). En particulier, le protocole de la phase 2b et les développements non-cliniques et cliniques complémentaires nécessaires pour préparer le composé pour la phase 3 sont discutés et validés par la FDA.

Juin. Aelis Farma et Indivior PLC, signent un accord d'option de licence pour le développement de AEF0117. L'accord d'option de licence avec Indivior PLC, le spécialiste biopharmaceutique leader dans le traitement des addictions, permettra le financement complet du programme de développement de AEF0117 dans le domaine des troubles liés au cannabis et fournit un partenaire idéal pour la commercialisation potentielle de AEF0117.

Septembre. L'Agence Espagnole du médicament (AEMPS) a approuvé le programme de phase 1 chez des volontaires sains avec AEF0217. Ce programme de phase 1 sponsorisé par Aelis Farma sera réalisé à l'IMIM de Barcelone avec le Prof. Rafael de la Torre comme investigateur principal. Ce programme clinique comprend trois parties : une étude testant différentes Doses Ascendantes Uniques (SAD), une étude testant des Doses Ascendantes Multiples (MAD) et une étude évaluant l'effet des aliments sur l'absorption de AEF0217.

Octobre. AEF0217 est administré pour la première fois chez l'homme. Cette première administration AEF0217 à des volontaires sains à l'IMIM de Barcelone marque le début du programme de phase 1 de AEF0217 approuvé par l'AEMPS en septembre. Les deux premières cohortes de patient ont été complétée avec succès et AEF0217 montre des caractéristiques de tolérabilité et de pharmacocinétique favorable.

Novembre. Aelis Farma et l'Université de Columbia obtiennent une deuxième subvention NIH-NIDA (4,5 millions d'USD) pour AEF0117. Cette subvention obtenue en collaboration avec les Professeurs Frances Levin et Margaret Haney de l'Université de Columbia (New York, US) soutiendra la deuxième phase de développement de AEF0117 qui comprend une étude de phase 2b sur les troubles de l'usage du cannabis et des études cliniques et non-cliniques complémentaires contribuant à préparer le composé pour la phase 3. Toutes les études seront sponsorisées par Aelis Farma.

5.5. Stratégie et objectifs de l'émetteur

5.5.1. Stratégie et objectifs spécifiques pour AEF0117

AEF0117, le composé le plus avancé d'Aelis Farma, a été optimisé pour le traitement des effets néfastes de la consommation excessive de cannabis et a terminé avec des résultats positifs une étude clinique de phase 2a chez des volontaires de recherche souffrant de troubles de l'usage du cannabis. La Société prévoit de commencer au deuxième trimestre 2022 une étude de phase 2b visant à évaluer chez 330 patients le potentiel thérapeutique de AEF0117 dans les troubles de l'usage du cannabis.

L'accord d'option de licence exclusive (juin 2021) avec Indivior PLC, un leader mondial dans le domaine du traitement des addictions (voir Section 20 - Contrats importants) permet de combiner l'expertise d'Aelis Farma dans le domaine des cannabinoïdes et du CB_1 avec celle d'Indivior PLC dans le traitement des dépendances. Cet effort combiné vise à accélérer le développement actuel de AEF0117 afin qu'il soit prêt à entrer dans le programme de phase 3 à la fin de la phase 2b. Les deux partenaires prévoient également effectuer une phase 3 aux États-Unis et une autre dans l'Union Européenne afin d'obtenir rapidement l'approbation dans les deux régions.

L'accord, signé en juin 2021, est un accord d'option de licence, dans lequel Indivior PLC a payé des frais d'option de 30 millions d'USD pour acquérir le droit exclusif d'acquérir une licence exclusive sur AEF0117 pour le traitement des troubles liés au cannabis et d'autres types de dépendances. Si l'option est exercée par Indivior PLC, la Société recevra un second paiement forfaitaire de 100 millions d'USD ainsi que des paiements conditionnels en fonction d'étapes de développement, réglementaires puis commerciales jusqu'à 340 millions d'USD et à des redevances entre 12 % et 20% sur les ventes d'AEF0117. Selon les termes de l'accord, Aelis Farma contrôlera les opérations jusqu'à la fin du programme de phase 2b et Indivior PLC dirigera les opérations pour l'exécution de la phase 3. Après l'exercice de l'option, Indivior couvrira tous les frais de développement, d'Enregistrement et de commercialisation de AEF0117.

5.5.2. Stratégie et objectifs spécifiques pour AEF0217

La cible clinique de AEF0217 est le traitement des troubles cognitifs. L'objectif stratégique d'Aelis Farma pour AEF0217 est de développer ce composé de façon autonome au moins jusqu'à la fin du programme de phase 2 et après cette étape, tout en restant ouvert à l'évaluation d'un partenariat potentiel, d'amener le composé jusqu'à l'Autorisation de Mise sur le Marché.

La première cible d'application thérapeutique pour AEF0217 est le déficit cognitif du syndrome de Down pour lequel l'ensemble du développement clinique et non-clinique jusqu'à la phase 2b incluse, a été entièrement conçu, validé et démarré.

S'appuyant sur la preuve préliminaire d'efficacité de AEF0217 dans d'autres troubles cognitifs, Aelis Farma prévoit également d'étendre le programme clinique de phase 2 de AEF0217 à au moins un autre type de troubles cognitifs afin d'évaluer le plein potentiel de ce composé.

Enfin, comme pour AEF0117, Aelis Farma prévoit effectuer, en parallèle à l'étude de phase 2 sur le syndrome de Down, les développements clinique et non clinique complémentaires nécessaires pour que ce composé soit prêt à entrer en phase 3 à la fin de la phase 2.

5.5.3. Stratégie et objectifs spécifiques pour les nouveaux CB_1-SSi

Aelis Farma crible et développe activement sa bibliothèque de nouveaux CB_1-SSi et a sélectionné plusieurs candidats précoces.

La Société prévoit de sélectionner et de faire entrer un nouveau candidat-médicament en développement non clinique en 2023. Dans le process de sélection de la pathologie cible, Aelis Farma a l'intention de donner la priorité aux maladies orphelines qui impliquent le CB_1, ce qui peut permettre un développement et un accès au marché plus rapides.

5.5.4. Stratégie Générale : maintenir le leadership mondial de la Société dans le domaine de la pharmacologie des inhibiteurs spécifiques de la signalisation

Avec la découverte d'inhibiteurs spécifiques de la signalisation, Aelis Farma a ouvert un nouveau domaine de la pharmacologie clinique. La Société vise à maintenir et à étendre son leadership dans ce domaine par les stratégies clés suivantes :

- **Continuer de développer des inhibiteurs spécifiques de la signalisation CB_1**. A cet effet, la Société a l'intention de continuer à élargir sa bibliothèque de CB_1-SSi et de collaborer davantage avec des groupes universitaires impliqués dans le développement de nouveaux médicaments ciblant le CB_1 afin d'évaluer la possibilité d'acquérir de nouvelles entités moléculaires avec un mécanisme d'action innovant à un stade précoce de développement.
- **Elargir la cible moléculaire des inhibiteurs spécifiques de la signalisation**. Les candidats-médicaments d'Aelis Farma ciblent actuellement de manière sélective le récepteur CB_1. Cependant, l'expérience et les connaissances acquises dans ce domaine spécifique offrent à Aelis Farma un savoir-faire unique pour essayer de développer d'autres inhibiteurs spécifiques de signalisation pour les récepteurs du système nerveux central qui sont des cibles majeures pour le développement de médicaments, comme les récepteurs dopaminergiques, bêta-adrénergiques, glutamatergiques et opioïdes.

5.5.5. Stratégie de financement et allocation des ressources

La Société dispose aujourd'hui de ressources financières nécessaires lui permettant d'exécuter les phases 2b pour AEF0117 dans le CUD et pour AEF0217 dans les déficits cognitifs du syndrome de Down (Fig. 17). La levée de fonds envisagée vise à financer l'accélération du développement de ces deux candidats-médicaments en effectuant les études complémentaires nécessaires à l'entrée en phase 3 à la fin des phases 2b. Elle vise aussi à tester une autre indication thérapeutique pour AEF0217 et à entrer en développement un autre candidat-médicament issu de la librairie de nouveaux CB_1-SSi. Ce plan de développement va générer une dense série d'annonces entre 2022 et 2024 (Fig.16).

FIGURE 16. PLAN DE DEVELOPPEMENT ET FLUX D'ANNONCES

5.6. Information sur les dépendances de l'émetteur : brevets et licences

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur

Résumé

- La Société est copropriétaire et/ou licenciée exclusive de tous les brevets portant sur ses molécules.
- La combinaison d'un brevet de composition et d'un brevet d'application permet une protection forte pour chacune de ses molécules
- Des brevets ont été déposés et validés dans tous les territoires pertinents pour son activité (notamment l'Europe, l'Amérique du Nord, et l'Australie).

de l'industrie pharmaceutique. S'agissant de la gestion de l'ensemble du portefeuille et demandes de brevets, de marques et des autres questions liées à la propriété intellectuelle, la Société s'appuie sur les conseils de cabinets externes spécialisés ainsi que sur des compétences internes.

5.6.1. Politique de protection de la propriété intellectuelle

5.6.1.1. Acquisition et préservation des droits de propriété intellectuelle

La Société s'appuie sur le principe du secret des affaires pour les informations exclusives qui ne peuvent pas être protégées par un brevet ou pour lesquelles une protection par brevet paraît inadaptée. Bien qu'il soit difficile de protéger les secrets des affaires, la Société prend toutes les mesures nécessaires afin de protéger ses informations exclusives, y compris en limitant l'accès à ses locaux, en sécurisant ses systèmes d'information et en insérant une clause de confidentialité dans le contrat de travail de ses salariés. Ainsi, l'intégrité et la confidentialité de ses données, de ses secrets des affaires, de son savoir-faire et de ses informations confidentielles devraient être préservées. De plus, la Société conclut des accords de confidentialité avec ses stagiaires, consultants, conseillers et éventuels partenaires tiers, afin d'interdire la divulgation de ses informations confidentielles.

En France, conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, toute invention brevetable réalisée par un salarié dans l'exécution soit d'un contrat de travail comportant une mission inventive qui correspond à ses fonctions effectives, soit d'études et de recherches qui lui sont explicitement confiées, appartiennent à l'employeur. Les salariés de la Société travaillant en Recherche et Développement sont liés à la Société par un contrat de travail leur confiant une mission inventive et comprenant une clause relative à la cession des inventions développées par ces salariés à la Société. La Société déclare respecter les obligations légales en termes de rémunération supplémentaire des salariés inventeurs.

De plus, tous les contrats avec ses prestataires de service et partenaires tiers, font l'objet d'une revue spécifique pour s'assurer que les termes contractuels relatifs à la propriété intellectuelle spécifient que toute propriété qui résulte de l'objet défini dans le contrat appartient à la Société et que tout résultat inattendu extérieur au contrat pourrait être partagé. La Société assure également

une sensibilisation permanente de son personnel aux modes de protection, à l'importance et aux enjeux de la propriété intellectuelle.

La Société est licenciée exclusive des quatre familles de brevets couvrant ses deux candidats-médicaments : AEF0117 et AEF0217 qu'elle en soit copropriétaire ou non. La Société est copropriétaire des deux familles de brevets relatives aux méthodes de traitement de ses candidats-médicaments (brevets d'application) : famille n°WO2019/162328 « *3beta-(4-methoxybenzyloxy)-pregn-5-en-20-one for use in the treatment of Cannabinoids-Related Disorders* » et famille n°WO2020/127468 « *3β-(benzyloxy)-17α-methyl-pregn-5-en-20-one for use in the treatment of Cognitive Disorders* ».

5.6.1.2. Dépôt de brevets

L'objectif de la Société est de protéger toutes ses innovations en déposant des demandes de brevet, lorsque cela est possible et pertinent, soutenant ainsi le développement de ses activités. La stratégie habituelle de la Société consiste à déposer des demandes initiales de brevet, connues sous le nom de dépôts prioritaires, dès que l'invention a été définie et que les résultats techniques sont suffisants pour étayer la demande de brevet. La Société dépose habituellement cette demande prioritaire auprès de l'Office européen des brevets qui émet un rapport de recherche détaillé et complet. Le dépôt de la demande internationale en vertu du Traité de coopération en matière de brevet (« PCT ») est ensuite fait dans la limite des 12 mois après le dépôt de la demande prioritaire. La prise de connaissance de ce rapport de recherche permet à la Société d'avoir une première connaissance de la force de sa demande prioritaire et de pouvoir compléter et/ou amender la demande si besoin et en fonction des nouveaux résultats générés.

Ce dépôt par la voie PCT permet, 18 mois plus tard (dans la plupart des pays), d'entrer en phase nationale ou régionale, c'est-à-dire de choisir, parmi les 154 États contractants du PCT, ceux dans lesquels la Société souhaite requérir une protection. La demande de brevet entre alors dans une phase dite "nationale" ou « régionale » où chaque office national ou régional de brevets va évaluer la demande de brevet conformément à ses législations et procédures nationales/régionales. Les offices s'appuient généralement sur les résultats de la recherche réalisée par l'office où a été déposé le dépôt international. Conformément à la demande prioritaire, la Société dépose cette demande auprès de l'Office européen des brevets qui émet également, à ce stade, un rapport de recherche et une opinion écrite très complète. Selon les demandes, la Société peut décider de déposer dans des pays non contractants du PCT, ce dépôt se faisant alors en même temps que la demande internationale.

Le caractère fortement innovant de ses projets a permis à la Société d'obtenir des brevets dans de nombreuses zones géographiques, ce qui la met en position de force par rapport à d'éventuels contrefacteurs. Le portefeuille de brevets de la Société est en évolution constante et fait l'objet de revues régulières, afin d'assurer sa bonne adéquation avec les objectifs et les activités de la Société, notamment en ce qui concerne les projets en développement.

La Société poursuit une stratégie active pour protéger ses inventions et sa propriété intellectuelle. Pour cela, elle a, dans ses projets de développement clés, une protection forte des molécules candidats-médicaments en tant que telles et elle renforce sa propriété intellectuelle en protégeant l'application spécifique de ces molécules dans le domaine thérapeutique ou les indications thérapeutiques d'intérêt.

En protégeant, de manière systématique, les molécules des candidats-médicaments développés par la Société et leurs principaux usages, la Société vise à empêcher toute exploitation commerciale de ses candidats-médicaments par tout tiers, dans n'importe quel domaine durant la durée de validité des brevets de composition, et de façon plus restrictive dans les applications thérapeutiques d'intérêt lorsque seul un brevet d'application est en vigueur.

La Société veille à déposer des demandes de brevet à chaque fois que la nouveauté et l'activité inventive de ses inventions le rendent possible, que ce soit autour des produits AEF0117 et AEF0217 pour étendre et renforcer leur protection par brevet, que de ses différents projets relatifs à de futurs candidats-médicaments, ou, plus généralement, de toute invention relative au savoir-faire de la Société.

5.6.1.3. Veille juridique de propriété intellectuelle

La Société surveille aussi les produits commercialisés par ses concurrents et intentera des actions en contrefaçon si de tels agissements sont de nature à violer ses droits de propriété intellectuelle et à lui causer un préjudice.

Toutes les demandes de brevet et brevets de tiers, portés à la connaissance de la Société, notamment au cours des procédures d'examen des demandes de brevets de la Société, ont fait l'objet d'un examen scrupuleux quant à leur éventuel impact sur la brevetabilité de ses candidats-médicaments et autres projets.

Il est toutefois rappelé qu'il n'y a pas de certitude qu'une demande de brevet particulière donnera lieu à un brevet délivré, dans toute ou n'importe quelle juridiction où ce dépôt a eu lieu, ni que la délivrance d'un brevet dans une juridiction entrainera une délivrance dans d'autres juridictions. Il n'y a pas non plus de certitude que les brevets et demandes de brevet de la Société ne seront pas contestés par des tiers, sur la base d'un argument en invalidité ou d'un conflit avec les brevets de ces tiers, ni que la Société n'aura pas besoin de licences de tiers pour exploiter ses propres brevets. Il n'y a pas de certitude enfin que les brevets de la Société, une fois obtenus, ne feront pas l'objet de tentatives de contournement ou de violation par des tiers. Ainsi, la Société ne peut garantir, de manière certaine, que la portée de la protection offerte par ses brevets sera suffisante pour la protéger contre tous tiers. Par ailleurs, les Accords de Confidentialité peuvent être violés. Dans une telle hypothèse, la Société pourrait ne recevoir qu'une indemnisation pécuniaire (dommages et intérêts) ne réparant pas pleinement une telle violation. Pour en savoir plus, se référer à la Section 3.3.3 « Risques liés à l'obtention des titres de propriété intellectuelle ».

5.6.2. Portefeuille de brevets

AEF0117 et AEF0217 sont respectivement protégés par deux types de familles de brevets. En effet, chaque candidat-médicament est protégé par un brevet de composition, puis par un brevet d'application spécifique (Figure 17).

La Société a des licences exclusives mondiales avec un droit de sous licence pour toutes les familles de brevets décrites en Fig.17 et elle est copropriétaire des brevets d'application (voir Section 20.1).

FIGURE 17. PROTECTION PAR BREVETS DES CANDIDATS-MEDICAMENTS

Les deux brevets de composition couvrant les deux candidats-médicaments de la Société ont été déposés et validés dans de nombreux pays (Afrique du Sud, Australie, Canada, Chili, Chine, États-Unis, Europe, Japon, Nouvelle-Zélande et Russie notamment). Les brevets d'application ont également été déposés et sont en cours d'examen auprès des offices de nombreux pays (Tableau 4 et Error! Reference source not found.).

Cette stratégie a permis à la Société de bâtir un portefeuille de brevets large qui lui confère une forte protection sur ces deux projets en développement. Les deux molécules, en tant que telles, pourront être protégées par des brevets de composition jusqu'en mai 2032 pour AEF0217 et jusqu'en novembre 2033 pour AEF0117, dans les pays où ils ont fait l'objet d'une délivrance (Tableau 4 et Error! Reference source not found.). Une protection supplémentaire pourra éventuellement être apportée par les brevets couvrant leur application dans les domaines thérapeutiques d'intérêt, en cours d'examen, et qui pourront prolonger la protection jusqu'en 2039.

De plus, il existe plusieurs dispositifs de prolongation de la durée de protection des brevets selon les pays, qui dépendent notamment de la date de mise sur le marché du produit objet du/des brevets.

TABLEAU 4 - DETAILS DES FAMILLES DE BREVETS COUVRANT AEF0117

3-(4'-substituted)-benzyl-ether derivatives of pregnenolone **Numéro de publication : WO2014083068** **Date de dépôt : 27/11/2013**			**3β-(4-methoxybenzyloxy)pregn-5-en-20-one for use in the treatment of Cannabinoids-Related Disorders** **Numéro de publication : WO2019162328** **Date de dépôt : 20/02/2019**		
Pays	Numéro de dépôt	Etat à l'office	Pays	Numéro de dépôt	Etat à l'office
Afrique du Sud	2015/03326	Délivré	Afrique du Sud	2020/04602	En examen
Australie	2013351190	Délivré	Australie	2019223049	En examen
Brésil	112015012194-2	En examen	Brésil	112020017026-7	En examen
Canada	2 892 347	Délivré	Canada	3 090 975	En examen
Chili	2015-01438	Délivré	Chili	2020-2147	En examen
Chine	201380062354.2	Délivré	Chine	201980013958.5	En examen
Colombie	15144580	Délivré	Corée du Sud	10-2020-7024076	En examen
États-Unis	14/443 778	Délivré	États-Unis	16/968 237	En examen
Europe*	13795536.5	Délivré	Europe	19705190.7	En examen
Inde	1087/MUMNP/2015	En examen	Israël	276697	En examen
Japon	2015-544455	Délivré	Japon	2020-566324	En examen
Mexique	MX/A/2015/006724	Délivré	Mexique	MX/A/2020/008687	En examen
Nouvelle-Zé-lande	708086	Délivré	Nouvelle-Zé-lande	766623	En examen
Pérou	1377-2017/DIN	Délivré	Russie	2020130586	En examen
Russie	2015125568	Délivré			

*37 Etats validés : AL; AT; DE; BE; BG; CY; HR; DK; ES; EE; FI; FR; GB; GR; HU; IE; IS; IT; LV; LT; LU; MK; MT; MC; NO; NL; PL; PT; CZ; RO; SM; RS; SK; SI; SE; CH; TR.

TABLEAU 5 - DETAILS DES FAMILLES DE BREVETS COUVRANT AEF0217

Antagonists of CB_1 receptor **Numéro de publication : WO2012160006** **Date de dépôt : 18/05/2012**			**3β-(benzyloxy)-17α-methyl-pregn-5-en-20-one for use in the treatment of Cognitive Disorders** **Numéro de publication : WO2020127468** **Date de dépôt : 18/12/2019**		
Pays	Numéro de dépôt	Etat à l'office	Pays	Numéro de dépôt	Etat à l'office
Afrique du Sud	2013/08702	Délivré	Afrique du Sud	2021/03284	En examen
Australie	2012260955	Délivré	Australie	2019409912	En examen
Brésil	112013029673-9	Délivré	Brésil	112021011654-0	En examen
Canada	2 836 612	Délivré	Canada	3 118 210	En examen
Chili	2013-03333	Délivré	Chili	2021 01458	En examen
Chine	201280034970.2	Délivré	Chine	201980081303.1	En examen
États-Unis	14/118 420	Délivré	Corée du Sud	10-2021-7019491	En examen
Europe*	12721545.7	Délivré	États-Unis	17/414 826	En examen
Inde	10964/DELNP/2013	Délivré	Europe	19831675.4	En examen
Japon	2015-252341	Délivré	Israël	284032	En examen
Nouvelle-Zélande	618019	Délivré	Japon	2021-534632	En examen
Russie	2013156687	Délivré	Mexique	MX/A/2021/006904	En examen
			Nouvelle-Zélande	776093	En examen
			Russie	2021 117 520	En examen

*37 Etats validés : AL; AT; DE; BE; BG; CY; HR; DK; ES; EE; FI; FR; GB; GR; HU; IE; IS; IT; LV; LT; LU; MK; MT; MC; NO; NL; PL; PT; CZ; RO; SM; RS; SK; SI; SE; CH; TR

La protection par brevet dure généralement 20 ans à compter de la date de dépôt du brevet. De par les nombreuses études nécessaires au développement préclinique et clinique préalables à l'Autorisation de Mise sur le marché d'un Médicament (« AMM »), une portion significative du temps de protection dont bénéficie une molécule donnée est, en général, déjà écoulée lorsque celle-ci obtient une AMM, notamment concernant ses premiers brevets ayant une portée large. Un dispositif particulier au domaine pharmaceutique permet de prolonger, dans certains cas, cette période de protection de base afin de compenser les délais dus au développement des produits et à leur Enregistrement. Par exemple, dans les différents pays de l'Union Européenne, il est possible, au moyen d'un Certificat Complémentaire de Protection (ou « CCP »), d'obtenir jusqu'à 5 ans de protection supplémentaire sur un médicament. Ceci ne sera possible que si la durée de protection du brevet de base additionnée à celle du CCP n'excède pas 15 ans à compter de la date d'obtention de la première AMM. Aux États-Unis, un dispositif similaire appelé le Patent Term Extension (« PTE ») existe mais dépend de plus de variables telles que la durée des études cliniques ou l'obtention du brevet protégeant le produit. Il permet lorsque toutes les conditions sont réunies de prolonger jusqu'à 5 ans la durée initiale du brevet, à condition que, une fois la durée restante du brevet, incluant toute protection complémentaire issue de la procédure du Patent Term Adjustment

(voir ci-dessous) et la durée supplémentaire de protection additionnées, la protection du brevet n'excède pas 14 ans à compter de la date d'obtention de l'AMM aux États-Unis.

De plus, en cas de retard de l'Office américain des brevets (« USPTO ») lors de la procédure de délivrance du brevet, la durée de protection du brevet peut être prolongée via la procédure de Patent Term Adjustment (« PTA »). La Société a obtenu, grâce à ce mécanisme, 681 jours de protection supplémentaire aux États-Unis pour le brevet de composition « *Antagonists of CB_1 receptor* » qui couvre AEF0217 en tant que tel.

D'autres dispositifs de type réglementaire permettent également d'apporter une protection spécifique aux acteurs de l'industrie pharmaceutique. En effet, ces dispositifs permettent une protection supplémentaire aux sociétés mettant sur le marché de nouvelles molécules en rendant exclusives leurs données de développement précliniques et cliniques communiquées aux autorités en vue de la délivrance d'une AMM. En Europe, il est ainsi possible d'obtenir jusqu'à 11 ans d'exclusivité selon un système nommé 8+2+1 :

- « 8 » : Une autre société ne pourra déposer une demande d'AMM pour un médicament générique que 8 ans après la délivrance de l'AMM du médicament princeps. Il s'agit d'une exclusivité portant sur les données de l'AMM.
- « +2 » : le médicament générique ne pourra être commercialisé avant le terme d'une période de 10 ans (8+2) suivant l'AMM du médicament princeps. Il s'agit donc ici d'une exclusivité de commercialisation.
- « +1 » : cette période de 10 ans peut éventuellement être prolongée d'1 an si le titulaire de l'AMM du médicament princeps obtient, pendant les 8 premières années, une autorisation pour une indication thérapeutique nouvelle apportant un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes.

Des dispositifs similaires, qui s'avèrent une source de protection non négligeable, existent dans d'autres pays et notamment aux États-Unis et au Japon.

Il est difficile de calculer et de garantir à ce jour l'extension de la protection des brevets de la Société par ces mécanismes. Toutefois les brevets de la Société sont éligibles à certains d'entre eux et la Société déploiera ses meilleurs efforts pour obtenir une extension de la protection de ses brevets au travers de ces mécanismes.

5.6.3. Autres éléments de propriété intellectuelle

À la date du présent Document d'Enregistrement, la Société est titulaire de la marque française verbale AELIS FARMA n° 13 4 054 214, déposée le 12 décembre 2013 pour désigner des produits et services des classes 1 (ex : « *produits chimiques destinés à l'industrie* »), 5 (ex : « *produits pharmaceutiques et vétérinaires* »), 9 (ex : « *appareils et instruments scientifiques* »), 10 (ex : « *appareils et instruments chirurgicaux* ») et 42 (« *recherches scientifiques et techniques* »).

La Société a enregistré en supplément du nom de domaine pointant vers le site internet de la Société (https://www.aelisfarma.com), un certain nombre de noms de domaine, centrés notamment autour de sa dénomination sociale ainsi que de possibles variations.

5.6.4. Conflits et actions en justice

A la date du présent Document d'Enregistrement, la Société n'est impliquée dans aucune procédure de résolution à l'amiable de litiges ni dans aucune action judiciaire ou administrative portant sur la propriété intellectuelle.

5.7. Investissements

La Société n'a pas réalisé des investissements importants dans aucun des exercices de la période couverte par les informations financières historiques présenté dans ces documents. Aelis Farma a effectué environ 30K€ d'investissement par an qui concerne des investissements incorporels (redevance contractuelle due au titre des licences des brevet, voir Section 8.2.2). Entre le 30 juin et le 31 décembre 2021, Aelis Farma a effectué un investissement d'environ 154K€ correspondant à des nouveaux équipements pour le laboratoire de screening.

5.8. Position concurrentielle

5.8.1. Position concurrentielle de AEF0117 dans le domaine des troubles du cannabis

Aelis Farma estime qu'à ce jour que AEF0117 est le composé le plus avancé et le seul qui pourrait fournir un traitement global des conséquences néfastes de la consommation excessive de cannabis, telles que le CUD et la psychose induite par le cannabis.

Trois sociétés (Opiant, Anebulo et MaKScientific) développent des antagonistes du récepteur CB_1 dans le domaine des troubles liés au cannabis. Ces médicaments ont un profil pharmacologique plus ou moins similaire à celui du rimonabant, antagoniste CB_1 de première génération, qui a été retiré du marché en 2008 en raison d'effets secondaires psychiatriques (dépression et anxiété). Il est important de noter à cet égard que le rimonabant était considéré non seulement comme un antagoniste mais aussi un agoniste inverse du récepteur CB_1 (Pertwee, 2005). Les agonistes inverses ne bloquent pas seulement toute l'activité du récepteur, comme le font les antagonistes, mais ils l'inversent activement en dessous de l'activité intrinsèque que le récepteur présente en l'absence de toute stimulation.

Anebulo (ANEB-001) et Opiant (OPNT004) développent des antagonistes de première génération du récepteur CB_1 qui, comme le rimonabant, sont des antagonistes/agonistes inverses. Cependant, en raison des effets secondaires attendus et connus de ces médicaments, leur développement est limité à une utilisation à dose unique visant à combattre l'effet intoxicant aigu du cannabis dans un contexte de service d'urgences, ce qui n'est pas une cible pour AEF0117. A la connaissance de la Société, les essais cliniques de phase 2 de ces composés dans cette indication n'ont pas encore commencé. De plus, Opiant est en train de reformuler OPNT004 pour obtenir une forme injectable, la forme orale ayant une pharmacocinétique non compatible avec une utilisation pour contrecarrer les effets d'une intoxication aigue par le cannabis.

MakScientific a évalué dans des études précliniques un troisième antagoniste CB_1, AM4113, pour son potentiel dans le traitement de la dépendance au cannabis, qui est l'une des cibles de AEF0117. AM4113 est supposé ne pas avoir de propriétés d'agonistes inverses (antagonistes neutres) et pourrait donc avoir un meilleur profil de sécurité que ANEB-001 et OPNT004. Cependant, l'AM4113 conserve au moins certains des effets secondaires typiques des autres antagonistes CB_1 (Hodge *et al*., 2008; Järbe *et al*., 2008) et précipite également le sevrage chez les

animaux dépendants au THC (Tai *et al*., 2015), ce qui rend son utilisation peu pratique chez les patients dépendants du cannabis. Aucune information supplémentaire n'a été fournie par MakScientific sur ce projet depuis 2018.

On pourrait également s'attendre à ce que des tentatives soient faites à l'avenir pour développer des extraits de cannabis ou des agonistes synthétiques du CB_1 comme thérapie de substitution pour le traitement de l'addiction au cannabis. Cependant, pour pouvoir remplacer le cannabis, ces produits pharmaceutiques devront conserver la plupart des effets du cannabis, y compris ses conséquences négatives. En général, les thérapies substitutives ne sont pas efficaces lorsque la drogue qui provoque l'addiction a des effets négatifs. C'est pourquoi il n'existe pas de thérapies substitutives pour l'alcoolisme et la cocaïnomanie.

Une étude de phase 2, sponsorisée par son investigateur le Prof. D'Souza de l'Université de Yale, est actuellement menée pour évaluer les effets d'une dose d'inhibiteur de FAHH, PF 04457845, sur le sevrage au cannabis et sur la consommation de cannabis. Cette étude suit une étude de phase 2a du même investigateur (D'Souza *et al*., 2019) dans laquelle PF 04457845 a semblé capable de diminuer les symptômes de sevrage du cannabis et modérément la consommation de cannabis. Le raisonnement qui sous-tend ces études est que l'augmentation de l'endocannabinoïde anandamide induite par l'inhibiteur de FAHH pourrait se substituer au THC en diminuant les symptômes négatifs observés pendant le sevrage du cannabis et la motivation à consommer du cannabis. Cependant, après le début de ces études PF 04457845 a été acquis par Jazz Pharmaceuticals, et il se nomme désormais JZP150. Jazz Pharmaceuticals n'a pas exprimé publiquement son intérêt pour l'utilisation de JZP150 dans le contexte des troubles de l'usage du cannabis et a déclaré vouloir développer ce composé pour le traitement des troubles de stress post traumatique (TSPT).

Le site clinical trial.gov fait également état de plusieurs essais terminés et en cours, réalisés par des groupes universitaires qui visent à analyser les effets sur la consommation de cannabis de médicaments déjà sur le marché pour d'autres indications. Il s'agit d'une situation courante pour les maladies psychiatriques qui n'ont pas de traitement. La Société estime toutefois que ces études, en raison de leur méthodologie et de leur rationnel, principalement basé sur la sérendipité, et enfin de leur caractère précoce au regard de la durée du cycle de développement d'un candidat-médicament, ne constituent pas une concurrence significative pour AEF0117.

En conclusion, Aelis Farma estime que AEF0117 n'a pas de concurrence directe significative pour le traitement des effets néfastes de l'usage excessif de cannabis tels que les troubles de l'usage du cannabis et la psychose induite par le cannabis.

Le Tableau 6 donne une vision résumée des quatre composés cités dans les paragraphes précédents.

TABLEAU 6 - COMPOSES DEVELOPPES DANS LE DOMAINE DES TROUBLES LIES AU CANNABIS

Société	Anebulo	Opiant	MAKscientific	Jazz Pharm.
Etapes du développement dans le CUD	phase 1	Préclinique	Préclinique	phase 2 (investigateur sponsorisé)
Statut de l'essai clinique	phase 2 planifiée	--	--	En cours de recrutement
Nom du médicament	**ANEB-001**	**AVE-1625**	**AM4113**	**JZP150**
Type de molécules	Nouvelles molécules	Nouvelles molécules	Nouvelles molécules	Nouvelles molécules
Indication	Intoxication au cannabinoïde	Overdose aiguë au cannabinoïde	Dépendance au cannabis	Troubles liés à l'usage du cannabis
Mécanisme d'action	Antagoniste / Agoniste inverse du récepteur CB_1	Antagoniste / Agoniste inverse du récepteur CB_1	Antagoniste neutre du récepteur CB_1	Inhibiteur de la FAAH
Voie d'administration	Orale	Orale Injectable en cours de développement	Orale	Orale
Résultats d'essai clinique	Bien toléré et conduit à une perte de poids	PK non compatible avec l'indication	Au stade de la recherche	Bien toléré chez l'humain. Réduit les symptômes de sevrage lié au cannabis.

5.8.2. Position concurrentielle de AEF0217 dans le domaine du syndrome de Down

Aelis Farma estime que AEF0217 est le seul composé à un stade clinique qui a été spécifiquement conçu et développé pour traiter les déficits cognitifs fondamentaux du syndrome de Down.

Les composés qui sont au stade clinique et qui sont prétendument développés dans le domaine du syndrome de Down visent en réalité à traiter une forme d'Alzheimer qui se développe chez de nombreux sujets atteints du syndrome de Down après quarante ans (Rafii, 2016). Par conséquent, ces développements visent un processus pathologique complètement distinct des déficits cognitifs originaux observés chez les individus trisomiques, et qui sont la cible de AEF0217. Plusieurs sociétés poursuivent, plus ou moins activement, l'indication Alzheimer du syndrome de Down (ACI-Immune, OPKO-Health, Annovis Bio, Alzheon, Bioartic-Neuroscience) mais aucune d'entre elles n'a encore initié d'études spécifiques de phase 2 chez les patients trisomiques, ayant donné la priorité à l'investigation de la maladie d'Alzheimer dans la population générale.

D'autres sociétés développent des inhibiteurs de la kinase Dirk-1A, l'un des gènes qui semble impliqué dans la médiation des déficits cognitifs du syndrome de Down. Aucune de ces molécules n'est encore au stade clinique, la plus avancée étant le NNI-351 (Neuronascent) qui est en développement préclinique et bien que l'efficacité de cette molécule dans des modèles précliniques de trisomie 21 ait été récemment remise en question par la société elle-même (Sumien *et al*., 2021). Perha Pharmaceuticals a récemment annoncé (Novembre 2021) une levée de fonds lui permettant de rentrer en développement préclinique leur candidat-médicament baptisé Leucettinib-21s.

Les autres programmes Dirk-1A (Kino pharma, Pharmasum therapeutics) sont encore au stade de la recherche de molécules et, à la connaissance d'Aelis Farma, aucun candidat-médicament ne semble encore avoir été identifié aujourd'hui. Enfin, la cible (Dirk-1A) de ces développements et le mode d'action sous-jacent sont complètement distincts de ceux de AEF0217 (hyperactivité CB_1). Par conséquent, Aelis Farma estime que les inhibiteurs de Dirk-1A, même s'ils sont efficaces, représenteront probablement un complément et non une alternative au traitement par AEF0217.

Au cours des années passées, d'autres sociétés ont tenté de développer des traitements pour les déficits cognitifs fondamentaux du syndrome de Down (Aricept-Eisai pharmaceuticals, Basmisanil-Roche, BT-001- Balance therapeutics) ou pour la maladie d'Alzheimer dans le syndrome de Down (ELND005, Opko Health, précédemment Transition therapeutics). Ces tentatives antérieures ont échoué, ont été abandonnées ou semblent interrompues et ne sont donc pas analysées ici. Il est important de noter que toutes ces molécules avaient été développées à l'origine pour d'autres indications que le syndrome de Down et ne ciblaient pas la mémoire de travail.

Le Tableau 7 donne une vision résumée des molécules actuellement en développement pour traiter les déficits cognitifs du syndrome de Down.

TABLEAU 7 - RESUME DU PAYSAGE CONCURRENTIEL DES TRAITEMENTS POUR LE SYNDROME DE DOWN

Nom de la Société	AC Immune	Annovis Bio	Alzheon	Bioartic Neuro-science	Neuro-nascent	Plusieurs entreprises *
Stade général de développement	phase 2 dans Alzheimer	phase 2 Alzheimer & Parkinson	phase 2/3 dans Alzheimer	phase 3 dans Alzheimer	Préclinique	Recherche
Développement dans le SD	phase 1b	phase 1	phase 1	Préclinique	Préclinique	Recherche
Statut des essais cliniques dans le SD	Terminé	Terminé	Terminé	--	--	---
Nom du médicament	ACI-24	ANVS-401	ALZ-801	BAN2401	NNI-351	Leucettinib-21 et Non identifié
Type de molécule	Vaccin	Nouvelle molécule	Nouvelle molécule	Anticorps	Nouvelle molécule	Nouvelle molécule
Maladies ciblées	Alzheimer dans le SD	Alzheimer dans le SD	Alzheimer dans le SD	Démence et déficience cognitive	Déficience cognitive	Déficience cognitive
Mécanisme d'action	Génération d'anticorps Anti Abeta	Inhibe la traduction des ARNm de protéines neurotoxiques	Inhibe la formation et l'agrégation de l'oligomère amyloïde	Réduit les niveaux de protéines agrégées solubles et toxiques	Inhibiteurs de la kinase DYRK, stimulants du facteur de croissance nerveuse	Inhibiteurs DYRK1A
Voie d'administration	Injection sous cutanée	Orale	Orale	IV, Parentérale	Orale	Inconnu
Résultats d'essai clinique	Preuve d'immunogénicité Aucun évènement indésirable grave	Aucun évènement indésirable grave	Aucun évènement indésirable grave	Aucun évènement indésirable grave	Au stade de la recherche	Au stade de la recherche
Phase 2 dans le SD	Non	Non	Non	Non	Non	Non

* Kino Pharma, Perha Pharmaceuticals (Leucettinib-21), Pharmasum Therapeutics

Section 6 - Structure organisationnelle

6.1. Organigramme juridique / filiales et participations

La Société ne fait pas partie d'un groupe et ne possède aucune filiale ou participation.

6.2. Filiales

Néant.

6.3. Actionnariat

L'actionnariat de la Société est détaillé dans le Tableau 44 (voir Section 16.1). La Société n'est contrôlée par aucune entité au sens de l'article L233-3 du Code de commerce.

Section 7 - Examen de la situation financière et du résultat

Les lecteurs sont invités à lire la présente analyse de la situation financière et des résultats de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020 et les périodes de six mois closes les 30 juin 2020 et 2021, avec les états financiers de la Société et les notes annexes aux états financiers présentés à la Section 18 du Document d'Enregistrement, qui ont fait l'objet d'un audit par les commissaires aux comptes dont le rapport est reproduit à la Section 18.3.1, ainsi qu'avec les états financiers de la Société pour les périodes de six mois closes les 30 juin 2020 et 2021 qui ont fait l'objet d'un rapport d'examen limité par les commissaires aux comptes dont le rapport est reproduit à la Section 18.3.1, et avec les autres informations financières figurant dans le Document d'Enregistrement.

7.1. Situation financière

7.1.1. Présentation générale des résultats de la Société

Aelis Farma est une société biopharmaceutique au stade clinique spécialisée dans la découverte et le développement de candidats-médicaments innovants, ciblant certains troubles du système nerveux central, sans solution thérapeutique à ce jour.

AEF0117 et AEF0217, les deux candidats-médicaments issus des développements menés par Aelis Farma, n'ont pas encore atteint la phase d'exploitation commerciale. La Société a donc enregistré chaque année depuis sa création des pertes opérationnelles, qui résultent essentiellement des dépenses en frais de Recherche et Développement internes et externes. La signature en juin 2021 d'un accord de partenariat avec Indivior PLC, groupe pharmaceutique leader dans le traitement des addictions, lui a permis d'enregistrer pour la première fois depuis sa création des résultats bénéficiaires au 30 juin 2021.

La Société a choisi d'établir ses comptes dans le référentiel IFRS pour la première fois pour l'exercice clos le 31 décembre 2020, dans la perspective de son projet d'admission de ses actions sur le marché réglementé français. La Société a retenu la date du 1er janvier 2018 comme date de transition de ses comptes des principes comptables français aux normes IFRS.

Les comptes présentés ci-dessous ont été préparés en application de la norme IFRS 1 « Première adoption du référentiel IFRS », et font partie intégrante des états financiers préparés pour les exercices clos les 31 décembre 2020, 2019 et 2018 (chacun de ces exercices ayant une durée de douze mois couvrant la période du 1er janvier au 31 décembre) et pour les périodes de six mois closes les 30 juin 2020 et 2021.

7.1.2. Evolution future probable des activités et activités en matière de Recherche et Développement

La Société dispose de deux candidats-médicaments en phase clinique, ainsi que d'une bibliothèque de molécules et d'une plateforme de recherche lui permettant d'envisager le développement de nouveaux composés dans de nouvelles indications. La Société a un programme de recherche ambitieux.

Le développement futur de la Société repose sur le succès de ces programmes de développement et la mise en place de partenariats industriels à terme pour assurer leur commercialisation. L'évolution future des activités de la Société dépend de ce fait de la combinaison de plusieurs facteurs, qui comprennent en particulier :

- L'aboutissement des travaux de Recherche et Développement ;
- L'obtention des autorisations réglementaires ;
- Le succès commercial des futurs produits qui seront proposés par la Société ;
- L'obtention des financements nécessaires ;
- Le développement éventuel de produits concurrents par d'autres sociétés.

7.1.3. Information sectorielle

La Société n'opère que sur un seul segment opérationnel : la recherche et le développement de produits pharmaceutiques.

7.1.4. Présentation des comptes de la Société au cours des exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020 et des périodes de 6 mois closes les 30 juin 2020 et 2021

7.1.4.1. Chiffre d'affaires

TABLEAU 8 - CHIFFRE D'AFFAIRES

En Keuros	30/06/21	30/06/20	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Ventes de services	7 921	-	-	-	
Total chiffre d'affaires	**7 921**	**-**	**-**	**-**	

En juin 2021, la Société a conclu un contrat d'option de licence de AEF0117 avec le groupe pharmaceutique leader dans le traitement des addictions, Indivior PLC, par lequel Aelis Farma a consenti une option pour une sous-licence exclusive sur les familles de brevets EP12194704.8 et EP18305177.0 et sur le savoir-faire associé. Ce contrat permet notamment à Indivior PLC d'exploiter dans le monde entier un produit pharmaceutique comprenant le composé AEF0117 ou certains autres dérivés de prégnénolone visés par ces familles de brevets, dans les troubles liés à la consommation de cannabis, les addictions et d'autres comportements compulsifs.

Les rémunérations pour la Société au titre du contrat sont les suivantes :

- A la signature du contrat, la société a reçu un paiement forfaitaire de 30 millions d'USD ;
- Si l'option est exercée par Indivior PLC, la Société recevra un second paiement forfaitaire de 100 millions d'USD ;
- Des paiements conditionnels (pouvant s'élever jusqu'à 340 millions d'euros) en fonction d'étapes d'avancement techniques, réglementaires puis commerciales ;
- Des royalties sur les ventes aux tiers si le projet aboutit à la commercialisation du candidat-médicament.

Les principes comptables appliqués aux revenus issus de ces contrats sont issus de la norme IFRS 15.

L'analyse détaillée du contrat a permis l'identification de deux obligations de performance au sein de ce contrat :

- 1 : La communication des données relatives à la réalisation de l'étude de phase 2b, pendant la période de l'option, pour laquelle Aelis Farma doit engager ses meilleurs efforts, et dont les données complémentaires permettront à Indivior PLC d'exercer l'option. Le revenu a été alloué à cette obligation de performance en projetant les coûts futurs relatifs à la réalisation de la phase 2b, incluant les coûts directs de sous-traitance, les coûts directs des équipes affectées à la réalisation de ces études et une quote-part des coûts indirects de structure, ainsi qu'une marge afin de rémunérer la prestation ainsi réalisée.
- 2 : La sous-licence consentie à Indivior PLC avec droit de retour, impliquant la mise à disposition, en date de signature du contrat, de l'information relative au programme de Recherche et Développement élaborée depuis l'origine du projet. Selon la méthode résiduelle, le revenu lié à cette obligation de performance est évalué comme la différence entre le montant total reçu de 30 millions d'USD et le revenu associé à l'obligation 1. Il est reconnu en chiffre d'affaires à la signature du contrat.

Ainsi, le revenu d'option de 30 millions d'USD, soit 24.616 Keuros, est reconnu selon le calendrier suivant :

- A signature du contrat : 7.921 Keuros
- Et, pour le solde, soit 16.695 Keuros, au fur et à mesure de la reconnaissance des coûts afférents à la réalisation de l'étude de phase 2b, soit à partir du 2e semestre 2021 pour les phases préparatoires, et jusqu'à l'obtention des résultats prévue au premier semestre 2024.

7.1.4.2. Autres produits des activités ordinaires

TABLEAU 9 - AUTRES PRODUITS DES ACTIVITES ORDINAIRES

En Keuros	30/06/21	30/06/20	31/12/20	31/12/19	31/12/18
CIR	278	283	692	791	938
Subventions	172	147	445	891	420
Autres produits des activités ordinaires	-	-	-	9	-
Autres produits des activités ordinaires	450	430	1 137	1 691	1 358

Les aides et mécanismes de financement des entreprises innovantes sont un élément clef du financement des activités ordinaires pour une société centrée sur des programmes de recherche en santé. A ce titre, la Société a choisi de faire apparaître comme produit des activités ordinaires le Crédit d'impôt recherche, les subventions perçues et rapportées au compte de résultat selon l'avancement du programme de recherche sous-jacent, et des refacturations intervenues dans le cadre de programmes co-financés.

Pour plus d'information sur le crédit d'impôt recherche, se reporter aux Sections 8.1.4 et 18.1.1.5.3 du Document d'Enregistrement.

Les subventions comptabilisées sur la période se réfèrent :

- Au programme Deeptech, finançant en particulier l'étude clinique de phase 2a de AEF0117, certaines études précliniques nécessaires à l'avancement du programme, et des études complémentaires sur la compréhension du mécanisme d'action et l'identification de nouveaux composés. Ce programme, comportant une composante subvention de 600 Keuros - une composante avance remboursable de 600 Keuros - s'est déroulé de novembre 2018 à février 2021.
- A une subvention FEDER, finançant le programme de développement préclinique réglementaire de AEF0217, d'un montant de 500 Keuros. Ce programme s'est déroulé du 1er février 2019 au 31 mars 2020.
- A une subvention FEDER, finançant l'étude clinique de phase 1 (dose ascendante unique) de AEF0217 pour un montant de 400 Keuros. Ce programme a été initié au 16 mars 2020 et se déroulera jusqu'au premier semestre 2022.
- Au solde de la subvention reçue du NIDA (National Institute on Drug Abuse, de l'Institut National de la Santé (NIH)) pour le financement des études cliniques phases 1 et 2a de AEF0117 dans l'addiction au cannabis, pour un montant rapporté au résultat en 2018 de 388 Keuros.
- Au retraitement, selon IAS20, de la composante « aides publiques » afférente aux avances remboursables à taux nul accordées à la Société.

7.1.4.3. Charges opérationnelles courantes par destination

7.1.4.3.1. Frais de Recherche et Développement

Les frais de Recherche et Développement se décomposent comme suit au cours des exercices présentés :

TABLEAU 10 - FRAIS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

En Keuros	30/06/21	30/06/20	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Autres achats et charges externes	(474)	(739)	(1 741)	(2 700)	(2 439)
Charges de personnel	(866)	(432)	(1 351)	(1 308)	(800)
Propriété intellectuelle	(1 817)	(203)	(296)	(71)	(153)
Frais de Recherche et Développement	**(3 157)**	**(1 374)**	**(3 388)**	**(4 079)**	**(3 392)**

Les frais de Recherche et Développement sont principalement constitués :

Frais d'étude et recherches / autres achats et charges externes

La Société utilise des sous-traitants et prestataires externes pour la réalisation de ses études précliniques et de ses essais cliniques. Dans le cadre du développement de ses candidats-médicaments, la Société a recours à des sous-traitants (voir Section 20 pour une description des contrats jugés les plus importants) pour :

- La fabrication des lots de substance active et de produit pharmaceutique chez des fabricants spécialisés (Contract Development and Manufacturing Organizations ou « CDMO ») dont les principaux sont aujourd'hui Symeres, Catalent, et Unither ;

- La gestion de ses essais cliniques, de la pharmacovigilance et de la représentation locale auprès des autorités réglementaire, sous-traitée à des entreprises spécialisées (Contract Research Organizations ou « CRO ») telles que Worldwide Clinical Trial, Bioclever, Pacific Link, DDR, Pharmalex et Biotrial ;
- La réalisation de certaines études de Recherche et Développement sous-traitées à des CRO tels que ERBC, Eurofins, Oncodesign, Ciprotex ; et
- Le transport de ses produits sur les sites d'investigation clinique.

Frais de propriété industrielle

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur de l'industrie pharmaceutique. S'agissant de la gestion de l'ensemble du portefeuille et demandes de brevets, de marques et des autres questions liées à la propriété intellectuelle, la Société s'appuie sur les conseils de cabinets externes spécialisés ainsi que sur des compétences internes. En particulier, le cabinet Hogan Lovells accompagne la Société pour la partie brevet aux États-Unis et le cabinet Plasseraud l'accompagne pour la partie brevet des autres pays et régions.

Les frais enregistrés sur la période recouvrent de façon récurrente, des frais de dépôt, d'Enregistrement, de réponse aux lettres officielles des organismes réglementaires de chacun des pays, des taxes de maintien des brevets acceptés, et les frais correspondants des cabinets conseils de la Société.

De plus, au 30 juin 2021, la Société a enregistré le paiement de la redevance due aux propriétaires des brevets couvrant AEF0117, à la suite de l'encaissement de revenus de licence afférents à l'option de licence signée avec Indivior PLC, pour un montant de 1.683 Keuros.

7.1.4.3.2. Frais généraux et administratifs

TABLEAU 11 - FRAIS GENERAUX ET ADMINISTRATIFS

En Keuros	30/06/21	30/06/20	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Charges de personnel	(318)	(186)	(305)	(271)	(272)
Autres achats et charges externes	(251)	(217)	(353)	(332)	(325)
Frais généraux et administratifs	**(569)**	**(403)**	**(658)**	**(603)**	**(597)**

Les frais généraux et administratifs comportent les rémunérations des personnels support. Les autres achats et charges externes incluent les frais permettant le fonctionnement courant de la structure :

- Amortissement des locaux dans le cadre du traitement comptable des contrats de location selon IFRS16,
- Frais de conseils (avocats, expert-comptable, commissaire aux comptes, conseils spécialisés en Crédit Impôt Recherche),
- Coûts liés à la gouvernance (jetons de présence, rémunérations, frais de déplacement),
- Contrats d'assurances (hors assurances études cliniques qui sont inclues dans les frais de Recherche et Développement),
- Frais divers (logiciels, petit matériel, frais de déplacement non liés à des études scientifiques).

7.1.4.3.3. Charges de personnel

La Société a choisi de ventiler les charges de personnel par destination.

TABLEAU 12 - VENTILATION DES CHARGES DE PERSONNEL PAR DESTINATION

En Keuros	30/06/21	30/06/20	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Recherche et Développement	(866)	(432)	(1 351)	(1 308)	(800)
Administratif	(318)	(186)	(305)	(271)	(272)
Autres			(9)	(11)	18
Total charges de personnel	**(1 184)**	**(618)**	**(1 665)**	**(1 590)**	**(1 055)**

L'évolution des charges de personnel traduit la montée en puissance des différents programmes de recherche de la Société. Ces charges incluent la valorisation selon IFRS2 des avantages accordés au personnel sous forme de valeurs donnant accès au capital (BSA / BSPCE), ainsi que les droits afférents aux indemnités de départ en retraite.

7.1.4.4. Résultat financier

Le résultat financier aux 31 décembre 2020, 2019 et 2018 et pour les périodes de 6 mois closes les 30 juin 2020 et 2021 est essentiellement constitué de :

- Coûts de l'endettement financier net, portant principalement sur des charges d'intérêts d'emprunts :

TABLEAU 13 - COUT DE L'ENDETTEMENT FINANCIER NET

En Keuros	30/06/21	30/06/20	31/12/20	31/12/19	31/1218
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	(1)	2	1	4	3
Charges d'intérêts sur emprunts	(75)	(68)	(135)	(100)	(58)
Charges d'intérêts sur dettes locatives	(1)	(1)	(3)	(4)	(4)
Total coût de l'endettement financier net	**(77)**	**(67)**	**(137)**	**(100)**	**(59)**

- D'autres produits et charges financiers issus en particulier des retraitements et IAS 32/39 « instruments financiers » et en particulier issus des retraitements IAS20 « aides publiques » :

TABLEAU 14 - AUTRES PRODUITS ET CHARGES FINANCIERS

En Keuros	30/06/21	30/06/20	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Gains (pertes) de change	624	(7)	(17)	(4)	16
Variations de la juste valeur des instruments financiers	(50)	(48)	(48)	(76)	(28)
Coût financier net lié à l'actualisation des provisions pour retraites	(0)	-	(1)	(0)	-
Autres produits et charges financiers	-	-	-	-	-
Total autres produits et charges financiers	**574**	**(55)**	**(66)**	**(80)**	**(12)**

Au 30 juin 2021 la Société a enregistré un produit de change à la suite de fluctuations positives du dollar entre la date de signature du contrat avec Indivior PLC et la date d'encaissement de l'option.

7.1.4.5. Impôts sur les sociétés

La Société n'a pas enregistré de charge d'impôts sur les sociétés au cours des exercices clos les 31 décembre 2020, 2019 et 2018.

La Société dispose au 31 décembre 2020 de déficits fiscaux pour un montant de 17 072 Keuros et 30 juin 2021 de déficits fiscaux pour un montant de 13 464 Keuros.

L'imputation des déficits fiscaux en France est plafonnée à 50 % du bénéfice imposable de l'exercice, cette limitation étant applicable à la fraction des bénéfices qui excède 1 million d'euros. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants et imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.

Le taux d'impôt actuellement applicable à Aelis Farma est le taux en vigueur en France, soit 26,5 %. Ce taux diminuera progressivement pour atteindre 25 % à compter de 2022.

Des actifs d'impôts différés sont comptabilisés au titre des pertes fiscales reportables, lorsqu'il est probable que la Société disposera de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales non utilisées pourront être imputées. En application de ce principe, aucun impôt différé actif n'est comptabilisé dans les comptes de la Société au-delà des impôts différés passifs.

En 2021, à la suite de la signature du contrat avec Indivior PLC et la reconnaissance du chiffre d'affaires lié à l'option de licence encaissée (voir Section 18.2.1.5.2), la Société présentera un résultat fiscal bénéficiaire (après avoir bénéficié de l'imputation partielle des reports déficitaires comme prévu par la réglementation fiscale en la matière).

Dans ce contexte, au 31 décembre 2020, un impôt différé actif (et un produit d'impôt correspondant) a été constaté à hauteur des déficits qui sont utilisés au 30 juin 2021, soit 956 Keuros. Il est utilisé au 30 juin 2021.

7.1.4.6. Résultat par action

TABLEAU 15 - RESULTAT PAR ACTION

	30/06/21	30/06/20	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Résultat net (Keuros)	3 781	(1 398)	(2 086)	(3 171)	(2 703)
Nombre d'actions	399 480	399 480	399 480	370 861	303 132
Résultat par action (euros)	**9,46**	**(3,50)**	**(5,22)**	**(8,55)**	**(8,92)**

La Société présente un résultat par action déficitaire sur la période 2018/2020 conformément à l'effort de Recherche et Développement déployé pour permettre l'avancement de ses programmes scientifiques. Au 30 juin 2021, la reconnaissance partielle du chiffre d'affaires issu du paiement forfaitaire de l'option de licence versée par Indivior PLC permet la reconnaissance d'un revenu de 9,46 euros par action.

7.1.4.7. Actifs non courants

Les actifs non courants incluent principalement :

- Des immobilisations incorporelles correspondant à l'activation des redevances techniques payées par la Société aux détenteurs des brevets qu'elle exploite (payable en fonction du franchissement de certaines étapes de développement) ;
- Des immobilisations corporelles correspondant principalement au retraitement du contrat de location des locaux de la Société au sein du Neurocentre Magendie, conformément à IFRS16.

7.1.4.8. Actifs courants

TABLEAU 16 - ACTIFS COURANTS

En Keuros	30/06/21	31/12/20	31/12/19	31/12/18	01/01/18
Créances sociales	-	0	11	-	-
Créances fiscales	395	108	107	75	324
Charges constatées d'avance	66	57	33	52	38
Crédit d'impôt recherche	970	692	791	938	1 008
Subventions à recevoir	430	538	403	-	-
Autres	-	2	1	21	246
Total autres actifs courants	**1 860**	**1 397**	**1 346**	**1 086**	**1 616**
Trésorerie et équivalents de trésorerie	29 258	4 538	5 771	5 120	4 565
Total actifs courants	**31 118**	**5 935**	**7 117**	**6 206**	**6 181**

Les créances fiscales portent principalement sur de la TVA à recevoir. En particulier, au 30 juin 2021 elle intègre la TVA due sur la redevance à payer au propriétaire des brevets d'AEF0117 à la suite de la signature du contrat avec Indivior PLC pour un montant de 337 Keuros.

Les créances de crédit d'impôt recherche (CIR) sont les créances dont le remboursement doit intervenir au cours de l'exercice suivant. Le montant des créances de CIR varie en fonction du niveau de charges éligibles engagé par la Société sur une période donnée (en particulier, les études réalisées aux États-Unis ne sont pas éligibles à ce mécanisme), et du financement par subvention des programmes de recherche (les financements européens ou français venant en déduction de la base éligible).

Au 30 juin 2021, le solde du Crédit d'Impôt Recherche inclut le CIR 2020 et le CIR au titre de la période semestrielle close au 30 juin 2021.

Les subventions à recevoir correspondent à la part des coûts engagés sur des programmes de Recherche et Développement subventionnés, supérieure aux avances reçues, et qui sera remboursée par le financeur sur présentation des justificatifs de fin de travaux.

Les disponibilités sont composées de comptes bancaires et de placements ayant une échéance initiale de moins de trois mois (se référer à la Section 8.2 « Flux de trésorerie » pour une explication sur la variation des disponibilités).

7.1.4.9. Capitaux propres

Le capital social s'élève au 31 décembre 2020 à la somme de 3.994,80 euros. Il est divisé en 399.480 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,01 euro.

- La variation des capitaux propres entre le 01/01/2018 et le 31/12/2018 s'explique principalement par l'exercice de la tranche 2 de l'opération sur le capital initiée en décembre 2017, soit une augmentation nette de frais de 3.184 Keuros.
- La variation des capitaux propres entre le 31/12/2018 et le 31/12/2019 s'explique principalement par l'opération de levée de fonds (couplée avec une émission d'obligations convertibles), autorisée par l'Assemblée Générale extraordinaire de juillet 2019, pour un montant total, net de frais, de 1.241 Keuros). Cette opération a été souscrite par la majeure partie des investisseurs historiques de la Société, et a été marquée par l'entrée au capital de la Société de la Région Nouvelle-Aquitaine.

  En décembre 2019, l'exercice de la tranche 3 de l'opération sur le capital initiée en décembre 2017, a permis une augmentation de capital de 502 Keuros.
- Aucune variation significative n'est intervenue sur le capital en 2020 et sur le premier semestre 2021, en dehors de la variation liée au résultat de l'exercice.
- A la suite de l'Assemblée Générale du 11 janvier 2022, le capital de la Société a été augmenté par incorporation de la somme de 34 374,03 euros prélevée sur le compte de prime d'émission et s'élève à la date du présent Document d'Enregistrement à 38 371,01 euros. Par ailleurs une division du nominal par 24 est intervenu à la même date résultant en un nombre total de 9 592 752 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,004 euro.

Se reporter au tableau de variation des capitaux propres présenté dans les comptes établis en normes IFRS, tels qu'adoptés par l'Union Européenne, pour les exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020 figurant à la Section 18.1.1.4.6.1 du Document d'Enregistrement.

7.1.4.10. Passifs non courants

TABLEAU 17 - PASSIFS NON COURANTS

	30/06/21	31/12/20	31/12/19	31/12/18	01/01/18
Engagements envers le personnel	119	110	83	61	35
Dettes financières non courantes	5 033	5 787	4 381	2 163	2 215
Autres dettes non courantes	10 938	-	-	-	-
Dérivés passifs	222	222	266	-	-
Impôts différés passifs	-	-	-	-	-
Total passifs non courants	**16 311**	**6 119**	**4 729**	**2 224**	**2 250**

Les engagements envers le personnel correspondent à la Provision pour Indemnité de Départ à la Retraite (PIDR).

Les emprunts et dettes financières sont composées :

- D'obligations convertibles :
  - Des obligations convertibles émises en 2017 (700 Keuros, souscrites par la Région Nouvelle-Aquitaine) et 2019 (1.500 Keuros, souscrites par la Région Nouvelle-Aquitaine et Inserm Transfert Initiative).

    Après application des normes IFRS 32 et 39, le capital restant dû au 30 juin 2021 de ces obligations est de 1.816 Keuros.
- D'emprunts :
  - Un prêt de Bpifrance de 1.000 Keuros, attribué en 2018, et comportant une retenue de garantie de 50 Keuros déduite du montant du prêt au passif du bilan,
  - Deux Prêts Garantis par l'Etat, d'un montant total de 1.100 Keuros, obtenus à parts égales en 2020 auprès de Bpifrance et du Crédit Agricole.

    Le capital restant dû de ces emprunts, au 30 juin 2021, est de 2.050 Keuros.
- D'avances remboursables :
  - Obtenues en 2014 auprès de Bpifrance (800 Keuros obtenus, dont 660 Keuros restent dus au 30 juin 2021) et de la Région Nouvelle-Aquitaine (900 Keuros obtenus, dont 850 Keuros restent dus au 30 juin 2021),
  - Attribuée en 2019 par Bpifrance au titre du programme Deeptech. La première échéance, a signature du contrat, a été touchée en 2019 pour 420 Keuros. Le programme étant terminé, la Société a sollicité le paiement du solde, soit 180 Keuros.

    Le capital restant dû de cette avance, au 30 juin 2021, après application de la norme IAS 20, est de 347,5 Keuros.
  - Attribuée en 2019 par la Région Nouvelle-Aquitaine au titre de l'aide aux entreprises innovantes pour un total de 500 Keuros, encaissé pour moitié en 2020. Le programme de recherche sous-jacent étant terminé, la Société a sollicité le paiement du solde, soit 250 Keuros.

    Le capital restant dû de cette avance, au 30 juin 2021, après application de la norme IAS 20, est de 238 Keuros.
- Des dettes liées aux obligations locatives (IFRS 16) pour un montant au 30 juin 2021 de 24,6 Keuros.

Les autres dettes non courantes se rapportent à la part à long terme des revenus relatifs à l'option de licence concédée à Indivior PLC (Produits constatés d'avance) (voir les notes de l'annexe des états financiers pour la période de 6 mois au 30 juin 2021, présentés aux Sections 18.2.1.5.2 et 18.2.1.4.7 du Document d'Enregistrement).

Les dérivés passifs se réfèrent à la juste valeur des options de conversion des obligations convertibles déterminée en application des normes IAS 32 et 39 (se référer à la Section 18.1.1.3.3.3 du Document d'Enregistrement).

Se référer à la Section 8 du Document d'Enregistrement pour plus d'informations sur les sources de financement de la Société.

7.1.4.11. Passifs courants

TABLEAU 18 - PASSIFS COURANTS

	30/06/21	31/12/20	31/12/19	31/12/18	01/01/18
Dettes financières courantes	1 040	328	266	917	16
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 524	927	594	521	2 169
Dettes fiscales et sociales	495	304	403	228	164
Dette d'impôt exigible	409	-	-	-	-
Produits constatés d'avance	7 139	-	25	-	4
Autres dettes courantes	18	32	-	28	-
Total passifs courants	**11 625**	**1 590**	**1 287**	**1 694**	**2 352**

Les dettes financières courantes incluent essentiellement la part courante des avances remboursables et des dettes liées aux obligations locatives.

Au 1er janvier 2018, le niveau élevé de dettes fournisseurs était lié à un contrat de partenariat avec l'INSERM pour lequel la Société avait obtenu des différés de paiement.

L'évolution à la hausse du poste fournisseurs et autres créditeurs sur les trois derniers exercices est liée à l'évolution croissante de l'activité de Recherche et Développement de la Société. Au 30 juin 2021, ce poste inclut en particulier la redevance due aux propriétaires des brevets protégeant AEF0117 à la suite de l'encaissement de l'option de licence versée par Indivior PLC.

Les produits constatés d'avance se rapportent à la part à court terme des revenus relatifs à l'option de licence concédée à Indivior PLC (se référer à la note de l'annexe des états financiers pour la période de 6 mois au 30 juin 2020 en Section 18.4.4.7), ainsi que le montant versé d'avance par l'Union Européenne au titre de la subvention ICOD (AEF0217).

Se référer aux Notes 9 et 10 de l'annexe des états financiers au 31 décembre 2020, 2019 et 2018 présentes à la Section 18 du Document d'Enregistrement (Sections 18.1.1.4.9 et 18.1.1.4.10).

7.2. Résultats d'exploitation

7.2.1. Facteurs importants influant sensiblement sur le revenu d'exploitation

Eu égard au stade de développement de la Société, les résultats historiques reflètent principalement les dépenses de Recherche et Développement de ses candidats-médicaments AEF0117 et AEF0217, ainsi que de son programme de recherche en amont (Discovery).

Les principaux facteurs ayant une incidence sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives sont :

- L'ampleur des programmes de Recherche et Développement, le respect de leurs calendriers d'avancement et les opportunités de développement de nouvelles indications ;
- La génération de nouvelles données précliniques, et cliniques permettant de confirmer le potentiel thérapeutique des produits AEF0117 et AEF0217 ;

- Le programme de recherche permettant d'approfondir les connaissances du mécanisme d'action, de synthétiser de nouveaux composés et d'identifier de nouvelles indications,
- L'existence de dispositifs fiscaux incitatifs pour les sociétés mettant en œuvre des activités de recherches d'ordre technique et scientifique comme le Crédit Impôt Recherche ;
- La capacité de la Société à lever de nouveaux financements pour la conduite de ses opérations, dont les financements par capitaux propres et tout autre financement non dilutif (subventions) ;
- La capacité de la Société à nouer des partenariats commerciaux et à obtenir le versement des paiements d'étapes associés.

7.2.2. Changements importants du chiffre d'affaires ou des produits nets

Au 30 juin 2021, le changement important relatif au chiffre d'affaires est lié au contrat d'option de licence signé en juin 2021 avec Indivior PLC. Des informations détaillées sont fournies à la Section 7.1.4.1.

Ce contrat a fait l'objet d'une analyse conformément à IFRS 15 qui a permis d'identifier les obligations de performance de ce contrat. Le chiffre d'affaires constaté au 30 juin 2021 correspond à l'obligation de performance de sous-licence avec droit de retour évaluée à 7.921 Keuros. Le solde, soit 16.695 Keuros, sera reconnu au fur et à mesure de la reconnaissance des coûts afférents à la réalisation de l'étude de phase 2b, soit à partir du 2ème semestre 2021 pour les phases préparatoires, et jusqu'à l'obtention des résultats prévue au premier semestre 2024.

7.2.3. Résultats d'exploitation des exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020 et des périodes 6 mois closes les 30 juin 2020 et 2021

Aelis Farma est une société biopharmaceutique dont l'activité est centrée sur le développement de candidats-médicaments ciblant des pathologies du système nerveux central. A ce titre, elle encourt des dépenses de Recherche et Développement importantes, avant d'être en mesure de démontrer l'innocuité et l'efficacité de ses molécules, et de trouver un partenaire industriel susceptible de sous-licencier ces programmes et de générer des revenus d'exploitation pour la Société.

AEF0117 et AEF0217, les deux candidats-médicaments issus des développements menés par Aelis Farma, n'ont pas encore atteint la phase d'exploitation commerciale. La Société a donc enregistré chaque année depuis sa création des pertes opérationnelles, qui résultent essentiellement des dépenses en frais de Recherche et Développement internes et externes. La signature d'un accord de partenariat avec un groupe pharmaceutique en 2021 lui a permis d'enregistrer, pour la première fois depuis sa création, des résultats bénéficiaires au 30 juin 2021.

7.3. Flux de trésorerie

Les flux de trésorerie des exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020, et des périodes de 6 mois closes le 30 juin 2020 et 2021 sont décrits à la Section 8.2 du présent Document d'Enregistrement.

Section 8 - Trésorerie et capitaux

8.1. Information sur les capitaux à court terme et à long terme

8.1.1. Financement par le capital

La Société s'est financée historiquement auprès de ses actionnaires via des augmentations de capital et l'émission d'obligations convertibles.

8.1.1.1. Capital émis

Au 30 juin 2021, le capital s'élevait à 3994,80 euros, divisé en 399.480 actions de 0,01 euro de valeur nominale chacune, entièrement libérées, après prise en compte des opérations sur le capital intervenues en 2018 et 2019 rappelées dans la Note 6 aux comptes audités établis selon les normes IFRS, figurant à la Section 18.1.1.4.6 du présent Document d'Enregistrement, sur une base non diluée c'est-à-dire sans tenir compte des actions susceptibles de résulter de l'exercice des bons de souscription d'actions (« BSA ») en circulation (voir également la Section 18.1.1.4.7 du présent Document d'Enregistrement) et de l'exercice des obligations convertibles (voir également Note 9 en Section 18.1.1.4.9).

8.1.1.2. Composition du capital social

L'évolution de la composition de capital social est décrite ci-dessous :

TABLEAU 19 - COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL

	30/06/21	31/12/20	31/12/19	31/12/18	01/01/18
Capital (en euros)	3 995	3 995	3 995	3 627	2 945
Nombre d'actions	399 480	399 480	399 480	362 652	294 549
Valeur nominale (en euros)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Entre 2018 et le 30 juin 2021, différentes opérations modifiant le capital sont intervenues et sont résumées dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 20 - OPERATIONS INTERVENUES MODIFIANT LE CAPITAL SOCIAL

Nature des opérations	Nombre d'actions composant le capital	Prime d' émission en Keuros	Valeur nominale en euros	Capital social en Keuros
Au 1er janvier 2018	**294 549**	**1 681,4**	**0,01**	**2,9**
Augmentation de capital (a)	68 103	3 198,8	0,01	3,6
Frais d'augmentation de capital		(14,8)		
Affectations de résultat sur la prime d'émission		(2 638,8)		
Emission de BSA		3,6		
Au 31 décembre 2018	**362 652**	**2 230,8**	**0,01**	**3,6**
Augmentation de capital	36 828	1 820,6	0,01	0,4
Frais d'augmentation de capital (b)		(59,5)		
Affectations du résultat sur la prime d'émission		(2 940,6)		
Au 31 décembre 2019	**399 480**	**1 051,4**	**0,01**	**4**
Emission de BSA		2,0		
Affectations de résultat sur la prime d'émission		(118,6)		
Au 31 décembre 2020	**399 480**	**934,9**	**0,01**	**4**
Emission de BSA		22		
Affectation de résultat sur la prime d'émission		**(934,9)**		
Au 30 juin 2021	**399 480**	**0**	**0,01**	**4**

8.1.1.3. Distribution des dividendes

La Société n'a procédé à aucune distribution de dividendes sur les exercices clos aux 31 décembre 2018, 2019 et 2020.

8.1.2. Financement par dette

8.1.2.1. Obligations convertibles

Un emprunt obligataire a été mis en place au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019 d'un montant global de 1.500 Keuros avec la Région Nouvelle-Aquitaine et Inserm Transfert Initiative. Chaque obligation convertible (OC) donnera droit, selon les conditions de conversion visées au Contrat d'Emission d'OC, à une action ordinaire de la Société accompagnée d'un BSA Ratchet. Les OC produiront des intérêts au taux annuel de 1 % à compter du jour de leur souscription, soit le 25 septembre 2019. L'amortissement intégral des OC à leur date d'échéance, au plus tard le 19 juin 2024, ne sera assorti d'aucune prime de non-conversion. Le contrat comporte différentes clauses impliquant la possibilité d'une conversion ou d'un remboursement anticipé en fonction d'évènements scientifiques ou financiers. Le contrat, tel que modifié par avenant autorisé par l'Assemblée générale des associés de la Société et par la masse des porteurs des OC le 11 janvier 2022, prévoit également la conversion automatique des OC en actions nouvelles de la Société en cas d'admission des actions de la Société sur un marché réglementé tel que notamment celui

d'Euronext Paris. Les BSA attachés aux actions nouvelles à émettre en cas de conversion sont des BSA ratchet qui, en cas d'admission des actions aux négociations sur Euronext Paris, seront caducs de plein droit immédiatement avant cette admission. Ces obligations seront ainsi converties lors de la première cotation en bourse de la Société sur un marché réglementé ou non réglementé.

Les obligations convertibles admettent une composante capitaux propres déterminée par différence avec la juste valeur de la composante dette.

8.1.2.2. Emprunts

Le financement par emprunt est composé comme suit :

- Prêt bancaire BPI : la Société a contracté en décembre 2018 un prêt bancaire rémunéré avec Bpifrance pour un montant de 1.000 Keuros et une durée de 8 ans. Un montant de 50 Keuros a été retenu à titre de gage espèces et a été intégré au calcul du TIE. L'emprunt sera remboursé selon un échéancier de 20 trimestrialités comprenant l'amortissement du capital et le paiement des intérêts. La première échéance était fixée au 31 mars 2022 et la dernière au 31 décembre 2026. En outre, pendant la période de différé d'amortissement du capital, les intérêts sont payés trimestriellement à terme échu. En 2020, en raison de la crise Covid-19, les échéances de mars et juin 2022 ont été reportées. L'échéancier a été modifié en conséquence, il comporte deux échéances trimestrielles supplémentaires dont la dernière échéance est prévue au 30 juin 2027.
- Prêts Garantis par l'Etat : la Société a contracté en juin 2020 deux Prêts Garantis par l'Etat (PGE) dont un avec Bpifrance et un autre avec le Crédit Agricole. L'objet de ce financement est le renforcement de la trésorerie à la suite de la crise Covid-19. Chaque prêt est d'un montant de 550 Keuros. Ces deux financements bénéficient d'une Garantie de l'Etat au titre du fonds de garantie "FDG Etat Coronavirus" à hauteur de 90 %. L'échéancier de remboursement sera déterminé en date d'échéance de ce prêt, par accord entre les parties. La Société a obtenu le report sur 5 ans des remboursements.

8.1.3. Financement par avance remboursable

La Société a bénéficié sur la période de divers financements par avance remboursable auprès de Bpifrance et la Région Nouvelle-Aquitaine :

- Une avance remboursable de 600 Keuros à taux nul a été attribuée en 2019 par Bpifrance dans le cadre du soutien au programme de Recherche et Développement de la Société (« Deeptech »). Cette dette est remboursable selon un échéancier de 5 annuités, dont la première échéance est fixée au 30 juin 2024 et la dernière au 30 juin 2028. En date du 27 juin 2019, 420 Keuros ont été versés. Le solde du montant encaissé, soit 180 Keuros, est attendu pour début 2022. Le programme de Recherche et Développement sous-jacent s'est terminé au premier semestre 2021.
- Une aide à l'innovation de 500 Keuros sous forme d'avance remboursable à taux nul a été attribuée en 2019 par le Conseil Régional Nouvelle-Aquitaine dans le cadre du soutien au programme de Recherche et Développement de la Société. En date du 2 janvier 2020, 250 Keuros ont été versés et enregistrés en dettes financières diverses. Le solde de 250 Keuros été encaissé le 9 juillet 2021.

8.1.4. Financement par le CIR

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'État français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de 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.

Le crédit d'impôt recherche (« CIR ») est présenté dans le compte de résultat en « Autres produits des activités ordinaires ».

La Société a bénéficié du crédit d'impôt recherche depuis sa création et en reçoit le remboursement au cours de l'année suivant celle où il a été comptabilisé. En effet, le remboursement anticipé, pour les Sociétés n'ayant pas de résultat fiscal positif, sans attente du délai de carence de 3 ans imposé par la loi française, est possible pour les Sociétés de moins de 250 salariés.

La Société a obtenu le remboursement des CIR 2019, 2018 et 2017 respectivement en août 2020, novembre 2019 et juillet 2018 pour 790 Keuros, 938 Keuros et 1.003 Keuros. Elle a demandé en avril 2021 le remboursement du CIR 2020.

8.1.5. Financement par subventions

La Société bénéficie d'attribution de subventions pour financer ses frais de Recherche et Développement. Sur la période elle a en particulier bénéficié :

- Sur l'exercice 2018, d'une aide du NIDA (National Institute on Drug Abuse - Institut de la Santé Nord-américain) pour le programme AEF0117 (études cliniques de phase 1 et 2a) pour un montant de 389 Keuros,
- D'une subvention de 600 Keuros au titre de financement « Deeptech » pour le programme AEF0117 de la part de Bpifrance (en complément de l'avance remboursable décrite en 8.1.3),
- De deux subventions du FEDER portant sur le programme AEF0217 pour un montant total de 900 Keuros dont 450 Keuros ont été encaissés à fin juin 2021,
- D'une subvention attribuée par l'Union Européenne pour le programme AEF0217 (ICOD : Improving COgnition in Down Syndrome) pour lequel un montant de 1 464 Keuros a été encaissé au premier semestre 2021.

8.2. Flux de trésorerie

La variation de trésorerie générée au cours de la période présentée a évolué comme suit.

TABLEAU 21 - FLUX DE TRESORERIE

Montants en Keuros	30/06/21 6 mois	30/06/20 6 mois	31/12/20 12 mois	31/12/19 12 mois	31/12/18 12 mois
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles					
Résultat net	**3 781**	**(1 398)**	**(2 086)**	**(3 171)**	**(2 703)**
Elimination des amortissements des immobilisations corporelles et incorporelles	16	16	30	26	25
Charge liée aux paiements fondés sur des actions	183	94	172	168	65
Charge liée aux indemnités de fin de carrière	12	13	25	17	10
Neutralisation de l'impact du retraitement des subventions publiques sur le résultat net	38	10	19	(12)	54
Reclassement des produits et des charges d'intérêts	(511)	75	103	121	30
Charge d'impôt sur le résultat	1 364	-	(956)	-	-
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôts	**4 883**	**(1 191)**	**(2 693)**	**(2 852)**	**(2 520)**
Autres créances	(464)	(159)	(149)	(407)	466
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 593	(348)	333	73	(1 812)
Dettes fiscales et sociales	322	(156)	(99)	179	224
Produits constatés d'avance et autres passifs courants	18 064	-	31,5	(28)	29
Variation du besoin en fonds de roulement	**19 515**	**(663)**	**116**	**(183)**	**(1 093)**
CIR et impôts sociétés de l'exercice	(130)	-	(692)	(791)	(938)
Crédit d'impôt recherche encaissé (n-1)	-	-	791	938	1002
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles	**24 268**	**(1 854)**	**(2 478)**	**(2 888)**	**(3 549)**

Montants en Keuros	30/06/21 6 mois	30/06/20 6 mois	31/12/20 12 mois	31/12/19 12 mois	31/12/18 12 mois
Flux de trésorerie générés par l'investissement					
Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles	(3)	(32)	(35)	(36)	(18)
Intérêts financiers reçus sur placement	-	2	1	-	3
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	**(3)**	**(30)**	**(34)**	**(36)**	**(15)**
Flux de trésorerie liés aux activités de financement					
Augmentation de capital	-	-	-	1 818	3 199
Frais relatifs aux opérations sur le capital	-	-	-	(59)	(15)
Emission d'emprunt obligataire net de frais	-	48	-	1 500	-
Souscription de Bons de Souscription d'Actions	22	-	2	3	4
Emission d'emprunts bancaires et encaissement d'avances et prêts à l'innovation	-	250	1 413	420	950
Remboursement d'emprunts bancaires et de prêts à l'innovation	(133)	-	(70)	(50)	-
Remboursement de la dette sur obligations locatives	(12)	(10)	(24)	(14)	(15)
Intérêts financiers bruts versés	(20)	(55)	(44)	(44)	(5)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	**(143)**	**233**	**1 277**	**3 574**	**4 118**
Incidence des variations des cours de change	598	-	-	-	-
Augmentation (diminution) de la trésorerie	**24 721**	**(1 651)**	**(1 234)**	**650**	**555**
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	4 538	5 771	5 771	5 120	4 565
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	29 258	4 122	4 538	5 771	5 120
Augmentation (diminution) de la trésorerie	**24 721**	**(1 651)**	**(1 234)**	**650**	**555**

La période close au 30 juin 2021 s'est soldé par un flux net positif de trésorerie de 24.721 Keuros contre un flux net négatif de (1.651) Keuros au titre de la période de 6 mois close au 30 juin 2020.

La principale composante de ce flux est liée à l'encaissement de l'option sur contrat de licence versé par Indivior PLC, le 20 juin 2021, pour un montant de 25.214 Keuros (dont 598 Keuros de gains de change).

8.2.1. Flux de trésorerie générés par l'activité

TABLEAU 22 - FLUX DE TRESORERIE GENERES PAR L'ACTIVITE

Montants en Keuros	30/06/21 6 mois	30/06/20 6 mois	31/12/20 12 mois	31/12/19 12 mois	31/12/18 12 mois
Résultat net	**3 781**	**(1 398)**	**(2 086)**	**(3 171)**	**(2 703)**
Elimination des amortissements des immobilisations corporelles et incorporelles	16	16	30	26	25
Charge liée aux paiements fondés sur des actions	183	94	172	168	65
Charge liée aux indemnités de fin de carrière	12	13	25	17	10
Neutralisation de l'impact du retraitement des subventions publiques sur le résultat net	38	10	19	(12)	54
Reclassement des produits et des charges d'intérêts	(511)	75	103	121	30
Charge d'impôt sur le résultat	1 364	-	(956)	-	-
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôts	**4 883**	**(1 191)**	**(2 693)**	**(2 852)**	**(2 520)**
Autres créances	(464)	(159)	(149)	(407)	466
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 593	(348)	333	73	(1 812)
Dettes fiscales et sociales	322	(156)	(99)	179	224
Produits constatés d'avance et autres passifs courants	18 064	-	31,5	(28)	29
Variation du besoin en fonds de roulement	**19 515**	**(663)**	**116**	**(183)**	**(1 093)**
Crédit impôt recherche et impôts de l'exercice	(130)	-	(692)	(791)	(938)
Crédit d'impôt recherche encaissé (n-1)	-	-	791	938	1002
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles	**24 268**	**(1 854)**	**(2 478)**	**(2 888)**	**(3 549)**

La consommation nette de trésorerie générée par l'activité s'est élevée respectivement à 2.478 Keuros, 2.888 Keuros et 3.549 Keuros au titre des exercices clos les 31 décembre 2020, 31 décembre 2019 et 31 décembre 2018.

Cette consommation nette de trésorerie est principalement due aux dépenses et frais de Recherche et Développement qui se sont élevées à 3.388 Keuros en 2020, à 4.079 Keuros en 2019 et à 3.392 Keuros en 2018, lesquelles sont partiellement contrebalancées par les encaissements de CIR de l'exercice précédent. Ainsi la Société a obtenu le remboursement des CIR 2019, 2018 et 2017 respectivement en août 2020, novembre 2019 et juillet 2018 pour 790 Keuros, 938 Keuros et 1.003 Keuros. Elle a demandé en avril 2021 le remboursement du CIR 2020.

La période de 6 mois close au 30 juin 2021 s'est soldée par un excédent net de trésorerie lié à l'encaissement de l'option sur le contrat d'option de sous-licence signé avec Indivior PLC, qui a généré un excédent de trésorerie opérationnelle de 24.616 Keuros en juin 2021.

8.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements

L'exercice clos le 31 décembre 2020 s'est soldé par un flux net de trésorerie négatif lié aux opérations d'investissements de 34 Keuros. A titre de comparaison, il était négatif de 36 Keuros pour 2019 et de 15 Keuros en 2018.

TABLEAU 23 - FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENTS

Montants en Keuros	30/06/21 6 mois	30/06/20 6 mois	31/12/20 12 mois	31/12/19 12 mois	31/12/18 12 mois
Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles	(3)	(32)	(35)	(36)	(18)
Intérêts financiers reçus sur placement		2	1		3
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	**(3)**	**(30)**	**(34)**	**(36)**	**(15)**

Les principaux flux de trésorerie liés aux activités d'investissement ont trait au paiement de redevances de brevets conformément aux contrats de licence dont bénéficie la Société.

8.2.3. Flux de trésorerie liés aux activités de financement

TABLEAU 24 - FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT

Montants en Keuros	30/06/21 6 mois	30/06/20 6 mois	31/12/20 12 mois	31/12/19 12 mois	31/12/18 12 mois
Augmentation de capital	-	-	-	1 818	3 199
Frais relatifs aux opérations sur le capital	-	-	-	(59)	(15)
Emission d'emprunt obligataire net de frais	-	48	-	1 500	28
Souscription de Bons de Souscription d'Actions	22	-	2	3	4
Emission d'emprunts bancaires et encaissement d'avances et prêts à l'innovation	-	250	1 413	420	950
Remboursement d'emprunts bancaires et de prêts à l'innovation	(133)	-	(70)	(50)	-
Remboursement de la dette sur obligations locatives	(12)	(10)	(24)	(14)	(15)
Intérêts financiers bruts versés	(20)	(55)	(44)	(44)	(5)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	**(143)**	**233**	**1 277**	**3 574**	**4 118**

Les flux nets de trésorerie liés aux activités de financement pour les exercices clos les 31 décembre 2020, 31 décembre 2019 et 31 décembre 2018 se sont élevés respectivement à 1.277 Keuros, 3.574 Keuros et 4.118 Keuros.

Ces flux de trésorerie liés au financement sont principalement générés par des opérations sur le capital ou par l'émission de valeurs donnant accès au capital (obligations convertibles) :

- L'exercice 2018 a été marqué par l'exercice de la tranche 2 de l'opération sur le capital initiée en décembre 2017, soit une augmentation nette de frais de 3.184 Keuros.
- Les flux significatifs sur l'exercice 2019 sont liés à l'opération de levée de fonds, couplée avec une émission d'obligations convertibles, autorisée par l'Assemblée Générale extraordinaire de juillet 2019, pour un montant total, net de frais, de 2.741 Keuros (1.300 Keuros bruts en capital, et 1.500 Keuros bruts en obligations convertibles). Cette opération a été souscrite par la majeure partie des investisseurs historiques de la Société, et a été marquée par l'entrée au capital de la Société de la Région Nouvelle-Aquitaine.

  En décembre 2019, l'exercice de la tranche 3 de l'opération sur le capital initiée en décembre 2017, a permis une augmentation de capital de 502 Keuros.

Les emprunts émis sur la période sont issus :

- D'un prêt de 1.000 Keuros attribué par Bpifrance en 2018 (dont a été déduite une somme de 50 Keuros apportée en garantie) ;
- D'avances remboursables attribuées par Bpifrance (programme Deeptech dont le versement initial de 420 Keuros a été encaissé en 2019), par le Région Nouvelle-Aquitaine (aide à l'innovation le versement initial de 250 Keuros a été encaissé en 2020 et le solde au deuxième semestre 2021) ;
- De deux Prêts Garantis par l'Etat, contractés à parts égales auprès de Bpifrance et du Crédit Agricole, pour un montant total de 1.100 Keuros, versé en juillet 2020 dans le cadre des mesures de soutien aux entreprises dans le cadre de la pandémie du Covid-19.

Au 31 décembre 2020, la trésorerie et équivalent de trésorerie s'élevait à 4.538 Keuros en diminution de 1.234 Keuros par rapport à l'exercice 2019.

Au 30 juin 2021, la trésorerie et équivalent de trésorerie s'élevait à 29.258 Keuros en augmentation de 24.721 Keuros par rapport au 31 décembre 2020, suite en particulier à l'encaissement de l'option de sous-licence dans le cadre du contrat signé avec Indivior PLC.

8.3. Structure de financement

Les besoins de financement de l'entreprise sont induits principalement par ses efforts de Recherche et Développement afin d'amener ses candidats-médicaments dans leur phase ultérieure de développement.

L'endettement financier brut de la Société sur la période est principalement constitué de passifs financiers non courants, en liaison avec le calendrier des programmes de Recherche et Développement pluriannuels de la Société. Il se détaille comme suit :

TABLEAU 25 - ENDETTEMENT FINANCIER BRUT DE LA SOCIETE

En Keuros	30/06/21 6 mois	31/12/20 12 mois	31/12/19 12 mois	31/12/18 12 mois	01/01/18
Emprunts obligataires non courants	1 374	1 991	1 899	655	794
Dettes bancaires	2 050	2 050	950	950	-
Dettes locatives	9	21	46	70	87
Avances remboursables	1 573	1 705	1 482	488	1 334
Dérivés passifs	222	222	266		
Intérêts courus	27	19	4	-	-
Sous-total autres passifs financiers non courants	**5 255**	**6 008**	**4 647**	**2 163**	**2 215**
Emprunts obligataires courants	666	-	-	-	-
Dettes bancaires	-	-	-	-	-
Avances remboursables	340	240	240	900	-
Dettes locatives	25	25	24	17	16
Concours bancaires	-	63	-	-	-
Intérêts courus	9	0	2	-	-
Sous-total autres passifs financiers courants	**1 040**	**328**	**266**	**917**	**16**
Endettement financier brut	**6 295**	**6 336**	**4 912**	**3 080**	**2 231**

L'endettement financier net est le suivant :

TABLEAU 26 - ENDETTEMENT FINANCIER NET DE LA SOCIETE

En Keuros	30/06/21 6 mois	31/12/20 12 mois	31/12/19 12 mois	31/12/18 12 mois	01/01/18
Endettement financier brut	**6 295**	**6 336**	**4 912**	**3 080**	**2 231**
Disponibilités	(29 258)	(4 538)	(5 771)	(5 120)	(4 565)
Endettement financier net	**(22 963)**	**1 798**	**(859)**	**(2 040)**	**(2 334)**

L'endettement financier net est globalement excédentaire sur la période, avec en particulier, au 30 juin 2021, avec un niveau de disponibilités de 29.258 Keuros lié à l'encaissement de l'option de 30 millions d'USD liés au contrat d'option de licence avec Indivior PLC.

8.4. Restriction à l'utilisation des capitaux

Néant.

8.5. Sources de financement nécessaires à l'avenir

Le programme de développement 2021- 2025 de la Société comporte un grand nombre d'études cliniques et précliniques (voir la Section 5.5.5 qui présente la stratégie de financement et d'allocation de ressources ainsi que deux tableaux présentant le programme de développement et le calendrier des annonces envisagé par la Société) permettant d'avancer les programmes de recherche et leur permettre d'atteindre l'étape suivante de création de valeur :

- Une étude clinique de phase 2b aux États-Unis pour AEF0117 dans les troubles liés à l'usage de cannabis (CUD) dont l'initiation est prévue au deuxième trimestre 2022 et les résultats seront attendus en 2024 ; en parallèle seront conduites des études cliniques et précliniques permettant de préparer le passage en phase 3 de AEF0117 ;
- Des études cliniques de phase 1 et phase 1/2 (en cours depuis octobre 2021 et dont les résultats sont attendus au quatrième trimestre 2022) et de phase 2b (dont l'initiation est envisagée, en cas de succès de la phase 1 et 1/2, au premier trimestre 2023) pour AEF0217 dans les déficits cognitifs observés dans le syndrome de Down (également appelé trisomie 21, trouble héréditaire présent à la naissance, causé par une copie supplémentaire du chromosome 21) et un étude clinique supplémentaire de phase 2 pour évaluer l'efficacité de AEF0217 dans un autre déficit cognitif;
- Des études précliniques et cliniques de phase 1 pour un nouveau candidat-médicament issus de la plateforme de recherche (programme « Discovery ») de la Société.

Au-delà des financements à l'innovation dont bénéficie la Société (Crédit Impôt Recherche, avances remboursables, subventions régionales / européennes et internationales), l'ambition de ce programme de Recherche et Développement rend nécessaire le recours à un financement renforcé par fonds propres, susceptible d'accompagner dans la durée la croissance de la Société.

La Société estime disposer aujourd'hui des ressources financières nécessaires lui permettant d'exécuter les phases 2b pour AEF0117 dans le CUD et pour AEF0217 dans les déficits cognitifs du syndrome de Down dont l'achèvement est respectivement prévu fin S1 2024 et fin 2024 et d'effectuer le remboursement des financements contractés auprès de tiers.

Afin de financer son développement et ses investissements futurs, la Société envisage de réaliser une augmentation de capital dans le cadre de l'admission de ses actions sur le marché réglementé d'Euronext Paris pour :

- Étendre le programme clinique de phase 2 de AEF0217 à au moins un autre type de troubles cognitifs afin d'évaluer le plein potentiel de ce composé, en s'appuyant sur la preuve préliminaire d'efficacité de AEF0217 dans d'autres troubles cognitifs
- D'effectuer, en parallèle aux études de phase 2b de AEF0117 et AEF0217, les développements clinique et non clinique complémentaires nécessaires pour que ces composés soient prêts à entrer en phase 3 à la fin de la phase 2
- De sélectionner et de faire entrer un nouveau candidat-médicament en développement pour cibler des nouvelles maladies du cerveau qui impliquent le récepteur CB_1

La Société pourrait par la suite avoir recours à d'autres financements par augmentation de capital et/ou à des emprunts. Par ailleurs, pour assurer son financement, la Société pourra également compter sur le versement du CIR ainsi que des avances remboursables et subventions qu'elle pourrait solliciter dans le futur comme elle a pu le faire par le passé.

Dans le cadre de son projet d'introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext Paris, la Société a reçu, préalablement à l'approbation du présent Document d'Enregistrement des engagements de souscription de la part de certains de ses actionnaires actuels à tout prix au sein de la fourchette indicative qui serait fixée à l'occasion de l'offre d'actions nouvelles de la Société (l' « Offre »), dans le cas où cette dernière serait réalisée avant le 31 mars 2022, pour un montant total minimum de 4.5 millions d'euros, réparti comme suit :

- Inserm Transfert Initiative à concurrence de 0,5 millions d'euros ;
- Aelis Innovation, fonds représenté par la société de gestion Irdi Capital Investissement à concurrence de 1 million d'euros ;
- Nouvelle Aquitaine Co-Investissement (NACO) à concurrence de 1,392 millions d'euros ;
- Aqui-Invest à concurrence de 0,454 millions d'euros ; et
- Aquitaine Création Investissement (ACI) à concurrence de 1,154 millions d'euros ;

Aucun des actionnaires mentionnés ci-dessus n'est représenté par un administrateur au sein du Conseil d'administration de la Société.

La Société a également reçu de la société Indivior PLC un engagement de souscription par lequel cette dernière s'est séparément engagée à souscrire à l'Offre, dans le cas où cette dernière serait réalisée avant le 31 mars 2022, à tout prix au sein de la fourchette indicative qui serait fixée dans le cadre de l'Offre et pour un montant en euro correspondant à environ 11 millions USD.

Section 9 - Environnement réglementaire

Les activités de recherche et de développement des CB_1-SSi d'Aelis Farma, notamment les tests précliniques, les essais cliniques, la fabrication et la commercialisation des produits font l'objet d'une réglementation spécifique en France, dans les autres pays de l'Union Européenne, aux États-Unis et dans d'autres pays. La FDA, l'EMA, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), ainsi que des organismes comparables dans d'autres pays imposent des exigences contraignantes pour le développement, la fabrication, l'Enregistrement et la commercialisation de médicaments tels que ceux que la Société souhaite développer, notamment des études précliniques et cliniques rigoureuses et d'autres procédures d'autorisation de mise sur le marché

En particulier, l'Agence Européenne des Médicaments (« EMA ») dans l'Union Européenne, la Food and Drug Administration (« FDA ») aux États-Unis, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (« ANSM ») en France et les autorités règlementaires équivalentes dans les autres pays imposent des contraintes importantes en matière de développement (en ce compris les essais cliniques), de fabrication et de commercialisation de produits tels que ceux que la Société développe.

En cas de non-respect de ces réglementations, les autorités règlementaires peuvent infliger des amendes, saisir ou retirer du marché des produits ou encore suspendre partiellement ou totalement leur production. Elles peuvent également retirer des autorisations de mise sur le marché accordées antérieurement ou refuser les demandes d'autorisations que la Société dépose et engager des poursuites judiciaires. Ces contraintes règlementaires sont importantes pour apprécier si un principe actif peut à terme devenir un médicament, ainsi que pour apprécier le temps et les investissements nécessaires à un tel développement.

La procédure d'approbation réglementaire des produits pharmaceutiques est généralement longue. Bien qu'il existe des différences d'un pays à l'autre, le développement de produits thérapeutiques à usage humain doit respecter certains prérequis règlementaires communs dans l'ensemble des pays développés. Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un produit, il faut généralement fournir des preuves de son efficacité et de son innocuité, ainsi que des informations détaillées sur sa composition et son processus de fabrication. Cela implique d'effectuer des tests de laboratoire importants, des développements pharmaceutiques, précliniques et des essais cliniques. Le développement d'un nouveau médicament depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa mise sur le marché comporte ainsi cinq étapes principales :

- La recherche ;
- Le développement préclinique ;
- Les essais cliniques chez l'Homme ;
- L'autorisation de mise sur le marché (AMM) et la commercialisation.

9.1. Environnement réglementaire en matière de Recherche et Développement précliniques de produits pharmaceutiques

Les développements précliniques incluent l'évaluation en laboratoire de la pureté et de la stabilité du principe actif pharmaceutique et du produit formulé, ainsi que les études d'évaluation de la tolérance (études toxicologiques), de l'activité et du comportement du candidat-médicament in vitro et chez l'animal (in vivo) avant de pouvoir initier les différents essais cliniques chez l'homme. La conduite d'études précliniques est soumise aux dispositions législatives et règlementaires applicables (guidelines ICD, OECD), ainsi qu'aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL). L'ensemble des résultats des essais précliniques est soumis aux autorités règlementaires conjointement à la demande d'initiation des essais cliniques.

Toutes les études de développement préclinique réalisées par la Société, passées et en cours, sont réalisés selon les dispositions législatives et réglementaires applicables et dans le respect des BPL.

9.1.1. Cadre réglementaire aux États-Unis

Aux États-Unis, en ce qui concerne la FDA, le promoteur de l'étude fait une demande d'initiation d'essais cliniques en déposant un dossier IND (Investigational New Drug). Dans le cadre du dossier d'IND, le promoteur doit soumettre à la FDA les résultats des études précliniques, ainsi que les informations relatives à la fabrication, les données analytiques, les éventuelles données cliniques ou publications disponibles et une proposition de protocole clinique. Le dossier d'IND vise à obtenir de la part de la FDA l'autorisation d'administrer un candidat-médicament chez des êtres humains. La soumission d'un IND se concentre essentiellement sur le plan général d'expérimentation et le(s) protocole(s) des essais cliniques. L'IND prend effet automatiquement 30 jours après réception par la FDA, sauf si la FDA fait état de préoccupations ou de questions concernant les essais cliniques proposés et suspend l'évaluation clinique de l'IND au cours de cette période de 30 jours. Dans ce cas, le promoteur de l'IND et la FDA doivent résoudre tout problème en suspens avant que les essais cliniques ne débutent. La FDA peut également imposer la suspension de l'évaluation clinique d'un produit candidat à tout moment avant ou pendant les essais cliniques en raison de problèmes de sécurité ou de non-conformité. Par conséquent, la Société ne peut avoir la certitude que la soumission d'un IND aboutira à l'autorisation par la FDA de débuter les essais cliniques, ni que, une fois ceux-ci débutés, il ne surviendra pas de problèmes pouvant entraîner l'arrêt provisoire ou définitif des essais.

9.1.2. Cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne

Au sein des pays de l'Union Européenne, la demande d'essai clinique (Clinical Trial Agreement, CTA) est une soumission à l'autorité réglementaire nationale compétente pour obtenir l'autorisation de mener un essai clinique dans un pays spécifique. Il s'agit d'une demande contenant les informations nécessaires sur le candidat-médicament afin d'obtenir l'approbation pour rentrer en essai clinique du produit. Dans l'Union Européenne (UE), les CTA sont réglementés par le règlement sur les essais cliniques UE n° 536/2014. Ce règlement entend fixer des normes élevées de sécurité et de transparence pour les essais cliniques réalisés. Des régulateurs désignés par les autorités compétentes sont nommés pour évaluer les CTA conformément aux règlements et aux délais d'instruction définis par l'autorité nationale concernée.

9.2. Environnement réglementaire en matière d'essais cliniques de produits pharmaceutiques

La phase de développement clinique implique l'administration du candidat-médicament à des volontaires sains ou des patients sous la supervision d'investigateurs qualifiés (généralement des médecins qui ne sont ni employés par le promoteur de l'essai ni sous son contrôle), conformément aux normes de bonnes pratiques cliniques (BPC ou en anglais GCP) définies par l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (« ICH »), lesquelles exigent notamment l'obtention auprès de tous les patients de recherche d'un consentement éclairé pour leur participation à un essai clinique. Les essais cliniques sont menés selon les termes de protocoles qui établissent en détail, entre autres choses, les objectifs de l'essai clinique, les procédures d'administration, les critères de sélection et d'exclusion des patients, et les paramètres à utiliser pour surveiller la sécurité des patients et évaluer l'efficacité du produit.

Les essais cliniques sont traditionnellement conduits en trois phases – parfois en quatre phases (phase 1, 2, 3 et 4) – généralement séquentielles mais qui peuvent également être menées conjointement, notamment dans différentes indications ou différentes combinaisons thérapeutiques. Chaque phase doit atteindre des objectifs et remplir certaines conditions avant le démarrage d'une nouvelle phase :

- Phase 1 : le produit est administré afin de déterminer son profil de tolérance initial, d'identifier les effets secondaires et d'évaluer la tolérance aux doses administrées, ainsi que sa répartition dans l'organisme et son impact sur le métabolisme. Les essais cliniques de phase 1 portent généralement sur un petit nombre de volontaires sains qui sont d'abord exposés à une dose unique, puis à des doses multiples du produit candidat.
- Phase 2 : Les essais cliniques de phase 2 consistent habituellement à mener des études chez les patients atteints de la maladie afin d'obtenir des signes d'efficacité préliminaires et de déterminer la dose nécessaire pour obtenir les bénéfices souhaités. Dans le même temps, des données de sécurité et des informations supplémentaires sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du produit sont recueillies, en parallèle de l'identification des effets indésirables éventuels et des risques en termes de sécurité, ainsi que de l'évaluation préliminaire de l'efficacité.
- Phase 3 : Les études cliniques de phase 3 portent généralement sur des nombres importants de patients, dans de multiples centres, dans de multiples pays (le nombre pouvant aller de plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients), et sont conçues pour fournir les données nécessaires afin d'établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit dans le cadre de l'utilisation prévue et pour définir le rapport bénéfices/risques global du produit et poser les bases adéquates pour l'autorisation de mise sur le marché du produit. Dans les essais cliniques de phase 3, le produit peut être comparé à un placebo ou à d'autres traitements (comparateurs actifs). La durée du traitement est souvent prolongée en vue d'imiter l'utilisation réelle d'un produit dans le cadre de sa commercialisation.
- Phase 4 : des essais, parfois nommés « essais de phase 4 », peuvent également être conduits après l'autorisation initiale de mise sur le marché. Ces essais visent à obtenir plus d'information sur le traitement de patients dans l'indication thérapeutique ciblée.

En parallèle des essais cliniques, les entreprises mènent habituellement des études supplémentaires chez l'animal et doivent également rassembler des informations supplémentaires sur les caractéristiques chimiques et physiques du produit candidat, tout en finalisant le processus de fabrication du produit en quantités commerciales conformément aux exigences des Bonnes

Pratiques de Fabrication (BPF ou en anglais GMP). Le processus de fabrication doit assurer une production cohérente de lots de qualité du produit candidat et doit, entre autres choses, comporter des méthodes permettant de tester la nature, le dosage, la qualité et la pureté du produit final. De plus, un conditionnement approprié doit être sélectionné et testé, et des études de stabilité doivent être réalisées afin de démontrer que le produit candidat ne fait pas l'objet d'une détérioration inacceptable pendant sa durée de conservation.

Les essais cliniques en cours de la Société ont été autorisés selon les règlementations applicables en fonction des zones géographiques de référence.

9.2.1. Cadre réglementaire aux États-Unis

Chaque protocole, ainsi que tout amendement ultérieur du protocole, doit être soumis et approuvé par la FDA dans le cadre du suivi de l'IND « open IND ». En outre, chaque étude clinique doit être examinée et approuvée par un comité d'éthique indépendant (Institutional Review Board ou IRB), au sein ou au service de chaque établissement dans lequel l'essai clinique sera mené. L'IRB est chargé de protéger le bien-être et les droits des participants aux études cliniques et s'applique par exemple à déterminer si les risques pour les personnes participant aux études cliniques sont limités au minimum et sont raisonnables au regard des bénéfices attendus. L'IRB est également chargé d'approuver le formulaire de consentement éclairé, qui doit impérativement être fourni à chaque sujet d'essai clinique ou à son représentant légal, et de surveiller l'essai clinique jusqu'à sa conclusion.

Des réglementations régissent également la production des rapports d'études cliniques en cours de réalisation et la publication des résultats finaux de l'étude clinique dans les registres publics. Les promoteurs d'essais cliniques sur des produits réglementés par la FDA ont l'obligation d'enregistrer et de divulguer certaines informations sur les essais cliniques, qui sont mises à la disposition de tous sur le site www.clinicaltrials.gov. Des informations concernant le produit, la population de patients, la phase d'évaluation, les centres d'étude et les investigateurs, ainsi que d'autres aspects de l'étude clinique sont alors rendus publics dans le cadre de cet Enregistrement. Les promoteurs ont également l'obligation de discuter des résultats de leurs essais cliniques après la conclusion de ces derniers. La divulgation des résultats de ces essais peut être différée jusqu'à ce que le nouveau produit ou la nouvelle indication à l'étude aient été approuvés.

Des rapports d'avancement détaillant les résultats des essais cliniques doivent être soumis au moins annuellement à la FDA et des rapports de sécurité écrits concernant l'IND doivent être soumis à la FDA et aux investigateurs afin de signaler les événements indésirables graves et inattendus suspectés ou tout résultat de tests chez les animaux de laboratoire suggérant l'existence d'un risque significatif pour les patients humains. Les essais cliniques de phase 1, de phase 2 et de phase 3 peuvent ne pas être menés à terme avec succès dans les délais définis, voire ne jamais l'être. La FDA, l'IRB ou le promoteur peuvent décider d'interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique à tout moment pour diverses raisons, notamment s'il apparaît que les sujets de recherche ou les patients sont exposés à un risque inacceptable pour leur santé. De même, l'IRB peut interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique dans l'établissement concerné s'il s'avère que l'essai clinique n'est pas mené conformément aux exigences de l'IRB ou si le médicament a été associé à des effets délétères graves inattendus chez les patients. Par ailleurs, certains essais cliniques sont supervisés par un groupe indépendant d'experts qualifiés mis en place par le promoteur de l'essai clinique, appelé Comité de surveillance et de suivi des données (Data Safety Monitoring Board ou DSMB). Ce comité est chargé d'accorder ou non, à intervalles définis, l'autorisation de poursuivre l'essai en s'appuyant sur la consultation de certaines

données de l'essai. La Société peut également être amenée à interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique en fonction de l'évolution de ses objectifs commerciaux ou de l'environnement concurrentiel.

En règle générale, deux études cliniques de phase 3 adéquates et correctement contrôlées sont requises par la FDA pour la validation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (New Drug Application ou NDA).

9.2.2. Cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne

Essais cliniques dans l'Union Européenne

Au niveau de l'Union Européenne, la directive européenne n° 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments (« Directive Essais Cliniques ») a pour vocation d'harmoniser le cadre réglementaire des essais cliniques en définissant des règles communes pour le contrôle et l'autorisation des essais cliniques dans l'Union Européenne. Toutefois, les États membres ont transposé et appliqué différemment les dispositions de la Directive Essais Cliniques, ce qui est à l'origine d'importantes variations dans les régimes des différents États membres. Dans ce contexte, un nouveau Règlement n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (« Règlement Essais Cliniques ») a été adopté le 16 avril 2014 et publié au Journal Officiel européen le 27 mai 2014. Le Règlement Essais Cliniques vise à harmoniser et à rationaliser le processus d'autorisation des essais cliniques, en simplifiant les procédures de déclaration des événements indésirables, en améliorant la supervision des essais cliniques et en renforçant la transparence de ces derniers. Le Règlement Essais Cliniques (qui abrogera la Directive Essais Cliniques) ne devrait devenir applicable qu'en début d'année 2022, soit dans un délai de six mois à compter de la publication d'un avis de la Commission européenne sur le portail et la base de données de l'Union Européenne.). Jusqu'à cette date, la Directive Essais Cliniques demeure applicable et les demandes d'autorisations d'essais cliniques déposées avant cette date continueront à relever de la Directive jusqu'à trois ans à compter de l'entrée en application du Règlement ; en outre, les dispositions transitoires du Règlement Essais Cliniques donnent aux promoteurs la possibilité de choisir, pour les demandes d'autorisation déposées pendant l'année suivant l'entrée en application du Règlement, entre l'application des exigences de la Directive et celles du Règlement. Dans ce cas, l'essai clinique continuera à relever de la Directive jusqu'à quarante-deux mois après la publication de l'avis précité de la Commission européenne.

Sous le régime actuel, tout essai clinique doit être approuvé par deux organismes distincts, à savoir les autorités nationales compétentes (l'ANSM en France) et au moins un comité d'éthique (les comités de protection des personnes ou CPP en France) après évaluation d'un document de synthèse regroupant des informations sur l'évaluation du médicament, la qualité du produit d'investigation et d'autres données prévues par les textes réglementaires, dans chacun des pays européens dans lesquels l'essai sera mené. Tous les effets indésirables graves inattendus suspectés (suspected unexpected serious adverse reactions ou SUSAR) dus au médicament expérimental et survenant pendant l'essai clinique, doivent être déclarés aux autorités nationales compétentes et au moins un comité d'éthique de l'État membre dans lequel ils se sont produits.

En conséquence de l'épidémie de Covid-19, les autorités réglementaires de différents pays (dont l'ANSM en France) ont publié des recommandations générales et mis en place des mesures transitoires lors de la première vague de l'épidémie visant à garantir la continuité du développement des médicaments tout en assurant la sécurité des participants aux essais cliniques. Les mesures

transitoires sont susceptibles d'être réactivées selon l'évolution sanitaire et les besoins identifiés pour les différents lieux de recherches.

Protection des données à caractère personnel des patients

En outre, le Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (« RGPD »), entré en vigueur le 25 mai 2018, accroît sensiblement les droits des citoyens en leur donnant plus de maitrise sur leurs données à caractère personnel. Le droit national français a notamment été mis en conformité avec le RGPD par la modification de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (la « Loi Informatique et Libertés ») (par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 et ordonnance de réécriture n°2018-1125 du 12 décembre 2018).

En France, conformément à la loi Informatique et Libertés, les données personnelles recueillies dans le cadre de la conduite des essais cliniques font l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (« CNIL »). Les patients ont un droit d'accès et de rectification de ces données. Enfin, les patients doivent être régulièrement tenus informés de la conduite des essais cliniques et des résultats globaux de la recherche.

La conduite des essais cliniques doit ainsi respecter une réglementation complexe tout au long des différentes phases du processus qui repose sur le principe du consentement éclairé du patient à qui va(vont) être administré(s) le(s) produit(s). Les informations relatives à l'objectif, à la méthodologie et à la durée de la recherche, ainsi que les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles du fait de l'administration des produits sont résumées dans un document écrit remis au patient préalablement à sa participation à la recherche.

Concernant les transferts de données à caractère personnel entre l'Union Européenne et les États-Unis, la Cour de justice de l'Union Européenne a (i) invalidé le bouclier de protection des données dit Privacy Shield, mais (ii) a considéré comme valides les clauses contractuelles types de la Commission européenne (telles que prévues par la décision 2010/87/UE de la Commission du 5 février 2010, modifiée en 2016) dans l'arrêt « Schrems II » du 16 juil-let 2020 (CJUE, 16 Juillet 2020, C-311/18). A ce jour, la Société n'opère pas de transfert de données de l'Union Européenne vers les Etats-Unis.

9.3. Autorisation de mise sur le marché

Les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'une fois l'autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue auprès des autorités compétentes européennes ou nationales que sont l'EMA ou l'ANSM (pour la France) ou la FDA (pour les États-Unis). Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de ces autorités un dossier de demande d'AMM ou de NDA (New Drug Application) / BLA (Biologic License Application) pour les États-Unis, qui sera évalué selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. Ce dossier est rédigé dans un format standardisé, le format CTD (Common Technical Document). Ce format est utilisé en Europe, aux États-Unis et au Japon. Le dossier d'AMM décrit à la fois la fabrication de la substance active, la fabrication du produit fini, ainsi que les études non-cliniques et cliniques. Dans l'Espace Economique Européen (« EEE »), lequel est composé des 27 États membres de l'Union Européenne et de la Norvège, de l'Islande et du Liechtenstein, les autorisations de mise sur le marché peuvent être accordées soit au niveau européen (AMM européenne), soit au niveau national (AMM nationale). Un médicament peut être retiré du marché, soit directement par le laboratoire, soit à la demande des autorités de

santé lorsqu'apparaît un problème sérieux, notamment de sécurité ou de non-respect des règles de fabrication.

9.3.1. Cadre réglementaire aux États-Unis

9.3.1.1. La procédure NDA

Aux États-Unis, la FDA régit la mise sur le marché des médicaments en application de la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act ou FDCA), la loi sur le service de santé publique (Public Health Service Act ou PHSA) et de leurs décrets d'application. L'obtention des autorisations et la mise en conformité avec la législation et la réglementation en vigueur au niveau fédéral, étatique, local et à l'étranger nécessite un investissement considérable en termes de temps et de ressources financières. Le moindre incident de conformité avec la réglementation en vigueur aux États-Unis lors du processus de développement d'un médicament, du processus d'autorisation ou après l'autorisation obtenue risque d'exposer le demandeur et/ou le sponsor à diverses sanctions administratives et judiciaires, et notamment : suspension clinique, refus de la FDA d'autoriser les demandes, retrait d'une autorisation, retards dans les importations/exportations, courriers d'avertissement et autres courriers exécutoires, rappels de produits, saisies de produits, suspension totale ou partielle de production ou de distribution, injonctions, amendes, refus d'adjudication de marchés publics, restitution, prélèvement sur bénéfices, ou investigations et condamnation à des peines civiles ou pénales à l'initiative de la FDA et du Department of Justice ou d'autres instances gouvernementales. Pour résumer, les essais cliniques, la fabrication, l'étiquetage, le stockage, la distribution, la tenue de registres, la publicité, la promotion, l'importation et l'exportation, la commercialisation, entre autres, des candidats-médicaments de la Société sont régis par de nombreux textes réglementaires rédigés par les instances gouvernementales applicables aux États-Unis et dans d'autres pays. Aux États-Unis, la FDA régit les produits pharmaceutiques conformément aux dispositions de la FDCA. Les étapes à franchir avant d'obtenir une AMM d'un médicament aux États-Unis sont en général les suivantes :

- Réalisation d'essais précliniques préalables en laboratoire, études sur animaux et de formulation en conformité avec la réglementation de la FDA relative aux bonnes pratiques de laboratoires (« BPL » ou en anglais « GLP »);
- Soumission d'une demande d'IND auprès de la FDA en vue d'un premier essai clinique aux États-Unis chez l'homme, celle-ci devant être acceptée avant le commencement de cet essai ; puis maintenue pour les essais cliniques suivants ;
- Autorisation par un comité d'examen institutionnel indépendant (IRB), représentant chaque site clinique, avant le commencement de chaque essai clinique ;
- Réalisation d'essais cliniques sur l'homme adéquats et bien contrôlés dans le but d'établir la sécurité d'emploi et l'efficacité du produit pour chaque indication, et conduits en conformité avec les bonnes pratiques cliniques (GCP) ;
- Préparation et soumission à la FDA d'une New Drug Application, NDA ;
- Acceptation, examen et approbation de la NDA par la FDA, avec examen éventuel par un comité consultatif ;
- Réalisation par la FDA d'une inspection des installations de fabrication dans lesquelles le produit ou les composants de celui-ci sont fabriqués ; cette inspection a pour but d'évaluer

leur conformité avec les bonnes pratiques de fabrication actuelles (« BPFa » ou en anglais « cGMP ») ;

- Réalisation par la FDA d'audits sur les sites d'essais cliniques afin de garantir leur conformité vis-à-vis des GCP et l'intégrité des données cliniques ;
- Engagement du demandeur à se conformer aux éventuelles exigences post-AMM, notamment sous la forme d'un programme de stratégies d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS / Risk Evaluation and Mitigation Strategies) et à réaliser les études post-AMM imposées par la FDA.

Le processus d'autorisation nécessite beaucoup de temps, d'efforts et de moyens financiers. Il n'y a aucune garantie que la FDA finisse à terme par autoriser la commercialisation d'un produit aux États-Unis et il est possible que la Société soit confrontée à des difficultés ou des coûts importants au cours du processus d'examen. En cas d'autorisation de mise sur le marché d'un produit, l'autorisation peut être significativement limitée en étant restreinte à certaines populations spécifiques ou à certains niveaux de sévérité. Les indications peuvent également faire l'objet d'autres restrictions, ce qui pourrait amoindrir la valeur commerciale du produit. Par ailleurs, la FDA peut exiger que des contre-indications, des avertissements ou des précautions spécifiques soient mentionnés dans l'étiquetage du produit ou poser des conditions pour la validation du NDA telles que l'application d'autres modifications dans l'étiquetage proposé, le développement de contrôles et de spécifications adéquats ou l'engagement à conduire des évaluations ou des essais cliniques post-autorisation et un suivi visant à surveiller les effets des produits approuvés. Par exemple, la FDA peut demander des évaluations de phase 4 prenant la forme d'essais cliniques conçus pour évaluer plus avant la sécurité d'emploi et l'efficacité du produit et peut exiger des programmes de tests et de suivi pour surveiller la sécurité d'emploi de produits approuvés qui ont été commercialisés. La FDA peut également poser d'autres conditions pour les autorisations, notamment exiger la mise en place d'une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS, Risk Evaluation and Mitigation Strategy), afin de garantir l'utilisation sûre du produit. Si la FDA conclut qu'une REMS est nécessaire, le promoteur à l'origine du NDA doit soumettre une proposition de REMS. La FDA ne validera pas la demande d'autorisation de mise sur le marché du nouveau médicament en l'absence d'une REMS approuvée, si celle-ci a été demandée. Une REMS peut comprendre des guides de traitement, des plans de communication avec les médecins ou des éléments visant à garantir une utilisation sûre du produit, tels que des méthodes de restriction de la distribution, des registres de patients et d'autres outils de minimisation des risques. Toutes ces restrictions appliquées à l'autorisation ou à la commercialisation du produit peuvent limiter la promotion commerciale, la distribution, la prescription ou la délivrance des produits. L'autorisation d'un produit peut être retirée pour cause de non-respect des normes réglementaires ou en cas de survenue de problèmes après la mise sur le marché initial.

9.3.1.2. Programmes de développement et d'examen accélérés

La FDA dispose d'un programme accéléré appelé « Fast Track », qui est prévu pour accélérer ou faciliter la procédure d'examen des nouveaux médicaments remplissant certains critères. Plus précisément, de nouveaux médicaments sont susceptibles de bénéficier d'une procédure Fast Track s'ils sont destinés au traitement d'une affection grave ou engageant le pronostic vital et se montrent capables de répondre à des besoins médicaux non satisfaits vis-à-vis de cette affection. La procédure Fast Track s'applique conjointement au produit et à l'indication spécifique pour laquelle il est étudié. Le promoteur d'un nouveau médicament peut demander à la FDA d'appliquer une

procédure Fast Track au médicament au moment de la soumission de l'IND, ou à tout moment après celle-ci, et la FDA doit établir si le produit remplit les conditions pour une procédure Fast Track dans un délai de 60 jours après réception de la demande du promoteur. Unique en son genre, la procédure Fast Track permet à la FDA d'envisager l'examen successif, par roulement, des sections de la demande d'AMM avant soumission de la demande complète, si le promoteur fournit un calendrier de soumission des sections de la demande, si la FDA accepte de valider les sections de la demande et juge le calendrier acceptable, et si le promoteur s'acquitte de toute taxe d'utilisation due lors de la soumission de la première section de la demande.

Tout produit pour lequel une demande d'AMM est soumise à la FDA, y compris dans le cadre d'une procédure Fast Track, peut être éligible à d'autres types de programmes de la FDA visant à accélérer le développement et l'examen, tels que l'examen prioritaire et l'autorisation accélérée. Tout produit est éligible à l'examen prioritaire, ou peut bénéficier d'un examen dans un délai de six mois après la date d'acceptation de l'Enregistrement d'un NDA complet, s'il est susceptible d'apporter une amélioration significative au traitement, au diagnostic ou à la prévention d'une maladie par comparaison avec les produits déjà commercialisés. La FDA tentera d'affecter des ressources supplémentaires à l'évaluation d'une demande d'autorisation d'un nouveau médicament bénéficiant d'un examen prioritaire en vue de faciliter cet examen. En outre, un produit peut être éligible à une autorisation accélérée. Les médicaments dont la sécurité d'emploi et l'efficacité sont étudiées dans le cadre du traitement de maladies graves ou engageant le pronostic vital et qui apportent des bénéfices thérapeutiques significatifs par rapport aux traitements existants peuvent bénéficier d'une autorisation accélérée, ce qui signifie qu'ils peuvent être autorisés sur la base d'essais cliniques adéquats et correctement contrôlés établissant que le produit exerce un effet sur un critère d'évaluation substitutif raisonnablement susceptible de prédire un bénéfice clinique, ou sur la base d'un effet sur un critère d'évaluation clinique autre que la survie ou une morbidité irréversible. La FDA peut exiger, comme condition de l'autorisation, que le promoteur d'un médicament bénéficiant d'une autorisation accélérée réalise des essais cliniques adéquats et correctement contrôlés après la commercialisation. Si la FDA conclut qu'un médicament dont l'efficacité a été démontrée peut-être utilisé en toute sécurité uniquement si sa distribution ou son utilisation font l'objet de certaines restrictions, elle exigera l'application après la commercialisation du produit de toute restriction de ce type qu'elle jugera nécessaire pour garantir une utilisation sûre du médicament, par exemple :

- La restriction de la distribution à certains établissements ou médecins disposant d'une formation ou d'une expérience spécifique ; ou
- Une distribution soumise à condition de la réalisation de procédures médicales spécifiquement désignées.

Les restrictions imposées seront proportionnées aux problèmes de sécurité spécifiques posés par le produit. Par ailleurs, la FDA pose actuellement comme condition à l'autorisation accélérée la validation préalable des supports promotionnels, ce qui peut avoir un impact négatif sur les délais de lancement commercial du produit. La procédure Fast Track, l'examen prioritaire et l'autorisation accélérée ne changent rien au niveau des exigences requises pour l'autorisation mais peuvent accélérer le processus de développement ou d'autorisation.

9.3.1.3. Statut du traitement novateur

Le FDCA a été amendé par la loi sur la sécurité et l'innovation de la FDA (Food and Drug Administration Safety and Innovation Act ou FDASIA), exigeant de la FDA qu'elle accélère le développement et l'examen des traitements novateurs. Un produit peut recevoir le statut de traitement

novateur s'il est destiné au traitement d'une maladie grave ou engageant le pronostic vital et si les résultats cliniques préliminaires indiquent qu'il pourrait apporter une amélioration importante par rapport aux traitements existants au niveau d'un ou plusieurs critères d'évaluation cliniquement significatifs. Le promoteur peut demander qu'un produit candidat reçoive le statut de traitement novateur au moment de la soumission de l'IND, ou à tout moment après celle-ci, et la FDA doit établir si le produit candidat remplit les conditions pour recevoir ce statut dans un délai de 60 jours après réception de la demande du promoteur. Si le statut est accordé, la FDA doit faire le nécessaire pour accélérer le développement et l'examen de la demande d'AMM du produit, notamment en organisant des réunions avec le promoteur tout au long du développement du produit, en communiquant au promoteur en temps voulu les conseils nécessaires pour s'assurer que le programme de développement visant à réunir les données précliniques et cliniques sera aussi efficient que possible, en faisant appel à des cadres supérieurs et des professionnels expérimentés dans le cadre d'un examen interdisciplinaire, en désignant un chef de projet interdisciplinaire à la tête de l'équipe d'examen de la FDA qui facilitera l'examen efficace du programme de développement et assumera le rôle d'agent de liaison scientifique entre l'équipe d'examen et le promoteur, et en prenant des mesures pour s'assurer que la conception des essais cliniques sera aussi efficiente que possible.

9.3.1.4. Les indications orphelines

Les médicaments orphelins sont des médicaments utilisés pour le diagnostic, la prévention ou le traitement de maladies létales ou très graves qui sont rares. Pour être qualifiée de rare ou orpheline une maladie doit aux États-Unis toucher moins de 200 000 personnes.

Ces médicaments sont dits « orphelins » parce que l'industrie pharmaceutique n'a que peu d'intérêt dans les conditions de marché habituelles à développer et à commercialiser des produits destinés uniquement à un nombre restreint de patients (maladie dite « orpheline »). Pour les entreprises pharmaceutiques, le coût de mise sur le marché d'un produit préconisé dans une maladie rare pourraient dans ce cas ne pas être couverts par les ventes attendues sur ce marché.

Aux États-Unis, la loi américaine sur les médicaments orphelins de 1983 (Orphan Drug Act) regroupe plusieurs textes encourageant le développement de traitements pour les maladies rares. La loi sur les médicaments orphelins prévoit également la possibilité d'obtenir des subventions du gouvernement américain pour couvrir les essais cliniques, des crédits d'impôt pour couvrir les dépenses de recherche, une dispense éventuelle des frais de dossier lors du dépôt de la demande d'Enregistrement auprès de la FDA, et sept ans d'exclusivité du principe actif dans l'indication donnée à compter de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

9.3.1.5. Etudes pédiatriques

Selon les termes de la loi sur l'équité en matière de recherche en pédiatrie (Pediatric Research Equity Act ou PREA), chaque NDA ou complément de NDA doit comprendre des données d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité du produit dans les indications revendiquées chez toutes les sous-populations pédiatriques pertinentes et des données justifiant la posologie et l'administration recommandée dans chaque sous-population pédiatrique au sein de laquelle le produit est sûr et efficace. Le FDASIA exige de tout promoteur prévoyant de soumettre une demande d'AMM pour un médicament comportant un nouveau composant actif, une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique, une nouvelle posologie ou une nouvelle voie d'administration, qu'il soumette un plan d'étude pédiatrique (Pediatric Study Plan *ou* PSP) initial dans un délai de soixante

jours après la réunion de fin de phase 2 ou comme convenu entre le promoteur et la FDA. Le PSP initial doit comprendre une description de l'étude ou des études pédiatriques que le promoteur prévoit de réaliser, y compris les objectifs et la conception des études, les groupes d'âge étudiés, les critères d'évaluation pertinents et l'approche statistique, ou les motifs justifiant de ne pas inclure ces informations détaillées, et toute demande éventuelle de différer les évaluations pédiatriques ou d'obtenir une dérogation partielle ou totale à l'obligation de soumettre les données des études pédiatriques, en joignant les informations pertinentes à l'appui du dossier. La FDA et le promoteur doivent parvenir à un accord concernant le PSP. Le promoteur peut soumettre des amendements à apporter au PSP initial validé à tout moment si des modifications du plan d'étude pédiatrique doivent être envisagées d'après les données recueillies dans le cadre des études non cliniques, des essais cliniques de phase précoce ou d'autres programmes de développement clinique. La FDA peut, de sa propre initiative ou sur sollicitation du demandeur, différer l'obligation de soumettre les données ou accorder une dérogation partielle ou totale.

9.3.2. Cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne

9.3.2.1. La procédure AMM

Pour être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (« AMM ») délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales. L'EMA ou l'autorité compétente de l'État membre de l'Espace Economique Européen (« EEE ») doit, avant d'accorder une AMM, faire une évaluation du rapport bénéfice/risque du produit à partir de critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité.

La procédure centralisée : L'AMM européenne est délivrée au niveau central, après avis du Comité des Médicaments à Usage Humain (« CHMP ») de l'EMA, par la Commission Européenne selon la procédure centralisée et est valide dans l'ensemble de l'EEE. Le CHMP dispose de 210 jours pour transmettre à l'EMA son avis sur l'autorisation éventuelle de mise sur le marché, et d'un délai supplémentaire si des informations complémentaires sont demandées. Ce processus complexe implique des consultations approfondies avec les autorités réglementaires des Etats membres et avec de nombreux experts. La procédure centralisée est obligatoire pour certains types de produits, tels que les médicaments issus du développement de petites molécules (comme les candidats-médicaments de la Société), les médicaments orphelins et les médicaments contenant une nouvelle substance active indiquée pour le traitement du SIDA, du cancer, des troubles neurodégénératifs, du diabète et des maladies auto-immunes et virales. La procédure centralisée est facultative pour les produits contenant une nouvelle substance active qui n'a pas encore été autorisée dans l'EEE ou pour les produits qui constituent une innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative ou qui sont dans l'intérêt de la santé publique dans l'Union Européenne.

La procédure de reconnaissance mutuelle : La procédure de reconnaissance mutuelle est obligatoire lorsque la mise sur le marché d'un médicament a déjà été autorisée dans un État membre de l'EEE, dit l'Etat membre de référence (« EMR »). Cette AMM nationale devra être reconnue par les autres États membres.

La procédure décentralisée : Lorsque le médicament n'a pas obtenu d'AMM nationale dans un État membre au moment de la demande, il peut être autorisé simultanément dans plusieurs États membres grâce à la procédure décentralisée. Dans le cadre de cette dernière, un dossier identique est soumis aux autorités compétentes de chacun des États membres dans lesquels l'AMM est recherchée, dont l'un est sélectionné par le demandeur pour agir en tant qu'EMR. Les autorités

compétentes de l'EMR préparent un rapport d'évaluation, un résumé des caractéristiques du produit (« RCP »), une notice et un étiquetage préliminaires, qui sont envoyés aux autres États membres (appelés États membres concernés ou « EMC ») pour approbation. Si les EMC ne soulèvent aucune objection, fondée sur l'éventualité d'un risque grave pour la santé publique, concernant l'évaluation, le RCP, l'étiquetage ou le conditionnement proposés par l'EMR, une AMM nationale est octroyée pour le produit dans tous les États membres (c'est-à-dire l'EMR et les EMC).

9.3.2.2. Les procédures accélérées et l'accès précoce au marché

Certaines dérogations permettant une commercialisation plus rapide des médicaments existent parallèlement à la procédure usuelle décrite ci-dessus.

L'AMM conditionnelle : Elle est valide pour une durée d'un an renouvelable au lieu de cinq ans pour l'AMM standard. Elle n'est accordée que si le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits, et si les bénéfices pour la santé publique l'emportent sur le risque lié à une incertitude du fait d'une évaluation incomplète du médicament. La délivrance d'une AMM conditionnelle est soumise à la finalisation d'essais cliniques et/ou à la réalisation de nouveaux essais, afin de confirmer le rapport bénéfice/risque du médicament.

L'évaluation accélérée : La procédure d'évaluation est accélérée (150 jours au lieu de 210 jours) lorsqu'un médicament présente un intérêt majeur du point de vue de la santé publique ainsi qu'une innovation thérapeutique. Le projet PRIME (médicaments prioritaires), de l'EMA lancée en 2015, vise par ailleurs à favoriser l'identification de manière précoce (dès la phase 2/3) de médicaments éligibles à la procédure accélérée et à fournir un soutien renforcé par le biais de conseils scientifiques et dialogues tout au long du développement.

L'AMM pour circonstances exceptionnelles : Une AMM peut être octroyée de façon exceptionnelle, réévaluable chaque année, lorsque le dossier d'évaluation du médicament ne peut être soumis de façon complète d'emblée, par exemple lorsqu'une indication thérapeutique correspond à un nombre trop faible de patients, ou que la collecte des informations nécessaires serait contraire à l'éthique.

L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) : Il s'agit de la possibilité, pour un Etat Membre, d'utiliser un médicament qui ne dispose encore pas d'une AMM dans le pays, afin de traiter des maladies graves ou rares qui ne disposent pas de traitement adéquat. En France, cette autorisation d'accès précoce peut être accordée par la Haute Autorité de Santé (HAS), parfois après avis de l'ANSM attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament, dont la décision vaudra à la fois octroi de l'accès précoce et de la prise en charge dérogatoire par l'assurance maladie. Ce régime dérogatoire évolue régulièrement. Le dispositif d'accès précoce à la dernière loi de financement de la sécurité sociale (loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021) a ainsi remplacé l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), depuis le 1er juillet 2021.

9.3.2.3. Impact du Brexit et de la pandémie de Covid-19

L'EEE est actuellement composé des 27 États Membres de l'Union Européenne ainsi que la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein. Un accord de partenariat économique et commercial a été conclu entre l'Union Européenne et le Royaume-Uni le 24 décembre 2020 et la législation pharmaceutique de l'Union Européenne n'est plus applicable au Royaume-Uni depuis le 1er janvier 2021. L'accord susmentionné ne prévoit pas, à ce jour, de principe de reconnaissance mutuelle (i.e.

l'AMM d'un médicament obtenue dans l'Union Européenne n'est pas reconnue au Royaume-Uni, et vice-versa). L'accord contient en revanche des principes de facilitation et de coopération entre les parties (facilitation arrangements), dont une annexe dédiée aux produits médicinaux (*Annex TBT-2 on medicinal products*). En parallèle, les autorités réglementaires (comme l'EMA à l'échelle de l'Union Européenne ou l'ANSM en France) ont publié des recommandations destinées aux industriels susceptibles d'être affectés par le Brexit, dans l'attente d'éventuels accords techniques. De nombreux aspects liés au développement, la mise sur le marché et la commercialisation des médicaments (y compris la chaîne de fabrication et d'approvisionnement des médicaments) sont en effet impactés par le Brexit.

La Commission européenne a publié des recommandations ayant pour objet de donner des orientations aux demandeurs et titulaires d'AMM de médicaments à usage humain sur les attentes réglementaires ainsi que les adaptations possibles pendant la pandémie de Covid-19 en complément des adaptations déjà prévues au niveau européen et qui s'appliquent pour les procédures nationales. Ces recommandations concernent, notamment, l'autorisation de mise sur le marché, la fabrication et l'importation de produits finis et de substances actives, les variations de qualité et les activités de pharmacovigilance pendant la pandémie de Covid-19 (*Notice to stakeholders, Questions And Answers On Regulatory Expectations For Medicinal Products For Human Use During The Covid-19 Pandemic, Revision 3 – 1 July 2020*).

9.3.2.4. Les indications orphelines

Une procédure d'autorisation spécifique est prévue dans l'Union Européenne pour les médicaments orphelins. Les médicaments orphelins sont des médicaments utilisés pour le diagnostic, la prévention ou le traitement de maladies létales ou très graves qui sont rares. Pour être qualifiée de rare ou orpheline au sein de l'Union Européenne, une maladie doit toucher moins de 1 personne sur 2 000. Ces médicaments sont dits « orphelins » parce que l'industrie pharmaceutique n'a que peu d'intérêt dans les conditions de marché habituelles à développer et à commercialiser des produits destinés uniquement à un nombre restreint de patients (maladie dite orpheline). Pour les entreprises pharmaceutiques, le coût de mise sur le marché d'un produit préconisé dans une maladie rare pourrait ne pas être couvert par les ventes attendues sur ce marché. En Europe, une législation a été adoptée pour promouvoir les traitements de maladies rares. En vertu du règlement n°141/2000/CE du 16 décembre 1999, tel que modifié par le règlement n° 847/2000/CE du 27 avril 2000, un médicament sera considéré comme médicament orphelin si son promoteur démontre, dans un dossier déposé auprès de l'EMA, qu'il est destiné au traitement d'une maladie dite orpheline dans l'Union Européenne, ou alors qu'il est destiné au traitement d'une maladie invalidante ou grave et chronique pour laquelle il n'existe pas encore de traitement ou de traitement satisfaisant, et qu'en l'absence de mesures d'incitations, les frais engendrés par le développement ne pourraient être couverts par les bénéfices liés à la commercialisation. En cas d'obtention du statut de médicament orphelin, le produit bénéficie alors d'une période de commercialisation exclusive de dix ans (pouvant être étendue de deux ans supplémentaires dans les indications pédiatriques), pendant laquelle aucun produit similaire ne pourra être commercialisé dans la même indication, ainsi qu'une dispense des frais règlementaires et d'autres avantages.

9.4. Commercialisation et exigences réglementaires post-autorisation

9.4.1. Cadre réglementaire aux États-Unis

Après l'autorisation d'un nouveau produit, le fabricant et le produit autorisé continuent d'être soumis aux réglementations de la FDA, notamment et entre autres choses, les activités de suivi et de tenue des dossiers, la notification aux autorités réglementaires compétentes des événements indésirables liés au produit, la communication aux autorités réglementaires des informations actualisées de sécurité et d'efficacité, les obligations en matière d'échantillonnage et de distribution du produit, et le respect des obligations liées à la promotion et la publicité, qui comprennent, entre autres choses, les règles normalisées de publicité directe au consommateur, les restrictions de la promotion des produits dans le cadre d'utilisations ou chez des populations de patients non prévues dans l'étiquetage du produit tel qu'approuvé (« utilisation hors-AMM »), les limites imposées aux activités scientifiques et éducatives parrainées par l'industrie, et les obligations liées aux activités de promotion sur Internet. Bien que les médecins soient légalement autorisés à prescrire des médicaments dans le cadre d'une utilisation hors-AMM, les fabricants ne peuvent pas commercialiser ni faire la promotion de ce type d'utilisation. Les modifications ou améliorations apportées au produit ou à son étiquetage ou les changements de site de fabrication sont souvent soumis à l'approbation de la FDA et d'autres organismes réglementaires, cette approbation pouvant être obtenue ou non, ou pouvant donner lieu à un processus d'examen fastidieux. Les supports promotionnels des médicaments sur ordonnance doivent être soumis à la FDA conjointement avec leur première utilisation. Toute distribution de médicaments sur ordonnance et d'échantillons pharmaceutiques doit se conformer à la loi américaine sur la commercialisation des médicaments sur ordonnance (Prescription Drug Marketing Act ou PDMA,), partie intégrante de la loi FDCA.

Aux États-Unis, une fois un produit autorisé, sa fabrication est soumise à l'application totale et continue des réglementations de la FDA. Les réglementations de la FDA exigent que les produits soient fabriqués dans des unités spécifiques approuvées et en conformité avec les BPFa (ou cGMP). Aelis Farma délègue, et prévoit de continuer à déléguer à des tierces parties la production de ses produits en quantités cliniquement et commercialement requises conformément aux BPFa (ou cGMP). Les réglementations BPFa (ou cGMP) exigent, entre autres choses, un contrôle qualité et une assurance qualité, ainsi que la tenue des dossiers et documents correspondants, et prévoient l'obligation de mener des investigations et d'apporter des mesures correctives en cas de non-respect des BPFa (ou cGMP). Les fabricants et autres entités impliquées dans la fabrication et la distribution de produits autorisés sont tenus de faire enregistrer leurs établissements auprès de la FDA et de certaines agences étatiques, et peuvent faire l'objet d'inspections régulières, sans préavis, de la part de la FDA et de certaines agences étatiques, visant à contrôler le respect des BPFa (ou cGMP) et autres législations. Par conséquent, les fabricants doivent continuer d'investir du temps, de l'argent et de l'énergie dans le domaine de la production et du contrôle qualité afin de rester en conformité avec les BPFa (ou cGMP). Ces réglementations imposent également certaines obligations d'organisation, de procédures et de documentation en lien avec les activités de fabrication et d'assurance qualité. Les titulaires de NDA recourant à des fabricants, des laboratoires ou des unités de conditionnement sous contrat sont responsables du choix et du contrôle d'entreprises qualifiées et, dans certains cas, de fournisseurs qualifiés pour l'approvisionnement de ces entreprises. Ces entreprises et, le cas échéant, leurs fournisseurs peuvent faire l'objet d'inspections de la FDA à tout moment, et toute violation qui viendrait à être découverte, y compris le non-respect des BPFa (ou cGMP), pourrait donner lieu à des mesures coercitives entraînant

l'interruption des activités opérationnelles de ces établissements ou l'impossibilité de distribuer les produits dont ils assurent la fabrication, le traitement ou l'évaluation. La découverte de problèmes liés à un produit après son autorisation peut aboutir à ce que des restrictions soient imposées au produit, au fabricant ou au titulaire d'un AMM approuvée, notamment et entre autres choses, le rappel du produit ou son retrait du marché.

La FDA peut également demander des évaluations post-AMM, parfois appelées évaluations de phase 4, REMS et des mesures de pharmacovigilance afin de surveiller les effets d'un produit autorisé ou poser des conditions à l'autorisation pouvant restreindre la distribution ou l'utilisation du produit. La découverte de problèmes jusque-là inconnus concernant un produit ou le non-respect des exigences en vigueur de la FDA peuvent avoir des conséquences délétères, notamment une mauvaise publicité, des mesures coercitives des autorités judiciaires ou administratives, des lettres d'avertissement de la part de la FDA, l'obligation de corriger la publicité ou la communication auprès des médecins, et des sanctions civiles ou pénales, entre autres choses. Les données de sécurité ou d'efficacité nouvellement découvertes ou apparues peuvent nécessiter de modifier l'étiquetage approuvé d'un produit, notamment en y ajoutant de nouvelles mises en garde et contre-indications, et peuvent également nécessiter la mise en œuvre d'autres mesures de gestion des risques. En outre, de nouvelles exigences gouvernementales, y compris celles résultant de nouvelles législations, peuvent voir le jour et la politique de la FDA peut évoluer, ce qui pourrait retarder ou empêcher l'autorisation réglementaire des produits en cours de développement.

9.4.2. Cadre réglementaire au sein de l'Union Européenne

9.4.2.1. Pharmacovigilance

Les autorités réglementaires requièrent un suivi par le titulaire d'AMM après la mise sur le marché afin de continuer à contrôler les effets et l'innocuité des produits autorisés (pharmacovigilance). Le titulaire d'AMM doit établir et maintenir un système de pharmacovigilance et désigner comme responsable de la surveillance de ce système une personne qualifiée en matière de pharmacovigilance (*Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance*). Ses principales obligations consistent notamment à signaler rapidement tout soupçon d'effets indésirables graves et à soumettre des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (« PSURs »).

En France, l'ANSM a mis en place une nouvelle application nationale de pharmacovigilance opérationnelle depuis le 6 avril 2021. Elle vient remplacer la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) qui existait jusqu'alors pour s'aligner, notamment, avec les évolutions et obligations de la règlementation européenne. En outre, dans le cadre de sa mission de surveillance des effets indésirables liés aux médicaments, l'ANSM a mis en place un dispositif spécifique de surveillance renforcée dans le contexte particulier de pandémie Covid-19.

9.4.2.2. Réglementation de la publicité

La publicité pour les médicaments est soumise à un cadre réglementaire strict dans l'Union Européenne. Seuls peuvent faire l'objet d'une publicité les médicaments qui ont obtenu une AMM ou autorisation d'importation dans le territoire concerné et la publicité doit être conforme au récapitulatif autorisé des caractéristiques du médicament (toute promotion de caractéristiques non autorisées est interdite). La publicité de médicaments délivrés sur prescription médicale qui s'adresse directement au consommateur est interdite dans l'Union Européenne. Bien que les principes généraux en matière de publicité et de promotion des médicaments soient établis par les directives

de l'Union Européenne, les détails sont régis par la réglementation de chaque État membre et peuvent différer d'un pays à l'autre (en France, par exemple, la publicité tant à destination des professionnels de santé que du public fait l'objet d'un contrôle a priori et nécessite l'octroi d'un visa de la part de l'ANSM).

En outre, la réglementation relative à la vente en ligne de médicaments a fait l'objet d'évolutions récentes. En particulier, à la suite des arrêts de la Cour de justice de l'Union Européenne (CJUE 1er octobre 2020, A. c/ Daniel B. e. a, aff. C-649/18) et du Conseil d'Etat français (CE, 17 mars 2021, n°440208) rendus respectivement fin 2020 et début 2021, l'interdiction d'avoir recours au référencement payant sur des moteurs de recherche en matière de vente en ligne de médicaments non soumis à prescription obligatoire a été supprimée de la réglementation française. Une telle interdiction a été en effet jugée contraire au droit européen sauf à ce qu'une juridiction nationale juge qu'une telle restriction soit apte et proportionnée à la réalisation d'un objectif de protection de la santé publique.

9.4.2.3. Régulation des relations avec les professionnels de santé

Au sein de l'Union Européenne, il existe des procédures nationales de lutte contre la corruption et des règles spécifiques en matière déontologique.

En particulier, en France, les dispositifs dits « transparence » et « anti-cadeaux » (résultant de plusieurs réformes ayant substantiellement modifié les dispositions du Code de la santé publique concernées, dont l'ordonnance n° 2017-49 du 19 janvier 2017 récemment complétée par le décret n° 2020-730 du 15 juin 2020 et deux arrêtés du 7 août 2020 concernant le dispositif «anti-cadeaux») encadrent l'octroi et la publicité d'avantages octroyés par des entreprises produisant ou commercialisant des produits à finalité sanitaire dont les médicaments à une série de bénéficiaires, dont les professionnels de santé.

9.4.2.4. Couverture, tarification et remboursement des médicaments

La Société ne commercialise actuellement aucun produit. Toutefois, avant la mise sur le marché de ses produits, les autorités nationales compétentes seront sollicitées, dans l'Union Européenne comme aux États-Unis, pour obtenir le remboursement, total ou partiel, du prix de mise sur le marché, au bénéfice des patients. Pour une évaluation du nombre de patients susceptibles de bénéficier des produits en cours de développement de la Société, voir la Section 5.3 du présent Document d'Enregistrement.

Dans l'Union Européenne, les systèmes de tarification et de remboursement varient d'un pays à l'autre. Certains pays prévoient que les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'après qu'un prix de remboursement ait été convenu. Certains pays peuvent exiger la réalisation d'études supplémentaires comparant le rapport coût/efficacité d'un candidat-médicament aux thérapies qui existent actuellement ou pour l'évaluation des technologies médicales, afin d'obtenir l'approbation du remboursement ou de la tarification.

Par exemple, l'Union Européenne offre à ses États membres la possibilité de restreindre la gamme des médicaments pour lesquels leur système national d'assurance maladie prévoit un remboursement et de contrôler le prix des médicaments à usage humain. Les États membres de l'Union Européenne peuvent donner leur accord pour un prix déterminé d'un médicament ou adopter, à la place, un système de contrôle direct ou indirect de la rentabilité de l'entreprise qui met le médicament sur le marché. D'autres États membres autorisent les entreprises à fixer elles-mêmes le prix

des médicaments, mais surveillent et contrôlent la quantité de prescriptions et donnent des instructions aux médecins pour limiter les prescriptions.

Récemment avant la pandémie de Covid-19, de nombreux pays de l'Union Européenne avaient augmenté le montant des rabais appliqués sur les médicaments et ces efforts pourraient se poursuivre dans la mesure où les pays tentent de gérer leurs dépenses de santé, en particulier compte tenu des graves crises budgétaires et de la dette que connaissent de nombreux pays de l'Union Européenne. La pression à la baisse sur les coûts des soins de santé en général, notamment celui des médicaments délivrés sur ordonnance, est devenue considérable. En conséquence, des barrières de plus en plus élevées sont érigées lors de la mise sur le marché de nouveaux médicaments.

L'évolution de la situation politique, économique et réglementaire peut compliquer davantage la négociation des prix. Cette négociation des prix peut se poursuivre après que le remboursement ait été obtenu. Les prix de référence utilisés par divers États membres de l'Union Européenne et le commerce parallèle, c'est-à-dire l'arbitrage entre États membres pratiquant des prix bas et ceux pratiquant des prix élevés, peuvent davantage réduire les prix.

En Europe, le prix d'un médicament non remboursé est libre. En revanche, celui d'un produit de santé remboursé par les systèmes de santé publique, organismes de gestion intégrée des soins de santé ou de tout autre organisme compétent, est généralement fixé en coordination avec une autorité compétente. Le prix de vente et le taux de remboursement sont déterminés en fonction de nombreux facteurs comme notamment l'efficacité et la sécurité du produit ainsi que le bénéfice thérapeutique que celui-ci apporte, y compris en comparaison avec les traitements alternatifs. La procédure de fixation du prix et du remboursement est généralement longue et complexe à gérer pour le demandeur.

Par ailleurs, en Europe, comme aux États-Unis, la politique de prise en charge de produits de santé est évolutive et varie en fonction des décisions prises par les autorités législatives et réglementaires s'agissant de la maitrise ou de la réduction des dépenses de santé ou encore des réformes des programmes de santé.

9.5. Réglementation en matière d'investissements étrangers en France

Pour une présentation de la réglementation en matière d'investissements étrangers en France applicable à la Société, se référer à la Section 3.5.5 du présent Document d'Enregistrement, afférente aux risques liés à l'inclusion des biotechnologies dans la liste des technologies critiques en France.

Section 10 - Informations sur les tendances

10.1. Principales tendances et changement significatif de performance financière depuis la fin du dernier exercice clos le 31 décembre 2020

10.1.1. Activité

La Société a poursuivi depuis la fin de l'exercice clos le 31 décembre 2020 ses programmes de recherche et de développements cliniques et précliniques dont les données les plus récentes sont détaillées en Section 5.2 du présent Document d'Enregistrement.

En juin 2021, la Société a conclu un contrat d'option de licence portant sur AEF0117 avec le groupe leader dans le traitement des addictions, Indivior PLC, par lequel Aelis Farma a consenti à ce dernier une option pour une sous-licence exclusive sur les familles de brevets EP12194704.8 et EP18305177.0 et sur le savoir-faire associé (hormis une partie du savoir-faire associé qui ferait l'objet d'une sous-licence non-exclusive), lui permettant d'exploiter dans le monde entier un produit pharmaceutique contenant le composé AEF0117 ou certains autres dérivés de prégnénolone visés par ces familles de brevets, dans les troubles liés à l'usage du cannabis, les addictions et d'autres comportements compulsifs. En contrepartie de l'option pour la sous-licence sur les brevets susvisés et le savoir-faire associé, la Société a reçu un paiement forfaitaire de 30 millions d'USD. Si l'option est exercée par Indivior PLC, la Société recevra un second paiement forfaitaire de 100 millions d'USD ainsi que des paiements conditionnels en fonction d'étape de développement, réglementaires puis commerciales pouvant s'élever jusqu'à 340 MUSD, ainsi que des redevances sur les ventes nettes sur la période d'exclusivité du médicament.

10.1.2. Financement

Comme décrit au paragraphe précédent, la Société a reçu en juin 2021 le règlement de l'option de licence consentie à Indivior PLC, soit un montant de 30 millions d'USD. Ceci lui permet de bénéficier d'excédents de trésorerie au 30 juin 2021, avec une trésorerie nette de 29.258 Keuros.

Cependant, pour obtenir les financements supplémentaires nécessaires à la mise en œuvre de sa stratégie de développement, la Société privilégie la réalisation d'une augmentation de capital par voie d'offre au public dans le cadre de l'admission de ses actions sur le marché réglementé d'Euronext Paris.

10.2. Tendance connue, incertitude, contrainte, engagement ou évènement raisonnablement susceptible d'influer sur les perspectives de la Société

A la date du présent Document d'Enregistrement, la Société ne génère pas encore de chiffre d'affaires issu de la commercialisation de produits. Durant la phase de développement en cours, la Société organise son activité principalement sur la base de sa trésorerie disponible et de la création de valeur future potentielle.

La rentabilité de la Société dépendra de sa capacité à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. Ses ressources financières propres proviendront de versements effectués par ses partenaires dans le cadre d'accords de distribution et/ou de possibles financements complémentaires par subventions publiques.

Cette perspective pourrait évoluer en fonction de l'évolution des développements cliniques et précliniques des produits de la Société, dont en particulier AEF0117 dans le cadre de l'accord d'option de licence avec Indivior PLC, de l'environnement économique, financier, concurrentiel, comptable ou fiscal ou en fonction d'autres facteurs dont la Société n'aurait pas connaissance à ce jour.

Section 11 - Prévisions ou estimations du bénéfice

La Société ne prévoit pas faire de prévisions ou d'estimations de bénéfice.

Section 12 - Organes d'administration et de direction

La Société, constituée préalablement sous forme de société par actions (SAS), a fait l'objet d'une transformation en société anonyme le 11 janvier 2022.

L'Assemblée Générale des actionnaires de la Société s'est réunie préalablement à l'approbation par l'AMF du Document d'Enregistrement aux fins d'adopter de nouveaux statuts qui ont modifié la gouvernance de la Société.

Afin de se conformer aux exigences de l'article L. 22-10-10 du Code de commerce, la Société a désigné le Code de gouvernement d'entreprise publié par MiddleNext (le « Code MiddleNext ») comme code de référence auquel elle entend se référer à l'issue de l'inscription de ses actions sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, ce code étant disponible notamment sur le site de MiddleNext (https://www.middlenext.com).

La Société a pour objectif de respecter l'ensemble des recommandations du Code Middlenext, tel qu'actualisé au 13 septembre 2021, sous condition suspensive de l'admission de ses titres sur le marché réglementé d'Euronext Paris, dès la publication de son Document d'Enregistrement universel pour l'exercice 2021.

Les informations ci-dessous présentent la composition du Conseil d'Administration de la Société (le « Conseil d'Administration ») à la date d'approbation du Document d'Enregistrement.

12.1. Composition et fonctionnement des organes de direction et de contrôle

12.1.1. Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration compte à la date d'approbation du Document d'Enregistrement 9 membres (dont 6 administrateurs et trois censeurs) à la suite de l'adoption par l'Assemblée Générale mixte en date du 11 janvier 2022 des résolutions afférentes à la nomination de nouveaux administrateurs. Parmi les 6 administrateurs, 4 sont considérés par le Conseil d'Administration comme ayant le statut d'administrateurs indépendants au regard des conditions définies par le Code MiddleNext.

L'ensemble des membres du Conseil d'Administration sont domiciliés professionnellement au siège social de la société, soit au 146 rue Léo Saignat Institut François Magendie 33000 Bordeaux.

Il est précisé qu'en cas d'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris, deux des trois censeurs nommés par l'Assemblée générale du 11 janvier 2022, soit, d'une part, Irdi Capital Investissement, représenté par Monsieur Benedikt Timmermans, et, d'autre part, Monsieur Thibaut Richebois, se sont engagés auprès du président du Conseil d'administration à démissionner de leurs fonctions au sein du Conseil d'Administration à compter du premier jour de négociations des actions de la Société.

En conséquence, le tableau ci-dessous ainsi que les biographies qui suivent ne présentent que les 7 membres (6 administrateurs et un censeur) qui, en cas de cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris, composeront le Conseil d'administration de la Société.

TABLEAU 27 - COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Nom, prénom, titre ou fonction des administrateurs	Administrateur indépendant	Année première nomination	Echéance du mandat	Comité d'audit	Comité des nominations, des rémunérations et de la RSE
Anders Gersel Pedersen, Président du Conseil d'Administration	Oui	2020*	A l'issue de l'AG annuelle statuant sur les comptes clos le 31/12/2024	Oui	Oui Président
Pier Vincenzo Piazza Directeur général et administrateur	Non	2017*	A l'issue de l'AG annuelle statuant sur les comptes clos le 31/12/2024	Non	Non
Région Nouvelle-Aquitaine, représentée par Brahim Guetarni Administrateur	Non	2021*	A l'issue de l'AG annuelle statuant sur les comptes clos le 31/12/2024	Oui	Non
Karina Hansen Administratrice	Oui	2022	A l'issue de l'AG annuelle statuant sur les comptes clos le 31/12/2024	Non	Oui
Karen Linehan Administratrice	Oui	2022	A l'issue de l'AG annuelle statuant sur les comptes clos le 31/12/2024	Oui Président	Oui
Irina Staatz-Granzer Administratrice	Oui	2022	A l'issue de l'AG annuelle statuant sur les comptes clos le 31/12/2024	Non	Non
Inserm Transfert Initiative, représentée par François Thomas, Censeur**	N/A	2022	A l'issue de l'AG annuelle statuant sur les comptes clos le 31/12/2024	Oui	Non

* Il est précisé que ces dates correspondent aux dates de nomination au sein du Conseil d'Administration de la Société, avant sa transformation en société anonyme décidée par l'assemblée générale du 11 janvier 2022. L'ensemble des membres du Conseil d'Administration mentionnés dans le tableau ci-dessus ont été nommés au sein du Conseil d'Administration de la Société constituée sous forme de société anonyme par l'assemblée générale du 11 janvier 2022.

** Préalablement à sa nomination comme censeur le 11 janvier 2022, Inserm Transfert Initiative, représentée par François Thomas, occupait depuis 2018 la fonction d'administrateur de la Société.

12.1.1.1. Biographie des membres du Conseil d'Administration

Anders Gersel Pedersen, Président du Conseil d'Administration, nationalité danoise

Anders Gersel Pedersen, né en 1951, a obtenu un doctorat en médecine et sciences médicales à l'Université de Copenhague et un diplôme de premier cycle de la Copenhagen Business School. Puis, il a travaillé pour Eli Lilly pendant 11 ans dont 10 ans en tant que directeur supervisant la recherche clinique mondiale en oncologie. En 2000, il a rejoint le groupe Lundbeck (entreprise pharmaceutique exclusivement dédiée aux maladies du cerveau) en tant que vice-président de la recherche clinique internationale. Il a ensuite été nommé vice-président exécutif du développement de médicaments et en 2011 nommé responsable de toutes les activités de Recherche et Développement à Lundbeck. Anders Gersel Pedersen est également vice-président de Bavarian Nordic A/S, et membre de plusieurs sociétés scientifiques, et en particulier : la Fonden Lundbeck International Neuroscience Foundation (Président), la société danoise d'oncologie médicale, la société danoise de médecine interne, l'Association internationale pour l'étude du cancer du poumon, la société européenne d'oncologie médicale et l'*American Society of Clinical Oncology*.

Pier Vincenzo Piazza, Administrateur et Directeur Général, nationalité française

Pier Vincenzo Piazza né en 1961, est un entrepreneur et scientifique de renom ayant participé à la création de sociétés de biotechnologie et instituts de recherche académiques. Il a obtenu avec distinction son diplôme de médecine en 1985 de la Faculté de médecine de l'Université de Palerme (Italie), où il a également obtenu un doctorat en neurosciences en 1991. Il a fondé et dirigé le Neurocentre Magendie de l'INSERM pendant 10 ans (2007-2017) et publié de nombreux articles scientifiques dans des revues prestigieuses (Science et Nature), et ses recherches ont reçu aujourd'hui plus de 28 000 citations (https://scholar.google.com/citations?hl=fr&user=xtnhQ0wAAAAJ). Sa contribution la plus importante concerne la compréhension des mécanismes des pathologies du comportement, de laquelle découle la découverte des CB_1-SSi. Pour cette dernière, il a reçu en 2015 le Grand Prix de Neurologie de l'Académie des Sciences et le Grand Prix de l'INSERM, qui sont les prix français les plus prestigieux dans le domaine de la neurologie et de la médecine. En 2013, il a fondé la société Aelis Farma dont il a été d'abord le directeur scientifique, puis le Président en décembre 2017. Sous sa direction, Aelis Farma a pu amener deux candidats-médicaments en clinique, obtenir les financements nécessaires à ses programmes de développement, établir un réseau de collaborateurs internationaux de premier plan (Columbia University, Yale, NIH-NIDA, IMIM), et établir un partenariat industriel majeur.

Région Nouvelle-Aquitaine, représentée par Brahim Guetarni, Administrateur, nationalité française

Brahim Guetarni, né en 1971, est diplômé d'un Master 2 de droit et d'un Master 2 de gestion des entreprises de l'Université de Limoges. En 2005 il entre comme Chargé de mission pour la Région Limousin, fonction qu'il assure pendant 9 ans, avant de rejoindre la Région Nouvelle-Aquitaine en 2015 en tant que Chargé de Mission, puis Secrétaire adjoint et Responsable ingénierie financière (Pôle Développement Economique).

Karina Hansen, Administratrice, nationalité danoise

Karina Hansen, née en 1973, est économiste de la santé, titulaire d'un doctorat en économie de la santé de l'Université Paris-Sud, France, et d'une maîtrise en économie de l'Université de Copenhague au Danemark. Karina Hansen est directrice exécutive du Centre d'expertise en économie de la santé au sein de Global HEOR (Health Economics and Outcomes Research) chez AbbVie. En outre, elle a occupé divers postes de responsable de HEOR international chez Allergan et a

précédemment travaillé à Lundbeck pendant plus de 18 ans en tant que vice-présidente de l'économie mondiale de la santé et de l'épidémiologie, ainsi que d'autres postes tels que directeur de division de HTA (Health Technology Assessment) Management, directeur de Global HEOR, directeur de l'accès au marché mondial. Son domaine d'expertise se situe dans la recherche sur les résultats de l'économie de la santé, les données probantes dans le monde réel et l'accès au marché, avec un accent particulier sur la traduction et le complément du développement et de la stratégie de R&D avec des études HEOR et RWE (Real-World Evidence), des modèles économiques et des solutions d'efficacité comparative pour assurer une évaluation optimale des technologies de la santé (HTA) dans le monde entier. Ses domaines d'expertise thérapeutique incluent les neurosciences, les soins oculaires, la gastro-entérologie et la santé des femmes. Karen Hansen est réviseure pour des revues scientifiques au sein de HEOR et membre de plusieurs sociétés scientifiques.

Karen Linehan, Administratrice, nationalités américaine et irlandaise

Karen Linehan est née en 1959. Elle est licenciée ès lettres en études américaines et titulaire d'un diplôme en droit (Juris Doctorate) de l'Université de Georgetown aux Etats-Unis. Avant de pratiquer le droit, Karen Linehan Karen a débuté en qualité d'attachée au cabinet du Président de la Chambre des députés américaine de septembre 1977 à août 1986. Jusqu'en décembre 1990 elle était associée dans un cabinet d'avocats de taille moyenne à New York. En janvier 1991 elle rejoint Sanofi, une entreprise mondiale de santé, en tant que directrice juridique adjointe de la filiale américaine, puis s'est installée à Paris en juillet 1996 pour traiter les affaires juridiques internationales de Sanofi et a occupé différentes fonctions au sein de la direction juridique, dont celle de directrice adjointe des opérations juridiques. De mars 2007 jusqu'à sa retraite le 31 décembre 2021, elle a été Vice-Président Exécutif et Directeur Juridique de Sanofi. Karen a également été membre du Comité Exécutif de Sanofi, membre du Conseil d'Administration de plusieurs filiales de Sanofi, et membre fondatrice du Conseils d'Equilibre des Genres de Sanofi.

Irina Staatz-Granzer, Administratrice, nationalité allemande

Irina Staatz-Granzer, née en 1960, a un doctorat en pharmacie de la Philipps-Universität Marburg et de l'Université de l'Université de Tübingen (Allemagne). Elle a exercé des fonctions dans le développement des affaires de plusieurs entreprises pharmaceutiques et de biotechnologie, notamment en développement commercial chez Hermal (filiale de Merck KGaA), Boots Healthcare International, Knoll (BASF Pharma, puis Abbott), et en qualité de CEO auprès de Scil Technology GmbH, CEO d'U3 Pharma AG et Présidente de Blink SAS biomédical. Elle est également, Présidente du PLCD (Club allemand de Licence Pharmaceutique). Elle a fondé et dirige aujourd'hui le cabinet de conseil Staatz Business Development & Strategy. Le Dr Staatz-Granzer est également présidente d'Emergence Therapeutics AG et Vice-Président du Conseil de surveillance d'Innate Pharma depuis 2009.

Inserm Transfert Initiative, représentée par François Thomas, Censeur, nationalité française

Inserm Transfert Initiative (ITI) est une société d'investissement française, basée à Paris, spécialisée dans le financement en amorçage de jeunes sociétés innovantes en sciences de la vie et notamment de spin-offs provenant des grands centres français de recherche académique.

François Thomas, né en 1957, est oncologue médical (faculté de médecine de Paris), ancien chef de clinique à Gustave Roussy, est titulaire d'un MBA du Massachusetts Institute of Technology. Actuellement, il est operating partner pour la santé chez Quadrille Capital. Il a été Président du fonds Inserm Transfert Initiative (ITI) qui est un des premiers investisseurs financiers d'Aelis

Farma. Par ailleurs, il a occupé les postes de directeur du développement clinique d'Ipsen, directeur de Bioserve Ltd Consulting, directeur du développement et des affaires médicales de Genset et de Directeur Général de Cythéris. Il a également été associé chez Atlas Venture et responsable du secteur santé au sein de la banque d'investissement chez Bryan Garnier. François Thomas a siégé au Conseil d'Administration de plus de 20 sociétés de biotechnologie dans l'UE et l'Amérique du Nord.

TABLEAU 28 - MANDATS EN COURS EXERCES PAR LES ADMINISTRATEURS EN DEHORS DE LA SOCIETE

Nom et fonction	Sociétés concernées	Nature du ou des mandats
Anders Gersel Pedersen Président et Administrateur	Genmab Hansa Medical AB Bond Avillion 2 Bavarian Nordic A/S	Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur
Pier Vincenzo Piazza Directeur général et Administrateur	Néant	Néant
Brahim Guetarni Administrateur	Néant	Néant
Karina Hansen Administratrice	AbbVie	Directrice exécutive de l'économie internationale de la santé et de l'étude des résultats thérapeutiques (Global HEOR)
Karen Linehan Administratrice	Veon Ltd. Global Antibiotic R&D Partnership (GARDP), North America	Administratrice Membre du Comité d'audit et du Comité des nominations, rémunération et de la gouvernance Administratrice
Irina Staatz-Granzer Administratrice	Staatz Business Development & Strategy Innate Pharma SA Emergence Therapeutics AG PLCD (German Pharma Licensing Club)	Fondatrice et Directrice générale Vice-Présidente du Conseil de surveillance Présidente Présidente
François Thomas, Représentant de Inserm Transfert Initiative Censeur	BergenBio Integragen Gamamabs Cardiawave Biomodex	Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur

TABLEAU 29 - MANDATS ET PRINCIPALES ACTIVITES AYANT ETE EXERCES EN DEHORS DE LA SOCIETE AU COURS DES CINQ DERNIERS EXERCICES ET AYANT CESSE A CE JOUR

Nom et fonction	Sociétés concernées	Nature du ou des mandats et/ou principales activités
Anders Gersel Pedersen Président et Administrateur	Lundbeck	Vice-président exécutif en charge des activités de Recherche et Développement
Pier Vincenzo Piazza Directeur Général et Administrateur	Néant	Néant
Brahim Guetarni Administrateur	Néant	Néant
Karina Hansen Administratrice	Allergan Lundbeck	Directrice Exécutive de l'économie internationale de la santé et de l'étude des résultats thérapeutiques (Global HEOR) Vice-Présidente du département Economie de la Santé et Epidémiologie
Karen Linehan Administratrice	Sanofi Sanofi EuroApi and Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Vice-Présidente exécutive et Directrice juridique (General Counsel) Membre du Comité exécutif, rattaché au Directeur Général Membre du conseil de surveillance
Irina Staatz-Granzer Administratrice	Talix Therapeutics NV Blink Biomedical SAS Blink Therapeutics Ltd	Présidente Présidente Présidente
François Thomas Représentant de Inserm Transfert Initiative Censeur	Bioaxial Sensorion Enyo Pharma Eyevensys Step Pharma Therachon	Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur Administrateur

12.1.1.2. Membres indépendants du Conseil d'Administration

Au regard des critères d'indépendance définis par la recommandation n°3 du Code Middlenext, le Conseil d'Administration a estimé que 4 membres du Conseil d'Administration, M. Anders Gersel Pedersen et Mmes Karina Hansen, Karen Linehan et Irina Staatz-Granzer, sont des administrateurs indépendants au sein du Conseil d'Administration.

TABLEAU 30 - ANALYSE DE LA SOCIETE DES CRITERES D'INDEPENDANCE DEFINIS PAR LE CODE MIDDLENEXT

	Ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années, et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société	Ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la Société (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc.)	Ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif	Ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence	Ne pas avoir été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de la Société
Anders Gersel Pedersen (1)	✓	✓	✓	✓	✓
Karina Hansen Administratrice	✓	✓	✓	✓	✓
Karen Linehan Administratrice	✓	✓	✓	✓	✓
Irina Staatz-Granzer Administratrice	✓	✓	✓	✓	✓

(1) Anders Gersel Pedersen est titulaire à la date du présent Document d'Enregistrement de 4.000 BSPCE, représentant 0,78% du capital totalement dilué de la Société à la date du présent Document d'Enregistrement.

Par ailleurs, Gerselconsult ApS, dont le Directeur Général est M. Anders Gersel Pedersen, a conclu le 18 février 2020 un contrat de consulting avec la Société. Ce contrat et son amendement font l'objet d'une description à la Section 17.1 du Document d'Enregistrement. Ce contrat, tel qu'amendé, a été résilié à partir du 1er janvier 2021 et n'a pas eu d'effet sur cet exercice.

Il est précisé que la rémunération annuelle au titre du contrat de consulting précité s'élevait à un maximum de 35.000 euros annuel. Ce montant n'étant pas considéré comme « significatif », ni pour M. Gersel Pedersen ni pour la Société, la Société estime que M. Gersel Pedersen n'a pas eu au cours des deux dernières années de relation d'affaire significative avec la Société et peut être donc qualifié d'indépendant au sens du Code Middlenext.

Il est par ailleurs précisé que sur une base diluée, le pourcentage du capital et de droits de vote qui résulterait de l'exercice par Monsieur Gersel Pedersen des BSPCE détenus par lui, soit 0,78% à la date du présent Document d'Enregistrement reste limité.

Le Conseil d'Administration nommé par l'Assemblée Générale des associés de la Société en date du 11 janvier 2022 ayant décidé de la transformation de la Société en société anonyme a confirmé, sur la base des critères de la recommandation n°3 figurant dans le tableau ci-dessus, que 4 de ses administrateurs (M. Gersel Pedersen, et Mmes Karina Hansen, Karen Linehan et Irina Staatz-Granzer) peuvent être qualifiés de membres indépendants. Il n'existe aucun lien familial entre les administrateurs.

12.1.1.3. Représentation équilibrée des femmes et des hommes

A compter du règlement-livraison des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris, le Conseil d'Administration comprendra 3 femmes, soit 50% des administrateurs. La composition du Conseil d'Administration sera ainsi conforme aux dispositions des articles L. 225-18-1 et L. 22-10-3 du Code de commerce prévoyant une représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein du Conseil d'Administration des sociétés dont les actions sont admises aux négociations sur un marché réglementé.

12.1.1.4. Déontologie des membres du Conseil d'Administration

Conformément à la recommandation n°1 du Code MiddleNext, chaque administrateur est sensibilisé aux responsabilités qui lui incombent au moment de sa nomination et est encouragé à observer les règles de déontologie relatives à son mandat et notamment :

- La recherche de l'exemplarité qui implique, à tous moments, un comportement cohérent entre paroles et actes, gage de crédibilité et de confiance, au moment de l'acceptation du mandat ;
- Chaque membre du Conseil d'Administration prend connaissance des obligations en résultant et, notamment, celles relatives aux règles légales de cumul des mandats ;
- Au début de l'exercice de son mandat, il signe le règlement intérieur du Conseil d'Administration ;
- Au cours du mandat, chaque administrateur se doit d'informer le Conseil d'Administration de toutes situations de conflit d'intérêts éventuelles (client, fournisseur, concurrent, consultant…) ou avérées (autres mandats) le concernant ;
- En cas de conflit d'intérêts, et en fonction de sa nature, l'administrateur s'abstient de voter, voire de participer aux délibérations, et à l'extrême, démissionne ;
- Chaque membre du Conseil d'Administration est assidu et participe aux réunions du Conseil d'Administration et des Comités dont il est membre ;
- Chaque membre du Conseil d'Administration s'assure qu'il a obtenu toutes les informations nécessaires et en temps suffisant sur les sujets qui seront évoqués lors des réunions ;
- Chaque membre du Conseil d'Administration respecte un véritable secret professionnel à l'égard des tiers ; et
- Chaque membre du Conseil d'Administration assiste aux réunions de l'Assemblée Générale.

12.1.2. Direction Générale

Il a été décidé, en date du 11 janvier 2022, de dissocier les fonctions de Président du Conseil d'Administration et de Directeur Général.

A la date du Document d'Enregistrement, la Direction Générale est assurée par M. Pier Vincenzo Piazza qui exerce les fonctions de Directeur Général (le « Directeur Général ») sans autre limitation de pouvoirs que celles prévues par les textes en vigueur concernant les pouvoirs spécifiques du Conseil d'Administration ou de l'Assemblée Générale des actionnaires. Le Directeur Général a la faculté de déléguer partiellement ses pouvoirs à un ou plusieurs mandataires. Le Directeur Général a pour adresse professionnelle le siège de la Société. Se référer à la Section 12.1.1 pour consulter la biographie de M. Pier Vincenzo Piazza.

TABLEAU 31 - DIRECTION GENERALE

Nom	Mandat	Date de première nomination et de fin de mandat	Principales fonctions et mandats en dehors de la Société
Pier Vincenzo Piazza	Directeur Général	Première nomination : 11 janvier 2022* Echéance du mandat : Durée illimitée	Néant

* Préalablement à sa nomination comme Directeur Général de la Société par le Conseil d'administration réuni le 11 janvier 2022, à la suite de la transformation de la Société de société par actions (SAS) en société anonyme (SA), M. Pier Vincenzo Piazza occupait la fonction de Président de la SAS depuis le 20 décembre 2017.

12.2. Déclarations relatives aux organes d'administration et de direction

A la connaissance de la Société, au cours des cinq dernières années : (i) aucune condamnation pour fraude n'a été prononcée à l'encontre d'un membre du Conseil d'Administration, du Président du Conseil d'Administration, ou du Directeur Général de la Société, (ii) aucun membre du Conseil d'Administration, ni le Président du Conseil d'Administration, ou le Directeur Général de la Société n'a été associé à une faillite, mise sous séquestre, liquidation ou placement d'entreprises sous administration judiciaire, (iii) aucune incrimination et/ou sanction publique officielle n'a été prononcée à l'encontre d'un membre du Conseil d'Administration, du Président du Conseil d'Administration, ou du Directeur Général de la Société par des autorités judiciaires ou administratives (y compris des organismes professionnels désignés), et (iv) aucun des membres du Conseil d'Administration, ni le Président du Conseil d'Administration, ou le Directeur Général de la Société n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ni d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur.

12.3. Conflits d'intérêts

Certains membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale sont actionnaires ou détenteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (voir Section 16 du présent Document d'Enregistrement). A la connaissance de la Société et sous réserve du contrat liant la Société à M. François Thomas (par le biais de la société Thomas Conseil) décrit à la Section 17.2, il n'existe pas, à la date du présent Document d'Enregistrement de conflit d'intérêts actuel ou potentiel entre les devoirs de chacun des membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale à l'égard de la Société en leur qualité de mandataire social et les intérêts privés et/ou devoirs des personnes composant le Conseil d'Administration et les organes de direction.

Le pacte d'actionnaires en vigueur à la date d'approbation du Document d'Enregistrement prendra fin de plein droit en cas d'admission des actions de la Société sur le marché règlementé d'Euronext Paris, immédiatement avant une telle admission.

A la date du présent Document d'Enregistrement, il n'existe pas d'autre contrat de services que le contrat précité décrit à la Section 17 liant à la Société les membres du Conseil d'Administration et la Direction Générale.

A la connaissance de la Société, il n'existe, sous réserve de certains engagements de conservation (lock-up) qui seraient conclus avec des établissements garants du placement dans le cadre du

projet d'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris (dont une description figurera dans le prospectus relatif à cette opération), aucune restriction acceptée par les personnes visées à la Section 12.1 ci-dessus concernant la cession, dans un certain laps de temps, de leur participation dans le capital de la Société.

Section 13 - Rémunérations et avantages

L'information en matière de rémunération des mandataires sociaux est établie conformément à la Position-Recommandation de l'AMF DOC-2021-02 intitulé « Guide d'élaboration des documents d'Enregistrement universels » élaboré par l'AMF et mis à jour le 29 avril 2021. Les tableaux applicables n°1, n°2, n°3, n°8 et n°11 de la recommandation AMF n°2021-02 sont présentés ci-dessous.

A la date d'approbation du présent Document d'Enregistrement, la Société est constituée sous forme de société anonyme, dont :

- Le Directeur Général est M. Pier Vincenzo Piazza ; et
- Le Président du Conseil d'Administration est M. Anders Gersel Pedersen.

13.1. Rémunérations et avantages versés aux dirigeants et aux mandataires sociaux

13.1.1. Rémunération des dirigeants mandataires sociaux

13.1.1.1. Rémunération des dirigeants mandataires sociaux au cours des deux derniers exercices

Les tableaux ci-après détaillent les rémunérations versées à M. Anders Gersel Pedersen, Président du Conseil d'Administration depuis sa nomination le 18 février 2020 (la fonction de Président du Conseil d'Administration était assurée en 2019 et jusqu'à la nomination du M. Anders Gersel Pedersen par M. François Thomas, représentant d'Inserm Transfert Initiative, et, à ce titre, non rémunéré), et à M. Pier Vincenzo Piazza, Directeur Général, par la Société au cours des exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021.

TABLEAU 32 (TABLEAU N°1 DE L'ANNEXE 2 DE LA POSITION-RECOMMANDATION DE L'AMF DOC-2021-02) - SYNTHESE DES REMUNERATIONS ET DES OPTIONS ET ACTIONS ATTRIBUEES A CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

Montants en euros	Exercice 2020	Exercice 2021
M. Pier Vincenzo Piazza, Directeur Général (1)		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	346 643	501 137
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	Néant	Néant
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	Néant	Néant
Total	**346 643**	**501 137**

(1) Depuis la transformation de la Société en société anonyme le 11 janvier 2022, le Directeur Général nommé par le Conseil d'Administration nouvellement formé est M. Pier Vincenzo Piazza. Les rémunérations mentionnées dans le présent tableau correspondent donc exclusivement aux rémunérations perçues par ce dernier pendant les deux derniers exercices, lors desquels M. Pier Vincenzo Piazza était Président (au sens de l'article L. 227-6 du code de commerce) d'Aelis Farma, constituée sous la forme d'une société par actions simplifiée.

TABLEAU 33 (TABLEAU N°1 DE L'ANNEXE 2 DE LA POSITION-RECOMMANDATION DE L'AMF DOC-2021-02) - SYNTHESE DES REMUNERATIONS ET DES OPTIONS ET ACTIONS ATTRIBUEES A CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL

(Montants en euros)	Exercice 2020	Exercice 2021
M. Anders Gersel Pedersen, Président du Conseil d'Administration (1)		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (*détaillées au tableau 2*)	66 500	70 000
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (2)	87 290	-
Valorisation des autres plans de rémunérations de long terme	-	-
Total M. Anders Gersel Pedersen	**153 790**	**70 000**

(1) Les rémunérations mentionnées dans le présent tableau correspondent exclusivement aux rémunérations perçues par M. Anders Gersel Pedersen pendant les deux derniers exercices, lors desquels M. Anders Gersel Pedersen était Président du Conseil d'Administration statutaire d'Aelis Farma constituée sous la forme d'une société par actions simplifiée.
(2) Cette valorisation porte sur les 4.000 BSPCEoct-2020 attribués à M. Anders Gersel Pedersen.

TABLEAU 34 (TABLEAU N°2 DE L'ANNEXE 2 DE LA POSITION-RECOMMANDATION DE L'AMF DOC-2021-02) - RECAPITULATIF DES REMUNERATIONS DE CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL (PIER VINCENZO PIAZZA)

(Montants en euros)	Exercice 2020		Exercice 2021	
M. Pier Vincenzo Piazza, Directeur Général (1)	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe annuelle	209 804	209 804	238 773	238 773
Rémunération variable annuelle	88 334	158 334 (2)	118 750	118 750
Rémunération variable pluriannuelle	0	0	0	0
Rémunération exceptionnelle	24 084	24 084 (2)	120 000	120 000
Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur	0	0	0	0
Indemnité logement	24 421	24 421	23 614	23 614
Total	346 643	416 643	501 137	501 137

(1) Depuis de la transformation de la Société en société anonyme le 11 janvier 2022, le Directeur Général nommé par le Conseil d'Administration nouvellement formé est M. Pier Vincenzo Piazza. Les rémunérations mentionnées dans le présent tableau correspondent donc exclusivement aux rémunérations perçues par ce dernier pendant les deux derniers exercices, lors desquels M. Pier Vincenzo Piazza était Président (au sens de l'article L. 227-6 du code de commerce) d'Aelis Farma constituée sous la forme d'une société par actions simplifiée.
(2) Les montants de rémunération variable versés en 2020 incluent les rémunérations variables 2019 (70.000 euros) et 2020 (88 334 de rémunération variable annuelle).

La rémunération variable annuelle du Directeur Général est attribuée sur la base d'objectifs fixés en début d'exercice par le Conseil d'Administration sur proposition du Comité des Rémunérations et sur la prise en compte de tout autre évènement qui ait été susceptible en cours d'année de modifier ou de changer les objectifs décidés en début d'année. L'ensemble de ces critères est mesuré en fin d'année par le Conseil d'Administration sur proposition du Comité des Rémunérations. Les critères reposent sur des objectifs qui peuvent changer d'une année sur l'autre et qui peuvent inclure à titre d'exemple des objectifs financiers (recherche de fonds dilutifs et/ou non dilutifs) et opérationnels (respect du calendrier des études cliniques et précliniques et de dépôt des brevets, réalisation de recrutements). Le cas échéant, en cas de dépassement remarquable d'un ou plusieurs critères, ou la gestion d'un évènement majeur, une prime exceptionnelle peut être attribuée.

Les critères fixés par le comité des rémunérations pour la partie variable de M. Pier Vincenzo Piazza reposaient sur les objectifs suivants :

Exercice 2020

Les objectifs évalués dans le cadre d'une année bouleversée par la pandémie ont été les suivants :

- Respect du calendrier de développement des divers programmes de recherche (cliniques et pré-cliniques) (objectifs précis selon chaque programme) en tenant compte des aléas liés à la pandémie
- Obtention de financements non dilutifs dans le contexte de la pandémie.

Ces objectifs ont été considérés comme atteints à 100%. Un bonus exceptionnel de 10% a été accordé à M. Piazza au regard de la qualité des résultats scientifiques atteints (phase 2a de AEF0117) et le niveau élevé de fonds non dilutifs sécurisés et la réorganisation efficace de la société dans les nouvelles conditions de travail imposées par la pandémie.

Exercice 2021

Les objectifs évalués au cours de l'exercice 2021 ont été les suivants :

- Respect du calendrier de développement et du calendrier réglementaire des divers programmes de recherche (cliniques et pré-cliniques) (objectifs précis selon chaque programme)
- Obtention de financements non dilutifs ou non dilutifs sur l'exercice (objectif chiffré)
- Réalisation du plan de recrutements défini sur l'exercice

Ces objectifs ont été considérés comme atteints à 95%. Un bonus exceptionnel de 120 000 euros a été accordé à M. Piazza à la suite de la signature du contrat de sous-licence avec option avec le Groupe Indivior en juin 2021.

M. Pier Vincenzo Piazza, au même titre que les salariés de la Société, est susceptible de bénéficier de primes d'invention en cas de dépôts de brevets dans le cadre de la politique de développement de la propriété intellectuelle de la Société. Il a perçu à ce titre une indemnité exceptionnelle de 2.000 euros au 31 décembre 2020.

TABLEAU 35 (TABLEAU N°2 DE L'ANNEXE 2 DE LA POSITION-RECOMMANDATION DE L'AMF DOC-2021-02) - RECAPITULATIF DES REMUNERATIONS DE CHAQUE DIRIGEANT MANDATAIRE SOCIAL (ANDERS GERSEL PEDERSEN)

(Montants versés en euros)	Exercice 2020		Exercice 2021	
M. Anders Gersel Pedersen, Président du Conseil d'Administration (1)	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe annuelle (2)	35 000	35 000	-	-
Rémunération variable annuelle	-	-	-	-
Rémunération variable pluriannuelle	-	-	-	-
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-
Rémunération allouée à raison du mandat d'administrateur (2)	31 500	0	70 000	70 000
Avantage en nature	-	-	-	-
Total M. Anders Gersel Pedersen	66 500	35 000	70 000	70 000

(1) Les rémunérations mentionnées dans le présent tableau correspondent exclusivement aux rémunérations perçues par M. Anders Gersel Pedersen pendant les deux derniers exercices, lors desquels M. Anders Gersel Pedersen était Président du Conseil d'Administration statutaire d'Aelis Farma constituée sous la forme d'une société par actions simplifiée.
(2) La rémunération annuelle 2020 comprend (i) la rémunération perçue par M. Anders Gersel Pedersen au titre de son mandat d'administrateur (31.500 euros) et (ii) la rémunération perçue par ce dernier au titre d'un contrat de consulting conclu le 18 février 2020 entre Gerselconsult ApS, dont le Directeur Général est M. Anders Gersel Pedersen, et la Société (35.000 euros). Ce contrat et son amendement font l'objet d'une description à la Section 17.4 du Document d'Enregistrement. Ce contrat, tel qu'amendé, a été résilié courant 2021.

13.1.1.2. Rémunération des dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice en cours

TABLEAU 36 (TABLEAU N°11 DE L'ANNEXE 2 DE LA POSITION-RECOMMANDATION DE L'AMF DOC-2021-02) - REMUNERATION DES DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX AU TITRE DE L'EXERCICE EN COURS

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
M. Pier Vincenzo Piazza, Directeur Général		X		X	X (*)			X
M. Anders Gersel Pedersen, Président du Conseil d'Administration		X		X		X		X

(*) Par décision du Conseil d'Administration du 15 décembre 2020, une indemnité égale à 6 mois de rémunération brute (basée sur la rémunération annuelle qui comprend le fixe, le variable et s'il y a lieu les rémunérations exceptionnelles) serait versée à Pier Vincenzo Piazza en cas de cessation de ses fonctions de Président/Directeur Général résultant d'une décision du Conseil d'Administration.

13.1.1.3. Autres éléments de rémunérations

Attributions d'actions gratuites

Néant.

Options de souscription ou d'achat d'actions

Voir tableau 38 ci-dessous.

13.1.2. Rémunération des membres de Conseil d'Administration

Concernant l'exercice 2021, il est rappelé que l'Assemblée Générale réunie le 25 juin 2021 a approuvé une enveloppe de rémunération globale allouée aux membres du Conseil d'Administration d'un montant de 55.000 euros, que le Conseil d'Administration a versé pour un montant total de 43.000 euros à ses membres au titre de l'exercice 2021.

13.1.2.1. Rémunérations des membres du Conseil d'Administration au cours des deux derniers exercices

Le tableau ci-après détaille les rémunérations versées à raison du mandat d'administrateur et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants au cours des exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021 :

TABLEAU 37 (TABLEAU N°3 DE L'ANNEXE 2 DE LA POSITION-RECOMMANDATION DE L'AMF DOC-2021-02) - REMUNERATIONS ALLOUEES A RAISON DU MANDAT D'ADMINISTRATEUR ET AUTRES REMUNERATIONS PERÇUES PAR LES MANDATAIRES SOCIAUX NON-DIRIGEANTS

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants attribués au titre de l'exercice 2020 (euros)	Montants versés au cours de l'exercice 2020 (euros)	Montants attribués au titre de l'exercice 2021 (euros)	Montants versés au cours de l'exercice 2021 (euros)
Inserm Transfert Initiative Représentée par François Thomas, censeur (1)(2)				
Rémunérations (fixe, variable)				
Autres rémunérations	15 000	15 000	20 000	20 000
Les Thélémites, représentée par M. Alain Sainsot, administrateur (1)(2)				
Rémunérations (fixe, variable)	8 000	12 200	13 000	13 000
Autres rémunérations	-	-	-	-

(1) Ces représentants personnes physiques et des administrateurs personnes morales ont été rémunérés au travers de leur société respective de conseil.
(2) Ces personnes ne sont plus à la date du présent Document d'Enregistrement administrateurs de la Société. Inserm Transfert Initiative, représentée par François Thomas, était administrateur jusqu'au 11 janvier 2022 et a été nommé censeur à cette date.

Les informations concernant les conventions passées entre les administrateurs et la Société sont présentées à la Section 17 du présent Document d'Enregistrement.

13.1.3. Autres rémunérations concernant l'ensemble des mandataires sociaux

Les dirigeants mandataires sociaux n'ayant ni reçu ni exercé de BSA ou BSPCE au cours de l'exercice en cours ni prévu d'en exercer à l'occasion de l'introduction en bourse de la Société, le présent Document d'Enregistrement ne comprend pas les tableaux 4 et 5 annexés à la Position – Recommandation AMF DOC-2021-02 intitulée « Guide d'élaboration des documents d'Enregistrement universels.

Prêts et garanties accordés ou constitués en faveur des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance de la Société

Néant.

Attributions gratuites d'actions.

Néant.

BSPCE, BSA, options de souscription ou d'achat d'actions

TABLEAU 38 (TABLEAU N°8 DE L'ANNEXE 2 DE LA POSITION-RECOMMANDATION DE L'AMF DOC-2021-02) - HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS DES BSPCE

Informations sur les BSPCE					
Plan	BSPCE2017-1	BSPCE2017-2	BSPCE2019	BSPCE2020	BSPCEoct-2020
Date de l'Assemblée Générale	13 juin 2017	20 décembre 2017	20 décembre 2017	20 juin 2019 19 juillet 2019	21 octobre 2020
Date du Conseil d'Administration	16 juin 2017	26 juin 2018	27 février 2019	18 février 2020	21 octobre 2020/ 29 avril 2021
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (3)	960	360 000	225 600	148 000	148 536
Nombre total de BSPCE souscrits	40	15 000	9 400	6 200 (2)	6 189
Incluant les BSPCE souscrits par des mandataires sociaux : M. Pier Vincenzo Piazza M. Anders Gersel Pedersen	 0 0	 9 100 0	 0 0	 0 4 000	 0 0
Point de départ d'exercice des BSPCE	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
Date d'expiration	15 juin 2023	20 décembre 2027	20 décembre 2027	20 décembre 2027	23 octobre 2030
Prix d'exercice (3)	1,0558 €	1,9575 €	1,9575 €	1,9575 €	1,9575 €
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
Nombre d'actions souscrites à la date du présent Document d'Enregistrement	0	0	0	0	0
Nombre cumulé de BSPCE annulés ou caducs à la date du Document d'Enregistrement	20	0	5 483	0	0
BSPCE restants à la date du Document d'Enregistrement	20	15 000	3 917	6 200	6 189

(1) Les conditions d'exercice sont décrites en Section 19.1.5 du présent Document d'Enregistrement.
(2) dont 2.200 (autorisés par l'AG du 20 juin 2019) et 4.000 (autorisés par l'AG du 19 juillet 2019)
(3) Après prise en compte de la division du nominal par 24 intervenue lors de l'assemblée générale des associés de la Société le 11 janvier 2022 (ainsi que pour les BSPCE2017-1 uniquement d'une division préalable du nominal par 100 intervenue en décembre 2017).

TABLEAU 39 (TABLEAU N°8 DE L'ANNEXE 2 DE LA POSITION-RECOMMANDATION DE L'AMF DOC-2021-02) - HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS DES BSA

Information sur les BSA					
Plan	BSA 2013	BSA 2017	BSA 2018	BSA 2019	BSAoct-2020
Date de l'Assemblée Générale	19 novembre 2013	20 décembre 2017	20 décembre 2017	20 décembre 2017	21 octobre 2020
Date du Conseil d'Administration	3 décembre 2013	27 juin 2018	18 décembre 2018	28 février 2019	23 octobre 2020 29 avril 2021
Nombre total d'actions pouvant être souscrites (2)	852 000	19 200	3600	14 400	93 600
Nombre total de BSA souscrits	179 (BSA 1) 176 (BSA 2)	800	150	600	3 900
Incluant les BSA souscrits par des mandataires sociaux M. Pier Vincenzo Piazza	69 BSA 1 et 82 BSA 2 (13 BSA 1 exercés)	0	0	0	0
Point de départ d'exercice des BSA	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
Date d'expiration	31 décembre 2023	20 décembre 2027	20 décembre 2027	20 décembre 2027	21 octobre 2030
Prix d'exercice (2)	0,1667 €	1,9575 €	1,9575 €	1,9575 €	2,4471€
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
Nombre d'actions souscrites à la date du présent Document d'Enregistrement	40 BSA 1 exercés	0	0	0	218 BSA exercés
Nombre cumulé de BSA annulées ou caducs à la date du Document d'Enregistrement	0	0	0	0	0
BSA restants à la date du Document d'Enregistrement	315	800	150	600	3 682

(1) Les conditions d'exercice sont décrites à la Section 19.1.5.2 du présent Document d'Enregistrement.
(2) Après prise en compte de la division par 24 du nominal intervenu lors de l'assemblée générale des associés de la Société en date du 11 janvier 2022.

Attributions d'options de souscription et d'achat d'actions

Néant.

Option de souscription ou d'achat d'actions consenties aux 10 premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

Néant.

Plan d'intéressement à long terme

A la suite de l'admission de ses actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris, la Société mettra en œuvre une politique d'intéressement à long terme des salariés et dirigeants de la Société reposant sur des attributions de valeurs donnant accès au capital. La Société analysera aussi l'opportunité de la mise en place d'un plan d'intéressement annuel sur la base de critères de performance collective des salariés de la Société. Cette politique aura pour objectif de fidéliser et de fédérer les collaborateurs autour des objectifs de croissance, de rentabilité et de responsabilité sociale et environnementale de la Société.

13.1.4. Rémunération des membres du Conseil d'Administration à compter de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris

L'assemblée du 11 janvier 2022 a approuvé une enveloppe de rémunération globale allouée aux membres du Conseil d'Administration d'un montant de 300 000 euros que le Conseil d'Administration pourra verser à ses membres au titre de l'exercice 2022 ainsi qu'à 300 000 euros pour les exercices ultérieurs, jusqu'à nouvelle décision de l'Assemblée Générale.

Seuls les administrateurs indépendants percevront une rémunération, qui comprendra une part fixe, en rémunération de leurs fonctions d'administrateur indépendant et, le cas échéant, de membre ou président de l'un des Comités du Conseil d'Administration, et une part variable, dont le montant dépendra de leur participation effective aux réunions du Conseil d'Administration et, le cas échéant, aux réunions des Comités dont ils sont membres.

Monsieur Anders Gersel Pedersen, Président du Conseil d'administration, recevra, en sa qualité d'administrateur indépendant uniquement, une rémunération annuelle fixe de 100 000 euros. Mesdames Karina Hansen, Karen Linehan et Irina Staatz-Granzer, recevront chacune, en leur qualité d'administratrices indépendantes, une rémunération annuelle fixe de 20 000 euros à laquelle s'ajoutera une rémunération variable de 1 500 euros par réunion du Conseil d'administration ou de l'un de ses comités, cette rémunération variable est portée à 2 500 euros en cas de présidence d'un comité.

Il est envisagé de porter la rémunération du Directeur Général de la Société à compter de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris à 300 000 euros de rémunération fixe, associée à une rémunération variable équivalente à 50% de la rémunération fixe (sur la base de critères tels que décrits en Section 13.1.1.1) et à des bonus exceptionnels éventuels pouvant être proposés par le Comité des Rémunérations. Il est ainsi envisagé d'attribuer un bonus relatif à l'admission des actions de la société sur le marché réglementé d'Euronext Paris d'un montant maximal de 150 000 euros. Le versement de l'indemnité logement a vocation à perdurer après l'introduction en bourse de la Société (pour un montant annuel d'environ 25 000 euros). De même, le versement d'une indemnité égale à 6 mois de rémunération brute (basée sur la rémunération annuelle qui comprend le fixe, le variable, et s'il y a lieu les rémunérations exceptionnelles) en cas de cessation de ses fonctions résultant d'une décision du Conseil d'Administration, a vocation à perdurer.

13.2. Sommes provisionnées par la Société aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, de retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux.

La Société n'a pas versé de primes de départ ou d'arrivée aux mandataires sociaux.

Section 14 - Fonctionnement des organes d'administration et de direction

14.1. Mandats des membres des organes d'administration et de direction

Les informations concernant la date d'expiration des mandats des membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale figurent à la Section 12.1 du présent Document d'Enregistrement.

14.2. Informations sur les contrats de service liant les membres du Conseil d'Administration à la Société

Des contrats, (i) entre la Société et la société Thomas Conseil SPRL, et (ii) entre la Société et la société Gerselconsult ApS décrits en Section 17 ont été conclus par la Société et certains de ses mandataires sociaux par personne interposée.

Il n'existe pas d'autre contrat liant un mandataire social à la Société.

14.3. Conseil d'Administration, Comités spécialisés et gouvernance d'entreprise

14.3.1. Conseil d'Administration

La Société était constituée sous forme de société par actions simplifiée dont le président était M. Pier Vincenzo Piazza jusqu'au 11 janvier 2022, date à laquelle les associés de la Société se sont réunis en Assemblée Générale pour décider la transformation de la Société en société anonyme à Conseil d'Administration.

Le Conseil d'Administration de la Société est présidé par M. Anders Gersel Pedersen. La Direction Générale de la Société est assurée par M. Pier Vincenzo Piazza en tant que Directeur Général qui représente à ce titre la Société à l'égard des tiers.

Pour plus d'informations sur le mode de fonctionnement des organes de direction et d'administration, voir les Sections 12 « *Organes d'administration et de direction* » et Section 19.2 « *Acte constitutif et statuts* » du Document d'Enregistrement.

L'Assemblée Générale peut désigner auprès de la société un censeur, personne physique ou morale, actionnaire ou non, pour une durée de 3 ans. Le Conseil d'Administration peut également en nommer un directement, sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée. Le Conseil d'Administration compte à la date du présent Document d'Enregistrement trois censeurs et n'en comprendra plus qu'un seul, Inserm Transfert Initiative, représentée par Monsieur François Thomas, à compter de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris.

Il est rappelé que le censeur ne dispose à titre individuel ou collectif que d'un pouvoir consultatif et ne dispose pas du droit de vote au Conseil d'Administration.

Conformément au règlement intérieur de la Société, le censeur est soumis, comme les autres administrateurs, au règlement (UE) n °596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché. Pour plus de détails sur le rôle et la mission du censeur voir la Section 19.2.2. du présent Document d'Enregistrement

Les membres du Conseil d'Administration peuvent être rémunérés par une rémunération au titre de l'activité dont le montant global est réparti entre les membres du Conseil d'Administration en tenant compte notamment de leur assiduité aux séances du Conseil d'Administration et de leur participation à des Comités spécialisés.

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 aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, le Conseil d'Administration s'est réuni dix fois et le taux de présence moyen des administrateurs s'est élevé à 97,3%.

14.3.2. Comités du Conseil d'Administration

A la date du Document d'Enregistrement, la Société a constitué deux Comités. Sous condition suspensive de l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris, le Conseil d'Administration sera doté des Comités suivants : un Comité d'audit, un Comité des nominations, des rémunérations et de la responsabilité sociale/sociétale et environnementale des Entreprises (« RSE »).

Les principales dispositions des règlements intérieurs envisagés de ces Comités sont présentées ci-après.

14.3.2.1. Comité d'Audit

Composition

Le Comité d'audit est composé d'au moins deux membres, dans la mesure du possible indépendants, désignés par le Conseil d'Administration, après avis du Comité des nominations, des rémunérations et de la RSE, parmi ses membres, à l'exclusion du Directeur Général. Ils sont nommés pour une durée indéterminée, qui ne peut excéder la durée de leur mandat de membre du Conseil d'Administration, et peuvent être révoqués par le Conseil d'Administration. Leur mandat est renouvelable sans limitation. Un membre du Comité au moins doit être un membre indépendant disposant de compétences particulières en matière financière ou comptable, étant précisé que tous les membres possèdent des compétences minimales en matière financière et comptable.

A la date du Document d'Enregistrement, les membres du Comité d'audit sont :

- Mme Karen Linehan, Présidente du Comité d'Audit, administratrice ;
- M. Brahim Guetarni, administrateur ;
- M. Anders Gersel Pedersen, Président du Conseil d'Administration ;
- Inserm Transfert Initiative, représentée par M. François Thomas, Censeur.

Missions

Le Comité d'audit assure le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières et, à cet effet, est chargé notamment :

- D'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière et, le cas échéant, formuler des recommandations pour en garantir l'intégrité ;
- D'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, sans qu'il soit porté atteinte à son indépendance ;
- D'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et des comptes consolidés, le cas échéant, par les commissaires aux comptes ;
- D'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'Assemblée Générale et émettre une recommandation au Conseil d'Administration lorsque le renouvellement du mandat du ou des commissaires aux comptes est envisagé ;
- D'assurer le suivi de la réalisation par les commissaires aux comptes de leur mission et tenir compte des constatations et conclusions du Haut conseil du commissariat aux comptes consécutives aux contrôles réalisés par eux ;
- S'assurer du respect par les commissaires aux comptes des conditions d'indépendance ; le cas échéant, prendre les mesures nécessaires ;
- D'approuver la fourniture des services par le commissaire aux comptes autres que la certification des comptes (article L. 822-11-2 du Code de commerce) ;
- De rendre compte régulièrement au Conseil d'Administration de l'exercice de ses missions et de rendre également compte des résultats de la mission de certification des comptes, de la manière dont cette mission a contribué à l'intégrité de l'information financière et du rôle qu'il a joué dans ce processus. Le Comité d'audit l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée ;
- D'examiner les procédures de la Société en matière de réception, conservation et traitement des réclamations ayant trait à la comptabilité et aux contrôles comptables effectués en interne, aux questions relevant du contrôle des comptes ainsi qu'aux documents transmis par des employés sur une base anonyme et confidentielle et qui mettraient en cause des pratiques en matière comptable ou de contrôle des comptes ; et
- De manière générale, d'apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

14.3.2.2. Comité des nominations, des rémunérations et de la RSE

Composition

Le Comité des nominations, des rémunérations et de la responsabilité sociétale des entreprises (RSE) est composé d'au moins deux membres désignés par le Conseil d'Administration. Ils sont nommés pour une durée indéterminée, qui ne peut excéder la durée de leur mandat de membre du Conseil d'Administration, et peuvent être révoqués par le Conseil d'Administration. Ils sont renouvelables sans limitation.

Il est précisé en tant que de besoin qu'aucun membre du Conseil d'Administration exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du Comité des nominations, des rémunérations et de la RSE.

A la date du Document d'Enregistrement, les membres du Comité des nominations, des rémunérations et de la RSE sont :

- M. Anders Gersel Pedersen, Président du Comité, Président du Conseil d'administration
- Mme Karina Hansen, administratrice
- Mme Karen Linehan, administratrice

Missions

Le Comité des nominations, des rémunérations et de la RSE est notamment chargé :

En matière de nominations

- De présenter au Conseil d'Administration des recommandations sur le Directeur Général (et les Directeurs Généraux Délégués, le cas échéant), la composition du Conseil d'Administration et de ses Comités ;
- De proposer annuellement au Conseil d'Administration la liste des administrateurs pouvant être qualifiés de « membre indépendant » au regard des critères définis par le Code MiddleNext ;
- De préparer la liste des personnes dont la désignation comme Directeur Général, Directeur Général Délégué, le cas échéant, ou administrateur peut être recommandée ; et
- De préparer la liste des administrateurs dont la désignation comme membre d'un Comité du Conseil d'Administration peut être recommandée.

En matière de rémunérations

- D'examiner les principaux objectifs proposés par le directeur général et ses directeurs généraux délégués, le cas échéant, en matière de rémunération des dirigeants non mandataires sociaux de la Société, y compris les plans d'actions gratuites, de BSPCE, d'options de souscription ou d'achat d'actions et d'intéressement ;
- D'examiner la rémunération des dirigeants non mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;
- De formuler, auprès du Conseil d'Administration, des recommandations et propositions concernant :
  - La rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, du directeur général et des directeurs généraux délégués, le cas échéant. Le Comité des rémunérations propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et
  - Les plans d'actions gratuites, d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives au directeur général et aux directeurs généraux délégués, le cas échéant ;
- D'examiner le montant total de la rémunération au titre de l'activité et son système de répartition entre les membres du Conseil d'Administration, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du Conseil d'Administration ;
- De participer à l'élaboration et au suivi des politiques visant à l'équilibre femmes hommes et à ce que l'équité soit bien mise en œuvre à chaque niveau hiérarchique de l'entreprise ;

- De préparer et de présenter les rapports, le cas échéant, prévus par le règlement intérieur du Comité des rémunérations ; et
- De préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le Conseil d'Administration ou le directeur général en matière de rémunération.

En matière de RSE

- De s'assurer de la prise en compte des sujets relevant de la responsabilité sociale et environnementale dans la stratégie de la Société et dans sa mise en œuvre ;
- D'examiner les engagements de la Société en matière de développement durable, au regard des enjeux propres à son activité et à ses objectifs ; et
- D'éclairer le Conseil d'Administration sur le développement, y compris économique, à long terme de la Société, grâce à ses actions RSE.

De manière générale, le Comité des rémunérations et RSE apportera tout conseil et formulera toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

14.4. Code de gouvernement d'entreprise

La Société se réfèrera au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été mis à jour en septembre 2021 par MiddleNext (le « Code MiddleNext ») comme code de référence à compter de son admission sur le marché réglementé d'Euronext Paris.

La Société ne se conforme pas actuellement à toutes les recommandations du Code Middlenext mais en a l'objectif. Le tableau ci-dessous dresse la liste des différentes recommandations de ce Code et précise celles auxquelles la Société se conformera ou non.

TABLEAU 40 - RECOMMANDATIONS DU CODE DE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE MIDDLENEXT

	Conformité	Mise en conformité prochaine	Non-conformité
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 - Formation des membres du conseil		X (1)	
R6 - Organisation des réunions du conseil et des Comités	X		
R7 - Mise en place de Comités	X		
R8 - Mise en place d'un Comité spécialisé sur la Responsabilité sociale/sociétale et environnementale des Entreprises (RSE)	X (2)		
R9 - Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X		
R10 - Choix de chaque membre du conseil	X		
R11 - Durée des mandats des membres du conseil	X (3)		
R12 - Rémunération des membres du conseil	X		
R13 - Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X (4)		
R14 - Relation avec les « actionnaires »	X (5)		
R15 - Politique de diversité et d'équité au sein de l'entreprise		X (6)	
Pouvoir exécutif			
R16 - Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X		
R17 - Préparation de la succession des « dirigeants »	X (7)		
R18 - Cumul contrat de travail et mandat social	Non applicable		
R19 - Indemnités de départ	X (8)		
R20 - Régimes de retraite supplémentaires	Non applicable		
R21 - Stock-options et attribution gratuite d'actions			X (9)
R22 - Revue des points de vigilance	X		

(1) La Société envisage de mettre en place une action de formation triennale de ses administrateurs au cours de l'exercice 2022 conformément aux recommandations du Code Middlenext.
(2) le comité RSE est intégré au Comité des rémunérations et nominations.
(3) Il est précisé que tous les administrateurs du Conseil d'Administration ont été nommés simultanément en tant qu'administrateurs de la société anonyme par l'Assemblée Générale des associés en date du 11 janvier 2022. Par ailleurs, les statuts de la Société prévoiront, à compter de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Paris que, par exception à la durée normale du mandat d'administrateur de trois (3) ans et afin de permettre exclusivement la mise en œuvre ou le maintien de l'échelonnement des mandats des administrateurs, l'Assemblée Générale ordinaire de la Société pourra nommer un ou plusieurs membres du conseil pour une

durée de deux (2) années ou d'une (1) année. Au jour de l'approbation du Document d'Enregistrement, les mandats des membres du Conseil d'Administration ne seront pas échelonnés.
(4) Cette recommandation prévoit qu'une fois par an, le président du conseil invite les membres à s'exprimer sur le fonctionnement du conseil, des Comités éventuels, ainsi que sur la préparation de ses travaux. Cette discussion est inscrite au procès-verbal de la séance. Le président rend compte dans son rapport que cette procédure a bien eu lieu. Cette recommandation est mise en œuvre par la Société.
(5) Cette recommandation prévoit que, hors Assemblée Générale, des moments d'échange avec les actionnaires significatifs soient organisés de façon à instaurer les conditions d'un dialogue fécond. En préalable à l'Assemblée Générale, le dirigeant ou la ou les personne(s) chargée(s) de la communication financière veille à rencontrer les actionnaires significatifs qui le souhaitent. Le Conseil d'Administration portera également une attention particulière aux votes négatifs en analysant, entre autres, comment s'est exprimée la majorité des minoritaires. Il devra s'interroger sur l'opportunité de faire évoluer, en vue de l'Assemblée Générale suivante, ce qui a pu susciter des votes négatifs et sur l'éventualité d'une communication à ce sujet. Cette recommandation sera mise en œuvre dans le cadre des futurs conseils qui auront lieu à compter de la date de l'Assemblée Générale précitée.
(6) La Société envisage de mettre en place une politique visant à l'équilibre femmes hommes et à l'équité conforme aux recommandations du Code Middlenext au cours du premier semestre 2022, et rendra compte de la mise en place, ou non, de chaque nouvelle recommandation, dans le cadre du prochain Document d'Enregistrement universel. Le Conseil d'Administration de la Société qui sera nommé à compter de la date d'approbation du document comptera 3 administratrices,3 administrateurs et un censeur.
A la date du Document d'Enregistrement, sur 27 collaborateurs (24 salariés et 3 consultants en Equivalents Temps Pleins), la Société compte 17 femmes soit 63 % des effectifs.
(7) Il a été fait le choix de dissocier les fonctions de Président du Conseil d'Administration et de Directeur Général.
(8) L'indemnité de départ du Directeur Général s'élève à 6 mois de rémunération brute (qui comprend le fixe, le variable et la rémunération exceptionnelle s'il y a eu lieu) et serait due en cas de cessation de ses fonctions résultant d'une décision du Conseil d'Administration.
(9) Aucune condition de performance n'est actuellement prévue pour l'exercice de tout ou partie des stock-options ou l'attribution définitive de tout ou partie des actions gratuites. Le critère de fidélité est considéré comme essentiel par la Société qui n'envisage pas d'y déroger pour les futures attributions.

14.5. Evolutions significatives de la gouvernance depuis la clôture du dernier exercice

Aux côtés de Messieurs Anders Gersel Pedersen, Pier Vincenzo Piazza et de la Région Nouvelle-Aquitaine, représentée par M. Brahim Guetarni, trois nouvelles administratrices, Mesdames Karina Hansen, Karen Linehan et Irina Staatz-Granzer, ont été nommées à compter de l'Assemblée Générale des associés en date du 11 janvier 2022 et été qualifiées d'indépendantes par le Conseil d'administration. De même, Inserm Transfert Initiative, représentée par M. François Thomas, jusque-là administrateur, a été nommé censeur à la même date. Enfin, Irdi Capital Investissement, représenté par Monsieur Benedikt Timmermans, et Monsieur Thibaut Richebois ont également été nommés censeurs. Ces deux derniers se sont toutefois engagés auprès du président du Conseil d'administration, sous réserve de la cotation de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris à démissionner de leurs fonctions au sein du Conseil d'Administration à compter du premier jour de négociations des actions de la Société. Se référer à la Section 12.1 pour plus d'informations concernant la composition du Conseil d'Administration.

14.6. Comité scientifique

Le Directeur général de la Société et le management de la Société bénéficient également de l'apport d'expertise d'un comité scientifique (*Scientific Advisory Board*) constitué de *Key opinion leaders* (KOL) rassemblant des chercheurs et praticiens hospitaliers parmi les plus réputés dans les domaines thérapeutiques et indications dans lesquelles la Société opère ou envisage de se développer.

Ce comité, qui n'est pas un comité du Conseil d'Administration, est notamment sollicité à l'occasion de réflexions stratégiques de la Société. Il est présidé par Robert Malenka (Professeur et Directeur Adjoint de l'Institut des Neurosciences de l'Université de Stanford, USA), et rassemble Keith Humphreys (Professeur et Directeur de la section des politiques de santé mentale au sein du

Département de Psychiatrie de l'Université de Stanford, USA), Daniele Piomelli (Professeur à l'Université d'Irvine en Californie et ancien Directeur du développement pharmacologique au sein de l'Institut Italien de Technologie) et Markus Heilig (Directeur du Centre des neurosciences affectives à l'Université de Linköping en Suède. Il était précédemment Directeur Clinique du NIAAA (Institut National spécialisé dans l'Alcoolisme et la dépendance à l'alcool) et du NIDA (Institut National spécialisé dans les addictions) au sein de l'Institut National de la Santé des Etats-Unis).

La rémunération des membres du comité scientifique sera fixée en 2022 postérieurement à la cotation de la Société sur le marché réglementé d'Euronext.

Section 15 - Salariés

15.1. Informations sociales

15.1.1. Nombre de salariés

A la date du Document d'Enregistrement, le nombre de salariés (en équivalents temps plein) de la Société est de 24. La Société recourt par ailleurs aux services de 3 consultants (en équivalents temps plein). Le tableau ci-dessous présente la répartition des salariés et consultants par activité.

TABLEAU 41 - REPARTITION DES SALARIES ET CONSULTANTS PAR ACTIVITE

Générale, commerciale et administrative	Recherche et Développement
7 salariés	20 (dont 17 salariés et 3 consultants)

15.1.2. Structure et évolution des effectifs au sein de la Société

Le tableau ci-dessous présente l'évolution des effectifs salariés (en équivalents temps plein) de la Société à la date de clôture des périodes considérées.

TABLEAU 42 - EVOLUTION DES EFFECTIFS SALARIES (EN EQUIVALENTS TEMPS PLEIN) DE LA SOCIETE A LA DATE DE CLOTURE DES PERIODES CONSIDEREES

Au 31 décembre 2018	Au 31 décembre 2019	Au 31 décembre 2020	A la date d'Enregistrement du Document d'Enregistrement (le 14 janvier 2022)
8	10	9	24

15.2. Participations et stock-options des membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale

Les informations concernant les participations et stock-options des mandataires sociaux sont détaillées à la Section 13.1 du présent Document d'Enregistrement. A la date du Document d'Enregistrement, aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été attribuée aux mandataires sociaux.

Le tableau ci-dessous présente à la date d'approbation du Document d'Enregistrement les participations détenues par chaque mandataire social, sur une base non diluée, et pleinement diluée.

TABLEAU 43 - PARTICIPATIONS DETENUES PAR CHAQUE MEMBRE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE

Membres du Conseil d'Administration et de la direction	Capital non dilué		BSPCE	BSA	Capital dilué	
	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions sur exercice des BSPCE	Nombre d'actions sur exercice des BSA	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote
M. Anders Gersel Pedersen, Président du Conseil d'Administration	0	0	96 000	0	96 000	0
M. Pier Vincenzo Piazza, Directeur général	2 083 200	21,72	218 400	362 400	2 664 000	21,76
Région Nouvelle-Aquitaine, représentée par M. Brahim Guetarni	286 032	2,98	0	0	1 174 872	9,60
Karina Hansen Administratrice	0	0	0	0	0	0
Karen Linehan Administratrice	0	0	0	0	0	0
Irina Staatz-Granzer Administratrice	0	0	0	0	0	0
Inserm Transfert Initiative, représentée par M. François Thomas, Censeur	1 487 040	15,50	0	0	1 586 784	12,82

Le nombre d'actions indiqué ci-dessus tient compte de la division du nominal par 24 décidée lors de l'AGM du 11 janvier 2022.

15.3. Participation des salariés dans le capital de la Société

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102 du code de commerce, la Société précise qu'aucun plan d'épargne d'entreprise n'a été mis en place au profit des salariés de la Société.

Les salariés de la Société détiennent à la date d'approbation du Document d'Enregistrement 580.800 actions représentant 6.05 % du capital et des droits de vote théoriques de la Société.

Section 16 - Principaux actionnaires

16.1. Répartition du capital et des droits de vote à la date d'approbation du Document d'Enregistrement

Au jour de l'approbation du présent Document d'Enregistrement, à la suite de la division du nominal approuvée par l'Assemblée Générale des associés en date du 11 janvier 2022, la répartition du capital et des droits de vote de la Société figure dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 44 - REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE DE LA SOCIETE

Actionnaires	Répartition du capital et des droits de vote sur une base non diluée				Répartition du capital et des droits de vote sur une base entièrement diluée (4)			
	Nombre d'actions	% du capital	Droits de vote théoriques	% droits de vote théoriques	Nombre d'actions	% du capital	Droits de vote théoriques	% droits de vote théoriques
Pier Vincenzo Piazza (Directeur Général)	2 083 200	21,72 %	2 083 200	21,72 %	2 664 000	21,76 %	2 664 000	21,76 %
Anders Gersel Pedersen (Président du CA)	-	-	-	-	96 000	0,78 %	96 000	0,78 %
Total dirigeants mandataires sociaux personnes physiques	**2 083 200**	**21,72 %**	**2 083 200**	**21,72 %**	**2 760 000**	**22,54 %**	**2 760 000**	**22,54 %**
Inserm Transfert Initiative	1 487 040	15,50 %	1 487 040	15,50 %	1 568 784	12,82 %	1 568 784	12,82 %
Nouvelle Aquitaine Co-Investissement (1)(5)	924 432	9,64 %	924 432	9,64 %	924 432	7,55 %	924 432	7,55 %
Aqui-Invest (1)(5)	302 400	3,15 %	302 400	3,15 %	302 400	2,47 %	302 400	2,47 %
Région Nouvelle-Aquitaine (5)	286 032	2,98 %	286 032	2,98 %	1 174 872	9,60 %	1 174 872	9,60 %
Aquitaine Création Investissement (1)(5)	562 896	5,87 %	562 896	5,87 %	562 896	4,60 %	562 896	4,60 %
Aelis Innovation (2)	745 680	7,77 %	745 680	7,77 %	745 680	6,09 %	745 680	6,09 %
FPS Bpifrance Innovation I (3)	1 789 440	18,65 %	1 789 440	18,65 %	1 789 440	14,62 %	1 789 440	14,62 %
Total Investisseurs	**6 097 920**	**63,57 %**	**6 097 920**	**63,57 %**	**7 068 504**	**57,73 %**	**7 068 504**	**57,73 %**
Fondateurs-dirigeants/dirigeants non mandataires sociaux	586 032	**6,11%**	586 032	**6,11 %**	1 125 336	**9,19 %**	1 125 336	**9,19 %**
Total salariés, consultants et administrateurs personnes physiques non dirigeants	**350 400**	**3,65 %**	**350 400**	**3,65 %**	**815 208**	**6,66 % %**	**815 208**	**6,66 %**
Autres actionnaires fondateurs personnes physiques	**475 200**	**4,95 %**	**475 200**	**4,95 %**	**475 200**	**3,88 %**	**475 200**	**3,88 %**
Total	**9 592 752**	**100,00 %**	**9 592 752**	**100,00 %**	**12 244 248**	**100,00 %**	**12 244 248**	**100,00 %**

(1) Il est précisé que la société Aquiti Gestion a un mandat de gestion pour le fonds Aquitaine Création Investissement (structure d'investissement privée dans laquelle la Région Nouvelle-Aquitaine est actionnaire à hauteur de 30%, et un mandat de conseil pour les fonds Aqui-Invest, et Nouvelle Aquitaine Co-Investissement).
(2) Il est précisé que le fonds Aelis Innovation est représenté par la société de gestion Irdi Capital investissement.
(3) Il est précisé que le fonds FPS Bpifrance Innovation I est représenté par la société de gestion Bpifrance Financement.
(4) La base entièrement diluée comprend (i) les bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise émis entre 2017 et 2021, (ii) les bons de souscription d'actions émis entre 2013 et 2021, et les obligations convertibles émises en 2017 et 2019.
(5) Sous total de détention du capital de la Société par la Région Nouvelle-Aquitaine et par des fonds ayant un lien capitalistique avec la Région Nouvelle-Aquitaine : (i) pourcentage du capital et des droits de vote sur une base non diluée : 15,77 %, (ii) pourcentage du capital et des droits de vote sur une base entièrement diluée : 19,62 %.

Se référer à la Section 19.1 du Document d'Enregistrement (et notamment à la Section 19.1.5) pour une présentation détaillée des valeurs mobilières donnant accès au capital et de leurs conditions d'exercice et à la Section 19.1.1 du Document d'Enregistrement pour une présentation détaillée de l'évolution du capital.

Il est précisé que la Société a reçu préalablement à l'approbation du Document d'Enregistrement des engagements irrévocables d'exercice par leurs bénéficiaires respectifs de 600 BSA_{2019}, 2 682 $BSA_{oct\text{-}2020}$, 20 $BSPCE_{\text{-}2017\text{-}1}$ et 300 $BSPCE_{oct\text{-}2020}$, devant intervenir, uniquement en cas d'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris, le jour du règlement-livraison de l'offre d'actions nouvelles envisagée par la Société dans le cadre de cette admission. Ces exercices donneront dans ce cas lieu à la création d'un nombre total de 133.968 actions nouvelles de la Société.

16.2. Droit de vote des principaux actionnaires

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix au moins, sous réserve de l'application des dispositions légales et réglementaires. Il est précisé qu'à compter de la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, tout mécanisme conférant de plein droit un droit de vote double aux actions pour lesquelles il serait justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire est expressément écarté par les statuts de la Société.

16.3. Contrôle de la Société et nature de ce contrôle et mesures prises en vue d'éviter qu'il ne soit exercé de manière abusive

A la date du présent Document d'Enregistrement, aucun actionnaire ne contrôle directement ou indirectement la Société au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

A la connaissance de la Société, il n'existera pas d'action de concert entre actionnaires à compter, le cas échéant, de l'admission des actions de la Société sur le marché règlement d'Euronext Paris.

16.4. Accord connu de l'émetteur dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner ou empêcher un changement de contrôle qui s'exerce sur lui

Le pacte d'actionnaires en vigueur à la date d'approbation du Document d'Enregistrement prendra fin de plein droit, en cas d'admission des actions de la Société sur le marché règlementé d'Euronext Paris, immédiatement avant une telle admission.

A la connaissance de la Société, il n'existera pas d'action de concert entre actionnaires à cette date.

Par ailleurs, la Société n'a pas, à sa connaissance, de nantissement portant sur une part significative de son capital.

Section 17 - Transactions avec des parties liées

17.1. Contrat de prestation de services avec la Société Gerselconsult ApS

Un contrat de prestation de conseil a été conclu entre la Société et la société danoise Gerselconsult ApS et pris effet le 18 février 2020. Il est précisé que M. Anders Gersel Pedersen, Président du Conseil d'Administration de la Société, est le Président de la société Gerselconsult ApS.

Les parties ont convenu que M. Anders Gersel Pedersen assisterait et conseillerait la Société sur des questions de possibles financement, dilutifs ou non, et sur la négociation desdits financement, ainsi que sur la stratégie réglementaire de la société, sa R&D, le développement de son portfolio, et sa stratégie de développement. La rémunération de Gerselconsult ApS a été fixée à 35.000 euros HT.

Ce contrat, qui était conclu initialement jusqu'au 31 décembre 2020, a ensuite fait l'objet d'un avenant allongeant le terme au 31 décembre 2021. Il a été résilié par décision du Conseil d'Administration en date du 14 octobre 2021, avec effet rétroactif au 1er janvier 2021. Aucune rémunération n'a été versée en 2021 au titre de ce contrat.

17.2. Contrat de prestation de services avec la société Thomas Conseil SPRL

Un contrat de prestation de conseil a été conclu entre la Société et Thomas Conseil SPRL, une société de droit belge, et a pris effet le 26 avril 2019. Il est précisé que François Thomas est le Président de la société Thomas Conseil et membre du Conseil d'Administration d'Aelis Farma en tant que représentant permanent de Inserm Transfert Initiative, censeur.

Les parties ont convenu que M. François Thomas assisterait et conseillerait la Société sur des questions de possibles financement, dilutifs ou non, et sur la négociation desdits financement. La rémunération de Thomas Conseil SPRL, fixée initialement à 15.000 euros HT, a été révisée le 19 juillet 2021 et s'établit à 20.000 euros HT pour l'exercice 2021. Ce contrat se poursuivra en 2022.

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

17.3.1. Exercice 2020

Aelis Farma

Décision collective des associés relative à l'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020

Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

ERNST & YOUNG Audit

ERNST & YOUNG Audit
Hangar 16, Entrée 1
Quai de Bacalan
33070 Bordeaux cedex

Tél. : +33 (0) 5 57 85 46 00
www.ey.com/fr

Aelis Farma

Décision collective des associés relative à l'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020

Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

Aux Associés de la société Aelis Farma,

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

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

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 la collectivité des associés

En application de l'article 27 des statuts, nous avons été avisés des conventions suivantes mentionnées à l'article L. 227-10 du Code de commerce qui sont intervenues au cours de l'exercice écoulé.

- **Avec la société Thomas Conseil SPRL**

Personne concernée

M. François Thomas, président de la société Thomas Conseil SPRL et membre du conseil d'administration de votre société.

Nature et objet

Prestations de consulting.

S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Société de Commissaires aux Comptes
Société d'expertise comptable inscrite au Tableau
de l'Ordre de la Région Aquitaine

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

Modalités

Le conseil d'administration de votre société a conclu un contrat de consulting avec la société Thomas Conseil SPRL en date du 13 janvier 2020. L'objet du contrat est de fournir une assistance à votre société en matière de recherche de financements dilutifs et non dilutifs, et une assistance à la négociation. Ce contrat est conclu pour l'année 2020, sans tacite reconduction.

Au titre de ce contrat, la charge de l'exercice s'est élevée à € 15 000.

- **Avec la société Gerselconsult Aps**

Personne concernée

M. Anders Gersel, président de la société Gerselconsult Aps et président du conseil d'administration de votre société.

Nature et objet

Prestations de consulting.

Modalités

Le conseil d'administration de votre société a conclu un contrat de consultance avec la société en date du 18 février 2020. L'objet du contrat est de fournir une assistance à votre société en matière d'études cliniques, de procédures réglementaires, de recherche de partenaires industriels et financiers, et une assistance à la négociation de contrats. Ce contrat est conclu du 18 février au 31 décembre 2020, sans tacite reconduction.

Au titre de ce contrat, la charge de l'exercice s'est élevée à € 35 000.

Bordeaux, le 16 juin 2021

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG Audit

Laurent Chapoulaud

17.3.2. Exercice 2019

Aelis Farma

Décision collective des associés relative à l'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019

Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

ERNST & YOUNG Audit

Ernst & Young Audit
Hangar 16, Entrée 1
Quai de Bacalan
33070 Bordeaux cedex

Tél. : +33 (0) 5 57 85 46 00
www.ey.com/fr

Aelis Farma

Décision collective des associés relative à l'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019

Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

Aux Associés de la société Aelis Farma,

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

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

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 la collectivité des associés

Nous avons été avisés de la convention suivante mentionnée à l'article L. 227-10 du Code de commerce qui est intervenue au cours de l'exercice écoulé.

- **Avec M. François Thomas, président du conseil d'administration**

Nature et objet

Prestations de consulting.

S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Société de Commissaires aux Comptes
Société d'expertise comptable inscrite au Tableau
de l'Ordre de la Région Aquitaine

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

Modalités

Le conseil d'administration, dans sa séance du 26 avril 2019, a autorisé la société à conclure un contrat de consulting avec la société Thomas Conseil SPRL, dont M. François Thomas est le président. L'objet du contrat est de fournir une assistance à la société en matière de recherche de financements dilutifs et non dilutifs, et une assistance à la négociation. Le contrat court du 26 avril au 31 décembre 2019, sans tacite reconduction. Les modalités définitives ont été approuvées par le conseil d'administration le 20 juin 2019.

Au titre de ce contrat, la charge de l'exercice s'est élevée à € 15 000.

Bordeaux, le 2 juillet 2020

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG Audit

Laurent Chapoulaud

17.3.3. Exercice 2018

Aelis Farma

Décision collective des associés relative à l'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

ERNST & YOUNG Audit

Ernst & Young Audit
Hangar 16, Entrée 1
Quai de Bacalan
33070 Bordeaux cedex

Tél. : +33 (0) 5 57 85 46 00
www.ey.com/fr

Aelis Farma

Décision collective des associés relative à l'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

Aux Associés de la société Aelis Farma,

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

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

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.

Conventions soumises à l'approbation de la collectivité des associés

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention intervenue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de la collectivité des associés en application des dispositions de l'article L. 227-10 du Code de commerce.

Bordeaux, le 12 juin 2019

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG Audit

Laurent Chapoulaud

S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Société de Commissaires aux Comptes
Société d'expertise comptable inscrite au Tableau
de l'Ordre de la Région Aquitaine

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

Section 18 - Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur

Ces informations financières doivent être lues en parallèle avec (i) l'examen du résultat et de la situation financière de la Société présenté à la Section 7 du Document d'Enregistrement et (ii) l'examen de la trésorerie et des capitaux de la Société présenté à la Section 8 du Document d'Enregistrement.

18.1. Informations financières historiques établies selon les normes IFRS

18.1.1. Etats financiers IFRS relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020

TABLEAU 45 - ETAT DU RESULTAT NET

En milliers d'euros	Note	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Chiffre d'affaires	18.1.1.5.2	-	-	-
Autres produits des activités	18.1.1.5.3	1 137	1 691	1 358
Produits des activités ordinaires		1 137	1 691	1 358
Frais de Recherche et Développement	18.1.1.5.4	(3 388)	(4 079)	(3 392)
Frais généraux et administratifs	18.1.1.5.5	(658)	(603)	(597)
Résultat opérationnel courant		**(2 910)**	**(2 990)**	**(2 631)**
Autres charges et produits opérationnels	18.1.1.5.8	70	-	-
Résultat opérationnel		**(2 840)**	**(2 990)**	**(2 631)**
Résultat financier	18.1.1.5.9	(202)	(181)	(72)
Résultat avant impôt		**(3 042)**	**(3 171)**	**(2 703)**
Impôts sur les bénéfices	18.1.1.5.10.1	956	-	-
RESULTAT NET		**(2 086)**	**(3 171)**	**(2 703)**
Résultat de base par action (€/action)	18.1.1.4.6.5	(5,22)	(8,55)	(8,92)
Résultat dilué par action (€/action)	18.1.1.4.6.5	(5,22)	(8,55)	(8,92)

TABLEAU 46 - ETAT DU RESULTAT GLOBAL

En Keuros	Note	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Résultat net		**(2 086)**	**(3 171)**	**(2 703)**
Éléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat		(2)	(5)	(15)
Réévaluation du passif net des régimes à prestations définies	18.1.1.4.8.3	(2)	(5)	(15)
Effet d'impôt		-	-	-
Éléments pouvant être reclassés ultérieurement en résultat		-	-	-
Profit (perte) lié à la juste valeur découlant des instruments de couverture au cours de la période		-	-	-
Effet d'impôt		-	-	-
Résultat global		**(2 088)**	**(3 177)**	**(2 718)**

TABLEAU 47 - ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE

	Note	31/12/20	31/12/19	31/12/18	01/01/18
Immobilisations incorporelles	18.1.1.4.1	60	30	-	-
Immobilisations corporelles	18.1.1.4.2	48	73	96	104
Actifs d'impôts différés	18.1.1.5.10.1	956	-	-	-
Total actifs non courants		**1 064**	**103**	**96**	**104**
Créances et CCA	18.1.1.4.4	1 396	1 346	1 086	1 616
Trésorerie et équivalents de trésorerie	18.1.1.4.5	4 538	5 771	5 120	4 565
Total actifs courants		**5 935**	**7 117**	**6 206**	**6 181**
TOTAL ACTIF		**6 999**	**7 220**	**6 302**	**6 285**
Capitaux propres	**Tableau 43**	**(709)**	**1 203**	**2 384**	**1 682**
Engagements envers le personnel	18.1.1.4.8.3	110	83	61	35
Dettes financières non courantes	18.1.1.4.9.2	5 787	4 381	2 163	2 215
Dérivés passifs	18.1.1.4.9.2	222	266	-	-
Total passifs non courants		**6 119**	**4 729**	**2 224**	**2 250**
Dettes financières courantes	18.1.1.4.9.2	328	266	917	16
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	18.1.1.4.10	927	594	521	2 169
Dettes fiscales et sociales	18.1.1.4.10	304	403	228	164
Produits constatés d'avance		-	25	-	4
Autres dettes courantes		32	-	28	-
Total passifs courants		**1 590**	**1 287**	**1 694**	**2 352**
TOTAL PASSIF		**6 999**	**7 220**	**6 302**	**6 285**

TABLEAU 48 - FLUX DE TRESORERIE

En milliers d'euros	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Résultat net	**(2 086)**	**(3 171)**	**(2 703)**
(+) Amortissements et dépréciations des immobilisations incorporelles et corporelles	30	26	25
(+) Charge liée aux paiements fondés sur des actions	172	168	65
(+) Charge liée aux indemnités de fin de carrière	25	17	10
(+) Neutralisation de l'impact du retraitement des subventions publiques sur le résultat net	19	(12)	54
(+) Reclassement des produits et charges d'intérêts	103	121	30
(+) Charge d'impôt sur le résultat	(956)	-	-
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles avant variation du besoin en fonds de roulement, intérêts financiers et impôts sur le résultat	**(2 693)**	**(2 852)**	**(2 519)**
Variation du besoin en fonds de roulement (nette des dépréciations de créances clients et stocks)	116	(183)	(1 093)
(-) CIR de l'exercice	(692)	(791)	(938)
(+) Crédit d'impôt recherche encaissé	791	938	1 002
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles	**(2 478)**	**(2 888)**	**(3 548)**
Acquisitions d'immobilisations incorporelles et corporelles	(35)	(36)	(18)
Intérêts financiers reçus sur placement	1	-	3
Flux net provenant des investissements	**(34)**	**(36)**	**(15)**
Augmentation de capital nette de la conversion des obligations	-	1 818	3 199
Frais relatifs à l'augmentation de capital	-	(59)	(15)
Emission d'emprunt obligataire net de frais	-	1 500	-
Souscription de BSA	2	3	4
Emission d'emprunts bancaires	63	-	-
Encaissement d'avances et de prêts à l'innovation, net de frais	1 350	420	950
Remboursement d'avances et de prêts à l'innovation	(70)	(50)	-
Remboursement de la dette sur obligations locatives	(24)	(14)	-
Intérêts financiers bruts versés	(44)	(44)	(20)
Flux net provenant du financement	**1 277**	**3 574**	**4 118**
Effet des variations du cours de change	-	-	-
Variation de trésorerie	**(1 235)**	**650**	**555**
Trésorerie d'ouverture	5 771	5 120	4 565
Trésorerie de clôture	4 538	5 771	5 120

TABLEAU 49 - ETAT DES VARIATIONS DE CAPITAUX PROPRES

En Keuros	Capital social	Primes liées au capital	Autres éléments du résultat global	Réserves et résultat	Capitaux propres
Capitaux propres au 01/01/18	**3**	**1 681**	**-**	**(2)**	**1 682**
Résultat de l'exercice	-	-	-	(2 704)	(2 704)
Autres éléments du résultat global	-	-	(15)	-	(15)
Résultat global	-	-	(15)	(2 704)	(2 719)
Augmentation de capital nette de frais	1	3 188	-	-	3 189
Paiement en actions	-	-	-	65	65
Autres	-	-	-	167	167
Capitaux propres au 31/12/18	**4**	**4 870**	**(15)**	**(2 474)**	**2 385**
Résultat de l'exercice	-	-	-	(3 171)	(3 171)
Autres éléments du résultat global	-	-	(5)	-	(5)
Résultat global	-	-	(5)	(3 171)	(3 176)
Augmentation de capital nette de frais	-	1 761	-	-	1 761
Paiement en actions	-	-	-	168	168
Autres	-	-	-	66	66
Capitaux propres au 31/12/19	**4**	**6 631**	**(20)**	**(5 411)**	**1 203**
Résultat de l'exercice	-	-	-	(2 086)	(2 086)
Autres éléments du résultat global	-	-	-	-	-
Résultat global	-	-	-	(2 086)	(2 086)
Augmentation de capital nette de frais	-	-	-	-	-
Paiement en actions	-	-	-	172	172
Autres	-	-	-	-	-
Capitaux propres au 31/12/20	**4**	**6 631**	**(20)**	**(7 325)**	**(711)**

18.1.1.1. Informations générales

En date d'établissement de ces comptes, la société par actions simplifiée Aelis Farma (ci-après « Aelis Farma » ou « la Société »), constituée en octobre 2013, est une entreprise domiciliée en France, dont le siège social est situé à Bordeaux (33000) au 146, rue Léo Saignat, et inscrite au RCS de Bordeaux sous le numéro 797 707 627.

Aelis Farma est une société de biotechnologies spécialisée dans la recherche et le développement de traitements contre des maladies du cerveau.

Précisons que la Société n'a, depuis sa création, pris le contrôle d'aucune autre entité au sens de la norme IFRS 10 « États financiers consolidés ». Les présents états financiers ne sont donc pas des états financiers consolidés mais bien des états financiers individuels de la société Aelis Farma uniquement. Ces comptes constituent un jeu de comptes supplémentaire par rapport aux comptes sociaux historiques d'Aelis Farma qui sont établis selon les principes comptables français.

Le Président a arrêté et autorisé la publication des états financiers individuels en normes IFRS de l'exercice clos le 19/11/2021. Les présents états financiers ont été préparés dans le cadre du projet d'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé français. Ils ont été établis spécifiquement pour les besoins du Document d'Enregistrement soumis à l'approbation de l'AMF (Autorité des Marchés Financiers).

18.1.1.2. Faits marquants

18.1.1.2.1. Faits marquants de l'exercice 2020

- Impact de la pandémie de Covid-19

L'impact de la pandémie du Covid-19 s'est traduit dès la mise en place des mesures de confinement au premier trimestre 2020 par la suspension des études en cours ou planifiées à la suite de la fermeture des centres d'études cliniques et précliniques (situés à New York et à Barcelone), et du Neurocentre Magendie à Bordeaux en ce qui concerne la recherche sur les nouveaux composés et nouvelles applications. Pour faire face à cette baisse temporaire d'activité, la Société a mis en place un plan de réduction partielle d'activité à partir du 6 avril 2020 jusqu'au 30 septembre 2020. Le programme de Recherche et Développement a été adapté en conséquence.

La Société a contracté en juin 2020 deux Prêts Garantis par l'Etat (PGE) dont un avec Bpifrance et un autre avec le Crédit Agricole. L'objet de ce financement est le renforcement de trésorerie à la suite de la crise Covid-19. Chaque prêt est d'un montant de 550.000 euros et est d'une durée de 1 an, soit un montant total de 1.100.000 euros. Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur, la Société aura l'option au terme d'un an, soit de rembourser ce prêt, soit de demander son échelonnement sur 5 ans.

- Activités en matière de Recherche et Développement

L'année 2020 a été tout particulièrement consacrée à la finalisation de l'étude clinique de phase 2a ayant permis de mesurer, en centre clinique, chez des sujets avec une addiction au cannabis les effets de deux doses de AEF0117 sur les effets subjectifs du cannabis, et sur l'auto-administration de cannabis. Cette étude a été menée au sein de l'Université de Columbia (NY, USA), dans le centre de recherche dirigé par le Dr Margaret Haney, spécialiste mondiale dans la recherche sur les troubles liés à l'usage du cannabis. Elle a porté sur deux cohortes de 13 volontaires diagnostiqués comme dépendants au cannabis selon les critères du DSM5.

La Société a d'autre part initié la préparation des premières études cliniques pour AEF0217, deuxième candidat-médicament de la Société, ciblant des applications dans le domaine des déficits cognitifs et en particulier dans le domaine du syndrome de Down.

Enfin, la Société a poursuivi son programme de recherche en collaboration avec le Neurocentre Magendie, portant en particulier sur le mécanisme d'actions de ses composés et la caractérisation de nouveaux composés.

- Ressources financières

Sur un plan financier, l'année 2020 a été marquée par l'attribution d'un Prêt Garanti par l'Etat d'un montant de 1.100.000 euros dans le contexte de la pandémie de la Covid-19 et le rééchelonnement de certaines de dettes financières de la Société dans le cadre des aménagements liés à la Covid-19 : les échéances des avances remboursables et emprunts afférents à la période de confinement ont été reportées selon un calendrier propre à chaque financeur. Des financements non dilutifs ont de plus été obtenus : une subvention de 400 Keuros pour financer le programme clinique de AEF0217 (étude de phase 1 – SAD – Single Ascending Dose) auprès du Feder et du Conseil Régional Nouvelle-Aquitaine, ainsi qu'une subvention de près de 6 millions d'euros pour le développement clinique 2021/2025 de AEF0217 (phases 1 – hors SAD - et phases 2) auprès de l'Union Européenne (programme H2020 - ICOD).

18.1.1.2.2. Faits marquants de l'exercice 2019

- Activités en matière de Recherche et Développement

L'année 2019 a été tout particulièrement consacrée à la poursuite de l'étude clinique de phase 2a afin de mesurer, en centre clinique, chez des sujets avec une addiction au cannabis les effets de AEF0117 sur les effets subjectifs du cannabis, et sur l'auto-administration de cannabis. Cette étude est menée au sein de l'Université de Columbia (NY, USA), dans le centre de recherche dirigé par le Dr Margaret Haney, spécialiste mondiale dans la recherche sur les troubles liés à l'usage du cannabis.

Le développement préclinique de AEF0217 a été initié : ce composé est le deuxième candidat-médicament de la Société, ciblant des applications dans le domaine des déficits cognitifs et en particulier dans le domaine du syndrome de Down. Les résultats de ces études nous permettent d'envisager d'initier les premières études cliniques début 2021 chez des volontaires sains ;

Enfin, la Société a poursuivi le programme de recherche en collaboration avec le Neurocentre Magendie, portant en particulier sur le mécanisme d'actions de ses composés et la caractérisation de nouveaux composés.

- Ressources financières

Au cours de l'exercice la Société a finalisé une levée de fonds décidée en juillet 2019 d'un montant total de 2.800.069 euros, par émission de 22.138 actions pour 1.300.046 euros et 25.543 obligations convertibles pour 1.500.023 euros, souscrites par la Région Nouvelle-Aquitaine, Aquitaine Création Investissement, Nouvelle Aquitaine Co-Invest (NACO), Aelis Innovation et Inserm Transfert Initiative. De plus, la libération de la 3ème tranche de la levée de fonds autorisée par l'Assemblée Générale du 20 décembre 2017 a été réalisée, soit un montant de 502.310 euros (par le biais de l'exercice, constaté par le président le 18 décembre 2019, de BSA attachés aux actions émises en décembre 2017). En termes de financements non dilutifs, la Société a obtenu auprès de Bpifrance, un financement total de 1.200 Keuros sous forme de subvention et d'avance remboursable dans le cadre du programme « Deeptech » (dont 840 Keuros ont été encaissés sur l'exercice) afin de financer les études cliniques de AEF0117 et la recherche sur le mécanisme d'action des CB1-SSi. De plus, la Société a obtenu auprès de la Région Nouvelle-Aquitaine et du FEDER, un financement d'1 Meuros sous forme de subvention et d'avance remboursable pour financer le programme préclinique de AEF0217 et la recherche de « back-ups ». Le financement du FEDER constitue de la subvention pour 500Keuros (dont 250Keuros reçus en 2020 et 250 Keuros qui seront reçus en fin de programme), et le financement de la Région Nouvelle-Aquitaine constitue une avance remboursable pour 500 Keuros (dont 250Keuros reçus en 2020 et 250 Keuros qui seront reçus en 2021).

18.1.1.2.3. Faits marquants de l'exercice 2018

L'année 2018 a été tout particulièrement consacrée à :

- La finalisation des premiers essais cliniques de phase 1 chez l'homme avec le candidat-médicament AEF0117 pour lequel nous avions obtenu en novembre 2016 un statut d'IND dans le domaine de l'addiction au cannabis aux Etats-Unis auprès de la FDA (Food and Drug Administration). L'objectif de ces études initiées en 2017 et qui se sont terminées en avril 2018, était de définir le profil pharmacocinétique chez l'homme de AEF0117, et de valider son absence de toxicité. Ces deux études ont porté sur 64 volontaires sains qui se sont vu administrer en dose unique (phase 1a) ou en dose multiple (phase 1b, 7 jours) AEF0117 ou son placébo (selon un schéma de doses croissantes entre chaque groupe de

patient). Ces études ont permis de confirmer chez l'homme l'absence de toxicité de AEF0117 et un profil pharmacocinétique favorable.

- Au lancement en novembre 2018 de l'étude clinique de phase 2a afin de mesurer chez les fumeurs de cannabis, en centre clinique, les effets de diverses doses de AEF0117 sur les effets subjectifs du cannabis (critère principale), et sur l'auto-administration de cannabis (critère secondaire). Cette étude est menée au sein de l'Université de Columbia, dans le centre de recherche dirigé par le Dr Margaret Haney, spécialiste mondiale dans la recherche sur l'addiction au cannabis.

Ces études sont en partie financées par une subvention de la part du gouvernement américain (NIDA – National Institute on Drug Abuse) dans le cadre d'une collaboration avec l'Université de Columbia (New York). Cette subvention est attribuée sans contrepartie.

L'année 2018 a de plus permis de confirmer l'intérêt du deuxième candidat-médicament d'Aelis Farma, AEF0217, dans le domaine des déficits cognitifs et en particulier dans le domaine du syndrome de Down, par la réalisation de preuves de concepts complémentaires.

Aelis Farma a de plus déposé 2 nouveaux brevets sur l'exercice pour renforcer la propriété industrielle de AEF0117 et AEF0217.

L'année 2018 a été marquée par la libération de la 2ème tranche de la levée de fonds autorisée par l'Assemblée Générale du 20 décembre 2017, soit un montant de 3.199.4789 euros (par le biais de l'exercice de BSA attachés aux actions émises en décembre 2017). Aelis Farma a de plus obtenu auprès de Bpifrance un prêt d'1 million d'euros pour financer son programme de Recherche et Développement.

18.1.1.3. Règles et méthodes comptables générales

18.1.1.3.1. Déclaration de conformité

Les présents états financiers ont été préparés dans le cadre du projet d'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé français. Ils ont été établis spécifiquement pour les besoins du Document d'Enregistrement soumis au visa de l'AMF (Autorité des Marchés Financiers).

Ces états financiers ont été établis en conformité avec les normes comptables internationales IFRS selon les principes définis par l'IASB (International Accounting Standards Board), tels qu'adoptés par l'Union Européenne au 31 décembre 2020. Ce référentiel est disponible sur le site Internet de la Commission européenne :

http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A02008R1126-20160101.

Les présents états financiers sont les premiers états financiers de la Société établis selon le référentiel IFRS. Ainsi, la norme IFRS 1, « Première application des Normes internationales d'information financière » a été appliquée, en date de transition au 1er janvier 2018. L'état de la situation financière au 1er janvier 2018 est ainsi présenté au titre de bilan d'ouverture. Les informations spécifiques sur la transition au référentiel IFRS sont disponibles dans la Section 18.1.1.12 « Transition aux normes IFRS ».

Le référentiel international comprend les normes IFRS (International Financial Reporting Standards), les normes IAS (International Accounting Standards), ainsi que leurs interprétations SIC (Standard Interpretations Committee) et IFRIC (International Financial Reporting Interpretations

Committee). Il n'existe pas de différence impactant la Société entre le référentiel utilisé et les normes adoptées par l'IASB dont l'application est obligatoire à l'exercice présenté.

La Société n'a décidé l'application anticipée d'aucune autre norme, interprétation ou amendement. Les normes, interprétations et amendements publiés d'application obligatoire après le 31 décembre 2020 pouvant avoir un impact sur les comptes de la Société sont les suivants :

- Amendements à IAS 1 « Classement des passifs en tant que passifs courants ou non courants » et « Classement des passifs en tant que passifs courants ou non courants : Report de la date d'entrée en vigueur »
- Amendements à IFRS 3 : « Référence au cadre conceptuel »
- Amendements à IAS 16 : « Immobilisations corporelles - produit antérieur à l'utilisation prévue »
- Amendements à IAS 37 « Contrats déficitaires – coût d'exécution du contrat »
- Amendements à IFRS 9, IAS 39, IFRS 7, IFRS 4 et IFRS 16 : « Réforme des taux d'intérêts de référence, phase 2 »
- Améliorations annuelles des normes IFRS 2018 – 2020

La Société n'attend pas d'impacts significatifs sur ces comptes liés à l'application de ces normes, interprétations ou amendements nouveaux.

18.1.1.3.2. Base de préparation

Les états financiers ont été préparés selon la méthode du coût historique, sauf en ce qui concerne la réévaluation de certains actifs et instruments financiers qui ont été évalués à leur juste valeur à la fin de chaque période de présentation de l'information financière, comme l'expliquent les méthodes comptables ci-dessous. Le coût historique est généralement fondé sur la juste valeur de la contrepartie donnée en échange des biens et services.

La Société jugeant qu'il s'agit de la modalité de présentation fournissant les informations fiables les plus pertinentes, en application de l'option offerte par la norme IAS 1 « Présentation des états financiers », présente son état du résultat net par fonction (destination) de charges et non par nature de charges.

Les états financiers fournissent des informations comparatives par rapport aux périodes précédentes. Comme rappelé dans la Note 1 « Informations générales » ci-avant, les informations comparatives incluses dans les présents états financiers correspondent à l'exercice du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2018 et à l'exercice du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2019.

La Société est structurellement déficitaire depuis sa création. La trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 4.538 Keuros au 31 décembre 2020.

Les phases ultérieures de développement des candidats-médicaments de la Société vont nécessiter des besoins de financement importants. Compte tenu de ses plans actuels de développement, la Société estime que la trésorerie et les équivalents de trésorerie dont elle disposait au 30 juin 2021, soit 29,2 millions d'euros, lui permettront de couvrir ses besoins de trésorerie au-delà des douze mois suivant l'Enregistrement du document de référence.

Sauf indication contraire, les données financières sont présentées en milliers d'euros sans décimale, l'euro étant la monnaie de présentation de la Société.

18.1.1.3.3. Jugements comptables critiques et sources principales d'incertitude relative aux estimations

L'application des méthodes comptables de la Société, qui sont décrites par la présente note aux états financiers, nécessite que la direction porte des jugements, fasse des estimations et formule des hypothèses qui peuvent avoir une incidence importante sur les valeurs comptables d'actifs et de passifs, capitaux propres et de certains produits et charges. Ces estimations et hypothèses sous-jacentes se fondent sur l'expérience passée et d'autres facteurs considérés pertinents. Les résultats réels peuvent différer de ces estimations.

Les estimations et hypothèses sous-jacentes sont régulièrement révisées afin de s'assurer qu'elles sont raisonnables au vu de l'historique de la Société, de la conjoncture économique et des informations dont la Société dispose. Les révisions des estimations comptables sont comptabilisées dans la période au cours de laquelle l'estimation est révisée si la révision n'a d'incidence que sur cette période, ou dans la période de la révision et dans les périodes ultérieures si la révision a une incidence sur la période considérée et sur les périodes ultérieures.

Les principales estimations et hypothèses qui ont été déterminées dans le cadre de la préparation des états financiers d'Aelis Farma concernent :

- L'évaluation de la juste valeur des plans de paiement en actions ;
- L'évaluation de la juste valeur des instruments financiers investisseurs ;
- L'évaluation de la juste valeur des dérivés attachés aux emprunts obligataires ;
- L'évaluation des provisions pour engagements de retraite ;
- La durée des contrats à retenir pour l'application d'IFRS 16 aux contrats de location ainsi que la détermination des taux d'emprunt marginaux ;
- Le taux de marché retenu pour l'application d'IAS 20 sur les avances remboursables ;
- L'activation des impôts différés.

18.1.1.3.3.1. Evaluation de la juste valeur des paiements fondés sur des actions

La Société a mis en place un certain nombre de plans de paiements fondés sur des actions (plans de bons de créateur d'entreprise et de bons de souscription d'actions) accordés aux fondateurs, aux dirigeants et aux salariés de la Société. Ces plans entrent dans le champ d'application de la norme IFRS 2 « Paiement fondés sur des actions ». La juste valeur déterminée à la date d'attribution des actions est comptabilisée en charges de personnel, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres, sur la période au cours de laquelle les membres du personnel rendent les services à la Société.

L'évaluation de cette juste valeur, fondée sur l'application de la méthode dite de Black and Scholes, prend en compte les facteurs suivants : le prix des actions à la date d'évaluation, le prix d'exercice de l'instrument, la volatilité observée, la maturité attendue des instruments, le turn-over concernant l'estimation du nombre d'instruments devant être acquis, le taux d'intérêt sans risque (basé sur les obligations d'État) et une décote d'illiquidité. Ces facteurs sont déterminés sur la base des données de marché. Les conditions d'acquisition de service et de performance attachées aux droits ne sont pas prises en compte dans l'évaluation de la juste valeur mais reflétées par ajustement du nombre d'instrument de capitaux propres et de la période d'acquisition.

- Volatilité observée

La volatilité d'une action peut être appréhendée de façon implicite ou sur la base d'une observation des variations historiques de cours.

En l'absence d'instruments dérivés cotés qui permettraient une mesure satisfaisante de la volatilité implicite, la volatilité retenue correspond à la volatilité du marché telle que calculée et publiée par A. Damodaran (Stern NYU) pour chaque date d'attribution des bons.

- Durée prévue

Dans le cadre de l'évaluation d'un bon de souscription d'action (BSA) il est d'usage de se baser sur l'historique d'exercice des bénéficiaires au titre d'instruments similaires. En l'absence d'information, il est d'usage de retenir la demi-période d'exercice (mi-maturité) à savoir la durée entre la « grant date » et la date correspondant au milieu de la fenêtre d'exercice des instruments.

Dans le cas présent, la « grant date » correspond à la date où les deux parties ont trouvé un accord, soit en pratique la date de signature du bulletin de souscription.

- Taux d'intérêt sans risque

Le taux sans risque retenu correspond à la moyenne 1 an du taux TEC 10, calculée à chaque date d'attribution des bons (source : Banque de France). Ce taux reflète le rendement actuariel d'une valeur du Trésor sur un horizon de 10 ans, référence en matière de placement sans risque.

- Rendement de dividende attendu

La Société n'a jamais déclaré ni versé de dividendes en espèces et elle ne prévoit pas actuellement de verser des dividendes en espèces dans un avenir prévisible.

- Probabilité d'exercice des bons

L'exercice des bons de souscription étant soumis à des objectifs de tranche, la société a déterminé la probabilité que les conditions d'exercice des bons soient remplie pour chacune des tranches.

- Décote « Bad Leaver »

Afin de protéger les investisseurs financiers d'un départ prématuré d'un homme clé de la société, des clauses de « Bad Leaver » ont été mises en place dans le Pacte d'Associés du 22 décembre 2017. Sont concernés par ces clauses, les salariés fondateurs ainsi que les chercheurs sous statut de concours scientifique. Pour les bons concernés par les clauses de « Bad Leaver », la société a appliqué une décote à la valeur des bons pour tenir compte de la perte de valeur induite par un exercice anticipé des bons par leur bénéficiaire.

- Décote d'illiquidité

En comparaison avec les titres des sociétés comparables de l'échantillon ayant permis de déterminer la volatilité, la liquidité des bons de souscription n'est pas totale. Cela justifie l'application par la société d'une décote d'illiquidité à la valeur des bons.

Les paiements fondés sur de actions font l'objet de la Note 7 « Paiements fondés sur des actions » en Section 18.1.1.4.7 du présent Document d'Enregistrement.

18.1.1.3.3.2. Evaluation de la juste valeur des instruments financiers investisseurs

La Société détermine la juste valeur des bons de souscription à la date d'émissions des Actions à Bons de Souscription d'actions (ABSA) en utilisant le modèle d'évaluation Black-Scholes.

Le modèle Black-Scholes nécessite la prise en compte de différentes hypothèses, notamment la volatilité observée, la durée prévue, le taux d'intérêt sans risque et le rendement des dividendes.

- Volatilité observée

La volatilité d'une action peut être appréhendée de façon implicite ou sur la base d'une observation des variations historiques de cours.

En l'absence d'instruments dérivés cotés qui permettraient une mesure satisfaisante de la volatilité implicite, la volatilité retenue correspond à la volatilité du marché telle que calculée et publiée par A.Damodaran (Stern NYU).

- Durée prévue

Dans le cadre de l'évaluation d'un bon de souscription d'action (BSA) il est d'usage de se baser sur l'historique d'exercice des bénéficiaires au titre d'instruments similaires En l'absence d'information il est d'usage de retenir la demi-période d'exercice (mi-maturité) à savoir la durée entre la « grant date » et la date correspondant au milieu de la fenêtre d'exercice des instruments. Dans le cas présent, la « grant date » correspond à la date où les 2 parties ont trouvé un accord, soit en pratique le PV d'AG d'émission des ABSA B 2017.

- Taux d'intérêt sans risque

Le taux sans risque retenu correspond à la moyenne 1 an du taux TEC 10, calculée au 20/07/2017 (source : Banque de France). Ce taux reflète le rendement actuariel d'une valeur du Trésor sur un horizon de 10 ans, référence en matière de placement sans risque.

- Rendement de dividende attendu

La Société n'a jamais déclaré ni versé de dividendes en espèces et elle ne prévoit pas actuellement de verser des dividendes en espèces dans un avenir prévisible.

- Probabilité d'exercice des bons

L'exercice des bons de souscription étant soumis à des objectifs, la Société a déterminé la probabilité que les conditions d'exercice des bons soient remplies.

18.1.1.3.3.3. Evaluation de la juste valeur des dettes hybrides et des dérivés attachés aux emprunts obligataires convertibles et, le cas échéant les dérivés attachés

Emprunt obligataire convertible (OCA 2017)

La juste valeur de l'option de conversion de l'emprunt obligataire convertible en action (OCA 2017) est évaluée par différence avec la valeur actuelle des coupons futurs et du remboursement du principal estimés en retenant, pour l'actualisation, le taux de marché fondé sur le financement d'entreprises disposant d'une notation similaire et ce pour une maturité équivalente.

L'utilisation de taux de marché nécessite la prise en compte de différentes hypothèses, notamment, la notation de la Société et l'utilisation de courbes de taux.

- Notation de la Société

Dans l'optique de déterminer le taux de marché à la date d'attribution des Obligations Convertibles en Actions (OCA), soit au 12 juillet 2017, la Société a simulé la notation financière que pourrait lui octroyer une société de notation financière de premier plan.

- Courbe de taux

Sur la base des obligations émises en euro à la date d'attribution des Obligations Convertibles en Actions (OCA), soit au 12 juillet 2017, ayant une maturité de 5 ans, la Société a déterminé le taux de marché à utiliser pour l'actualisation.

Emprunts obligataires convertibles en actions à bons de souscription d'action (OCABSA 2019)

La juste valeur des dérivés attachés aux emprunts obligataires convertible en action à bon de souscription d'action (OCABSA) est évaluée à l'aide d'un modèle de Black-Scholes auquel est appliqué une probabilité d'exercice de l'option de conversion et une décote d'illiquidité.

Le modèle Black-Scholes nécessite la prise en compte de différentes hypothèses, notamment la volatilité observée, la durée prévue, le taux d'intérêt sans risque et le rendement des dividendes.

- Volatilité observée

La volatilité d'une action peut être appréhendée de façon implicite ou sur la base d'une observation des variations historiques de cours.

En l'absence d'instruments dérivés cotés qui permettraient une mesure satisfaisante de la volatilité implicite, la volatilité retenue correspond à la volatilité du marché telle que calculée et publiée par A.Damodaran (Stern NYU).

- Durée prévue

Dans le cadre de l'évaluation d'une option de conversion, il est d'usage de se baser sur l'historique d'exercice des bénéficiaires au titre d'instruments similaires En l'absence d'information il est d'usage de retenir la demi-période d'exercice (mi-maturité) à savoir la durée entre la « grant date » et la date correspondant au milieu de la fenêtre d'exercice des instruments. Dans le cas présent, la « grant date » correspond à la date où les 2 parties ont trouvé un accord, soit en pratique la date de souscription de l'obligation convertible en action à bon de souscription d'action (OCABSA) soit au 26 août 2019.

- Taux d'intérêt sans risque

Le taux sans risque retenu correspond à la moyenne 1 an du taux TEC 10, calculée au 26 août 2019 (source : Banque de France). Ce taux reflète le rendement actuariel d'une valeur du Trésor sur un horizon de 10 ans, référence en matière de placement sans risque.

- Rendement de dividende attendu

La Société n'a jamais déclaré ni versé de dividendes en espèces et elle ne prévoit pas actuellement de verser des dividendes en espèces dans un avenir prévisible.

- Probabilité de conversion de l'option

L'exercice de l'option de conversion étant soumis à des objectifs de validation clinique de phases, la Société a déterminé la probabilité que les conditions de conversion de l'option soient remplies au cours de la vie de l'option.

18.1.1.3.3.4. Evaluation des provisions pour engagements de retraite

L'obligation de la Société liée aux indemnités légales ou conventionnelles de départ à la retraite a été évaluée à chaque clôture. Le calcul repose sur la méthode actuarielle des unités de crédit projetées intégrant des hypothèses d'évolution de salaires, d'âge de départ, de présence, de mortalité et à la date de clôture qui sont décrites en Note 8 « Provisions et passifs éventuels » en Section 18.1.1.4.8.3.

18.1.1.3.3.5. Durée et taux d'emprunt marginal à retenir pour les contrats de location (IFRS)

Dans le cadre de l'application de la norme IFRS 16, la Société a recours aux estimations et jugements suivants :

- Détermination de la durée du contrat de location : la durée de location prise en considération correspond à la période non résiliable de chaque contrat, à laquelle s'ajoutent toutes les options de prolongation que la Société a la certitude raisonnable d'exercer, et toutes les options de résiliation, que la Société a la certitude raisonnable de ne pas exercer ; ces estimations prennent en compte l'impact de la décision rendue par l'IFRS-IC en novembre 2019 relative à la durée des contrats de location.
- Détermination du taux d'actualisation : dans les cas où le taux implicite du contrat n'est pas facilement déterminable, le taux d'actualisation retenu correspond au taux d'emprunt marginal à la date de commencement du contrat. Ce taux est déterminé à partir du taux d'emprunt marginal de la Société. Les taux utilisés ont été déterminés de façon à refléter le taux qui serait obtenu pour un emprunt avec un profil de paiement similaire (i.e. un taux reflétant la duration du contrat).

18.1.1.3.3.6. Taux de marché retenu pour l'application d'IAS 20 sur les avances remboursables

Le taux de marché retenu pour l'application d'IAS 20 correspond au taux d'emprunt marginal à la date de commencement du contrat. Ce taux est déterminé à partir du taux d'emprunt marginal de la Société. Les taux utilisés ont été déterminés de façon à refléter le taux qui serait obtenu pour un emprunt avec un profil de paiement similaire (i.e. un taux reflétant la duration du contrat).

18.1.1.3.3.7. Activation des impôts différés

Les actifs d'impôts différés ne sont comptabilisés que lorsque leur recouvrement est jugé suffisamment probable du fait de bénéfices taxables futurs ou lorsque les pertes reportables pourront être imputées sur les différences temporelles imposables. L'impôt différé actif est limité, le cas échéant, pour tenir compte du plafonnement du déficit imputable annuellement si ce plafonnement est imposé par la législation fiscale de l'entité.

18.1.1.3.4. Transactions en monnaie étrangère

Dans le cadre de la préparation des états financiers de la Société, les transactions libellées dans une monnaie autre que la monnaie fonctionnelle de l'entité (monnaie étrangère) sont comptabilisées en appliquant le cours de change en vigueur à la date de la transaction. À chaque date de clôture, les actifs et les passifs monétaires libellés en monnaie étrangère sont reconvertis en utilisant le cours en vigueur à cette date. Les éléments non monétaires comptabilisés à la juste valeur et libellés en monnaie étrangère sont convertis en utilisant les cours de change en vigueur à la date à laquelle cette juste valeur a été déterminée. Les éléments non monétaires qui sont évalués au coût historique et libellés en monnaie étrangère ne sont pas reconvertis.

Les écarts de change sont comptabilisés en résultat net dans la période au cours de laquelle ils surviennent, sauf dans des cas particuliers ne concernant pas la Société.

18.1.1.4. Notes relatives à l'état de la situation financière

18.1.1.4.1. Note 1 : Immobilisations incorporelles

Initialement, les immobilisations incorporelles acquises séparément sont évaluées à leur coût.

Les immobilisations incorporelles de la Société comprennent principalement les redevances lors des franchissements d'étapes techniques payées conformément aux contrats de licence qui lient Aelis Farma aux propriétaires des brevets. Conformément à IAS 38, ces montants seront amortis dès lors qu'ils généreront des avantages économiques.

Les frais d'établissement et les frais de recherche sont directement comptabilisés en charges dans l'exercice au cours duquel ils sont encourus.

Les dépenses de développement sont comptabilisées en tant qu'immobilisation incorporelle si la Société est en mesure de démontrer la vérification de l'ensemble des critères suivants :

- La faisabilité technique nécessaire à l'achèvement de l'immobilisation incorporelle en vue de sa mise en service ou de sa vente ;
- Son intention d'achever l'immobilisation incorporelle et de l'utiliser ou de la vendre ;
- Sa capacité à utiliser ou à vendre l'immobilisation incorporelle ;
- La façon dont l'immobilisation incorporelle générera des avantages économiques futurs probables ;
- La disponibilité de ressources techniques, financières et autres, appropriées pour achever le développement et utiliser ou vendre l'immobilisation incorporelle ; et
- La capacité à évaluer de manière fiable les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement.

A défaut, ces dépenses constituent des charges. Actuellement, la Société ne comptabilise aucun frais de développement en immobilisation incorporelle. En effet, en raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les critères prévus par IAS 38 ne sont pas remplis, notamment le critère concernant la faisabilité technique. Ainsi, les dépenses encourues avant le respect de ces critères sont comptabilisées en charges, sur la ligne « Frais de Recherche et Développement ».

Postérieurement à leur comptabilisation initiale, les immobilisations incorporelles seront comptabilisées selon le modèle du coût et amorties de façon linéaire sur leur durée d'utilisation prévue.

Enfin, relevons que la Société n'a procédé, depuis sa création, à aucun regroupement d'entreprise au sens de la norme IFRS 3 « Regroupements d'entreprises ».

A chacune des périodes présentées, les immobilisations incorporelles de la Société comprennent principalement les redevances lors des franchissements d'étapes techniques payées conformément aux contrats de licence qui lient Aelis Farma aux propriétaires des brevets.

TABLEAU 50 - AUTRES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES : DECOMPOSITION ET VARIATIONS DES VALEURS BRUTES EN 2018

En Keuros	01/01/18	Acquisitions	Cessions	31/12/18
Concessions, brevets et logiciels	1	-	-	1
Total immobilisations incorporelles	**1**	**-**	**-**	**1**

TABLEAU 51 - AUTRES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES : DECOMPOSITION ET VARIATIONS DES VALEURS BRUTES EN 2019

En Keuros	31/12/18	Acquisitions	Cessions	31/12/19
Concessions, brevets et logiciels	1	30	-	31
Total immobilisations incorporelles	**1**	**30**	**-**	**31**

TABLEAU 52 - AUTRES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES : DECOMPOSITION ET VARIATIONS DES VALEURS BRUTES EN 2020

En Keuros	31/12/19	Acquisitions	Cessions	31/12/20
Concessions, brevets et logiciels	31	30	-	61
Total immobilisations incorporelles	**31**	**30**	**-**	**61**

TABLEAU 53 - AUTRES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES : DECOMPOSITION ET VARIATIONS DES AMORTISSEMENTS EN 2018

En Keuros	01/01/18	Dotations	Reprises	31/12/18
Concessions, brevets et logiciels	0	0		0
Total immobilisations incorporelles	**0**	**0**		**0**

TABLEAU 54 - AUTRES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES : DECOMPOSITION ET VARIATIONS DES AMORTISSEMENTS EN 2019

En Keuros	31/12/18	Dotations	Reprises	31/12/19
Concessions, brevets et logiciels	0	0		0
Total immobilisations incorporelles	**0**	**0**		**0**

TABLEAU 55 - AUTRES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES : DECOMPOSITION ET VARIATIONS DES AMORTISSEMENTS EN 2020

En Keuros	31/12/18	Dotations	Reprises	31/12/19
Concessions, brevets et logiciels	0	0		0
Total immobilisations incorporelles	**0**	**0**		**0**

18.1.1.4.2. Note 2 : Immobilisations corporelles et droits d'utilisation liés aux contrats de location

18.1.1.4.2.1. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles acquises séparément sont évaluées initialement à leur coût, qui comprend toutes les dépenses directement liées à l'acquisition. Les dépenses ultérieures sur immobilisations sont comptabilisées en charges lorsqu'elles sont encourues, sauf celles engagées pour prolonger la durée de vie du bien.

Les constructions, matériels et outillages, mobilier et agencements sont amortis selon le mode linéaire sur leur durée d'utilité. Les durées d'utilité retenues par catégorie d'immobilisations sont les suivantes :

Autres immobilisations corporelles : 2 à 5 ans.

18.1.1.4.2.2. Contrats de location

Les contrats de location qui confèrent au preneur le contrôle de l'utilisation d'un actif identifié pour une période donnée en échange d'une contrepartie entrent dans le champ d'application de la norme IFRS 16. La Société reconnaît à l'actif du bilan sous la forme d'un droit d'utilisation en contrepartie d'une dette de loyer, tous les contrats de location à l'exception des contrats dont le terme est inférieur à douze mois et des contrats portant sur des actifs de faible valeur conformément aux exemptions offertes par la norme.

La dette de location est initialement déterminée sur la base de la valeur actuelle des paiements locatifs impayés à cette date, actualisés au taux d'intérêt implicite du contrat de location si ce taux est facilement disponible ou, à défaut, au taux d'emprunt marginal de la Société. Les paiements locatifs incluent les paiements fixes, les paiements variables fondés sur un indice ou un taux et les paiements découlant d'options raisonnablement certaines d'être exercées.

Après l'évaluation initiale, la dette de location est réduite des paiements effectués et augmentée de la charge d'intérêt. Elle est réévaluée pour refléter toute modification des paiements locatifs futurs en cas de nouvelle négociation avec le bailleur, de changement d'un indice ou d'un taux, ou en cas de réestimation d'options. Lorsque la dette de location est réévaluée, l'ajustement correspondant est reflété dans le droit d'utilisation, ou le résultat si le droit d'utilisation est déjà ramené à zéro dans le cas d'une réduction du périmètre locatif.

Le droit d'utilisation déterminé à l'origine comprend la dette de location initiale, les coûts directs initiaux et les éventuelles obligations de rénover l'actif, diminués des avantages accordés par le bailleur.

Les droits d'utilisation sont amortis sur la durée du contrat. Au compte de résultat, les charges d'amortissement sont comptabilisées dans le résultat opérationnel et les charges d'intérêts dans le résultat financier. L'impact fiscal de ce retraitement est pris en compte via la comptabilisation d'impôts différés.

La durée de location retenue correspond à la période non résiliable, aux périodes couvertes par une option de prolongation dont l'exercice est raisonnablement certain, ainsi qu'aux périodes couvertes par une option de résiliation dont le non-exercice est raisonnablement certain.

Enfin, précisons que la Société n'intervient pas dans des contrats de location en tant que bailleur.

A chacune des périodes présentées, les immobilisations corporelles comprennent principalement des droits d'utilisation sur des biens immobiliers.

TABLEAU 56 - IMMOBILISATIONS CORPORELLES : DECOMPOSITION ET VARIATION DES VALEURS BRUTES 2018

En Keuros	01/01/18	Acquisitions	Cessions	31/12/18
Autres immobilisations corporelles	10	18	-	28
Sous-total immobilisations corporelles	10	18	-	28
Droits d'utilisation biens immobiliers	103	-	-	103
Sous-total droits d'utilisation immobilisations corporelles	103	-	-	103
Total immobilisations corporelles	**112**	**18**	**-**	**131**

TABLEAU 57 - IMMOBILISATIONS CORPORELLES : DECOMPOSITION ET VARIATION DES VALEURS BRUTES 2019

En Keuros	31/12/18	Acquisitions	Cessions	31/12/19
Autres immobilisations corporelles	28	5	-	33
Sous-total immobilisations corporelles	28	5	-	33
Droits d'utilisation biens immobiliers	103	-	-	103
Sous-total droits d'utilisation immobilisations corporelles	103	-	-	103
Total immobilisations corporelles	**131**	**5**	**-**	**136**

TABLEAU 58 - IMMOBILISATIONS CORPORELLES : DECOMPOSITION ET VARIATION DES VALEURS BRUTES 2020

En Keuros	31/12/19	Acquisitions	Cessions	31/12/20
Autres immobilisations corporelles	33	5	-	38
Sous-total immobilisations corporelles	33	5	-	38
Droits d'utilisation biens immobiliers	103	-	-	103
Sous-total droits d'utilisation immobilisations corporelles	103	-	-	103
Total immobilisations corporelles	**136**	**5**	**-**	**141**

TABLEAU 59 - IMMOBILISATIONS CORPORELLES : DECOMPOSITION ET VARIATION DES AMORTISSEMENTS 2018

En Keuros	01/01/18	Dotations	Cessions	31/12/18
Autres immobilisations corporelles	(8)	(4)	-	(13)
Sous-total immobilisations corporelles	(8)	(4)	-	(13)
Droits d'utilisation biens immobiliers	-	(21)	-	(21)
Sous-total droits d'utilisation immobilisations corporelles	-	(21)	-	(21)
Total immobilisations corporelles	**(8)**	**(25)**	**-**	**(34)**

TABLEAU 60 - IMMOBILISATIONS CORPORELLES : DECOMPOSITION ET VARIATION DES AMORTISSEMENTS 2019

En Keuros	31/12/18	Dotations	Cessions	31/12/19
Autres immobilisations corporelles	(13)	(8)	-	(20)
Sous-total immobilisations corporelles	(13)	(8)	-	(20)
Droits d'utilisation biens immobiliers	(21)	(21)	-	(42)
Sous-total droits d'utilisation immobilisations corporelles	(21)	(21)	-	(42)
Total immobilisations corporelles	**(34)**	**(29)**	**-**	**(63)**

TABLEAU 61 - IMMOBILISATIONS CORPORELLES : DECOMPOSITION ET VARIATION DES AMORTISSEMENTS 2020

En Keuros	31/12/19	Dotations	Cessions	31/12/20
Autres immobilisations corporelles	(20)	(12)	4	(29)
Sous-total immobilisations corporelles	(20)	(12)	4	(29)
Droits d'utilisation biens immobiliers	(42)	(21)	-	(64)
Sous-total droits d'utilisation immobilisations corporelles	(42)	(21)	-	(64)
Total immobilisations corporelles	**(63)**	**(34)**	**4**	**(92)**

Montants comptabilisés en flux de trésorerie au titre des contrats de location

Les sorties de trésorerie imputables aux contrats de location s'élèvent à 26,5 Keuros au 31 décembre 2020, à 19,7 Keuros au 31 décembre 2019 et à 19,7 Keuros au 31 décembre 2018.

Il n'y a pas de montants présentés en résultat net correspondant à des contrats de location bénéficiant des exemptions de courte durée ou de faible valeur de l'actif sous-jacent.

18.1.1.4.3. Note 3 : Dépréciation des actifs immobilisés

La norme IAS 36 « Dépréciations d'actifs » précise qu'un actif est à déprécier lorsque sa valeur comptable est supérieure à sa valeur recouvrable. La valeur recouvrable d'un actif ou d'un groupe d'actifs est la valeur la plus élevée entre sa juste valeur diminuée des coûts de sortie et sa valeur d'utilité.

Le test de dépréciation consiste à comparer la valeur recouvrable d'un actif immobilisé à sa valeur nette comptable et à ramener l'actif à sa valeur recouvrable en constatant la perte de valeur.

Les actifs ayant une durée d'utilité indéterminée ou qui ne sont pas encore prêtes à être mises en service et qui ne sont donc pas amortis et sont soumis à un test annuel de dépréciation.

Les actifs ayant une durée d'utilité déterminée sont amortis et ne sont soumis à un test de dépréciation que s'il existe un indice interne ou externe de perte de valeur.

La Société n'a relevé aucune perte de valeur à la suite de la réalisation des tests de dépréciation des immobilisations non amorties.

La Société considère qu'il n'existe aucun indice de perte de valeur sur les autres actifs immobilisés entre le 1er janvier 2018 et le 31 décembre 2020.

18.1.1.4.4. Note 4 : Créances et charges constatées d'avance

Les créances clients sont initialement comptabilisées à leur prix de transaction (au sens d'IFRS 15). Elles sont évaluées au coût amorti diminué des pertes attendues sur la durée de vie de la créance selon le modèle simplifié prévu par IFRS 9 ; celles-ci ne comportant pas de composante financement importante compte tenu de délais de règlement courts. L'évaluation des pertes de crédit attendues est réalisée notamment en tenant compte de l'historique des pertes sur créances et de l'antériorité de celles-ci.

Aelis Farma n'a pas réalisé de chiffre d'affaires significatif sur la période 2018-2020. A chaque date de présentation bilantielle de ces états financiers, Aelis Farma ne présente pas de créance client significative.

Les autres actifs courants sont principalement composés des créances de Crédit d'Impôt Recherche, de subventions à recevoir, de créances de TVA et de charges constatées d'avance (voir aussi en Note 3, Section 18.1.1.5.3 « Autres produits des activités ordinaires »).

TABLEAU 62 - AUTRES ACTIFS COURANTS

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Créances sociales	0	11	-
Créances fiscales	108	107	75
Comptes courants débiteurs	-	-	-
Charges constatées d'avance	57	33	52
Crédit d'impôt recherche	692	791	938
Subventions à recevoir	538	403	
Autres	2	1	21
Total autres actifs courants	**1 397**	**1 346**	**1 086**

18.1.1.4.5. Note 5 : Trésorerie et équivalents de trésorerie

Le poste trésorerie et équivalents de trésorerie comprend les disponibilités et les placements à court terme (maturité de 3 mois au plus), très liquides et qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie et qui sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur.

A chaque date de présentation bilantielle, le poste est uniquement composé de disponibilités.

18.1.1.4.6. Note 6 : Capitaux propres et résultat par action

Le capital de la Société est composé d'actions ordinaires (ces dernières dites actions A, actions B, et actions C, dénommées ainsi à des fins d'identification uniquement, seront assimilées à des actions ordinaires dès que le pacte d'actionnaires prendra fin de plein droit, en cas d'admission des actions de la Société sur le marché règlementé d'Euronext Paris, immédiatement avant une telle admission).

Les actions ordinaires sont des actions conférant des droits de votes et des droits financiers au prorata de la quotité du capital qu'elles représentent.

- Au 31 décembre 2020, le capital social enregistré de la Société était composé de 399 480 actions ordinaires.
- Au 31 décembre 2019, le capital social enregistré de la Société était composé de 399 480 actions ordinaires.
- Au 31 décembre 2018, le capital social enregistré de la Société était composé de 362 652 actions ordinaires.
- Au 1er janvier 2018, le capital social enregistré de la Société était composé de 294 549 actions ordinaires.

Toutes les actions ont une valeur nominale de 0.01 euro et sont entièrement libérées.

18.1.1.4.6.1. Capital social et prime d'émission

TABLEAU 63 - EVOLUTION DU CAPITAL SOCIAL ET DES PRIMES D'EMISSION

En euros	Nombre d'actions	Capital social	Primes liées au capital
Au 1er janvier 2018	294 549	2 945	1 681 411
Actions émises au cours de l'exercice	68 103	681	3 198 798
Frais d'émission d'actions	-	-	(14 843)
Affectation du résultat	-	-	(238 834)
Pré-affectation du résultat 2018	-	-	(2 400 000)
Autres	-	-	4 275
Au 31 décembre 2018	362 652	3 627	2 230 808
Actions émises au cours de l'exercice	36 828	368	1 817 889
Frais d'émission d'actions	-	-	(59 502)
Affectation du résultat	-	-	(140 554)
Pré-affectation du résultat 2019	-	-	(2 800 000)
Autres	-	-	2 700
Au 31 décembre 2019	399 480	3 995	1 051 440
Actions émises au cours de l'exercice	-	-	-
Affectation du résultat	-	-	(118 550)
Autres	-	-	2 069
Au 31 décembre 2020	399 480	3 995	934 959

Ce nombre s'entend hors bons de souscription d'actions (« BSA ») et bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (« BSPCE ») octroyés à certains salariés, consultants stratégiques et à certains membres du Conseil d'Administration de la Société et non encore exercés – voir Section 18.2.1.4.5 « Paiements fondés sur des actions » pour le détail de ces opérations.

18.1.1.4.6.2. Evolutions du capital social

Exercice 2020

Aucun mouvement n'est intervenu sur le capital social au cours de l'exercice 2020.

Exercice 2019

L'exercice 2019 a été marqué par :

- La levée de fonds décidée en juillet 2019 d'un montant total de 1.299.826 euros, par émission de 22.138 actions pour un montant de 1.300.046 euros, souscrites par la Région Nouvelle-Aquitaine, Aquitaine Création Investissement, Nouvelle-Aquitaine Co-Invest (NACO), et Aelis Innovation. Dans le cadre de cette opération, un avenant au protocole d'investissement de la Société a été signé, entrainant l'annulation des BSA tranche 3 détenus par Bpifrance Participations.
- La libération en décembre 2019 de la 3e tranche de la levée de fonds autorisée par l'Assemblée Générale du 20 décembre 2017, pour un montant de 502.203 euros (par le biais de l'exercice, constaté par le président le 18 décembre 2019, de BSA attachés aux actions émises en décembre 2017). Le protocole d'investissement initial signé en décembre 2017 prévoyait que le montant de cette augmentation de capital soit de 998.419 euros : cependant, en conséquence de l'annulation de ses BSA tranche 3 mentionnée précédemment, Bpifrance Participations n'a pas participé à cette opération.

Exercice 2018

L'exercice 2018 a été marqué par la libération de la 2ème tranche de la levée de fonds autorisée par l'Assemblée Générale des associés de la Société du 20 décembre 2017, soit un montant de 3.199.478,94 euros (par le biais de l'exercice de BSA attachés aux actions émises en décembre 2017).

18.1.1.4.6.3. Affectation du résultat et dividendes

Affectation de la perte au titre de l'exercice 2019

En date du 30 décembre 2019, sur délégation de l'Assemblée Générale du 19 décembre 2019, le Président a décidé d'affecter une somme de 2.800.000 euros (prélevée sur le compte « prime d'émission ») sur un compte de réserves indisponibles intitulé « Réserves indisponibles –imputation de la perte intercalaire », pour résorption d'un montant de 2.800.000 euros, représentant l'estimé de la perte comptable au titre de l'exercice 2019.

L'Assemblée Générale du 21 juillet 2020 a décidé d'affecter la perte de l'exercice 2019 d'un montant de - 2.918.550 euros en réserves indisponibles pour - 2.800.000 euros, soldant ainsi le compte, et en déduction de la prime d'émission pour - 118.550 euros.

Affectation de la perte au titre de l'exercice 2018

L'Assemblée Générale du 18 décembre 2018 a décidé d'affecter une somme de 2.400.000 euros (prélevée sur le compte « prime d'émission ») sur un compte de réserves indisponibles qui sera intitulé « Réserves indisponibles –imputation de la perte intercalaire », pour résorption d'un montant de 2.400.000 euros, représentant l'estimé de la perte comptable au titre de l'exercice 2018

L'Assemblée Générale du 20 juin 2019 a décidé d'affecter la perte de l'exercice 2018 d'un montant de - 2.540.554 euros en réserves indisponibles pour - 2.400.000 euros, soldant ainsi le compte, et en déduction de la prime d'émission pour - 140.554 euros.

Affectation de la perte au titre de l'exercice 2017

L'Assemblée Générale du 26 juin 2018 a décidé d'affecter la perte de l'exercice 2017 d'un montant de - 1.002.795 euros en réserves indisponibles pour - 763.961 euros, soldant ainsi le compte, et en déduction de la prime d'émission pour - 238.834 euros.

18.1.1.4.6.4. Caractéristiques des Bons de Souscription d'Actions (BSA) reconnus en capitaux propres

Dans le cadre de l'augmentation de capital réalisée par la société en décembre 2017, 81 949 ABSA B Tranche 1 ont été émis. Chacune de ses ABSA B Tranche 1 étaient porteuses d'un BSA Tranche 2 et d'un BSA Tranche 3 soit respectivement 81 949 BSA Tranche 2 et 81 949 BSA Tranche 3.

La parité étant fixe pour tous les BSA, ils ont été comptabilisés en tant qu'instruments de capitaux propres à leur date d'émission.

TABLEAU 64 – BSA RECONNUS EN CAPITAUX PROPRES

Instrument	Nb bons	Prix action (€)	Prix souscription (€)	Date souscription	Date maturité	Juste valeur des bons (pré décote et probabilité de succès)	Probabilité succès	Décote illiquidité	Juste valeur (K€)
BSA Tranche 2	81 949	46,98	46,98	20/12/17	31/08/19	317	66 %	20	167
BSA Tranche 3	81 949	46,98	46,98	20/12/17	31/08/20	165	50 %	20	66

Lors de l'augmentation de capital complémentaire autorisée par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 19 juillet 2019, des ABSA ont été émises. A chaque ABSA est attaché un bon de souscription pour un BSA R 2017 (ratchet).

18.1.1.4.6.5. Résultat par action

En application de la norme IAS 33 « Résultat par action », le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions d'Aelis Farma par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.

Les instruments donnant droit au capital de façon différé (BSA et BSPCE) sont considérés comme anti dilutifs car ils induisent une augmentation du résultat par action. Ainsi le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

TABLEAU 65 - RESULTAT PAR ACTION

	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Résultat net (euros)	(2 086 282)	(3 171 471)	(2 703 083)
Nombre moyen pondéré d'actions émises	399 480	370 861	303 132
Résultat de base par action (euros/action)	(5,22)	(8,55)	(8,92)
Résultat dilué par action (euros/action)	(5,22)	(8,55)	(8,92)

18.1.1.4.7. Note 7 : Paiements fondés sur des actions

Aelis Farma a attribué à certains de ses salariés et cadres dirigeants des Bons de Souscription de Parts de Créateurs d'Entreprise (BSPCE) et des Bons de Souscription d'Actions (BSA). Ces transactions sont réglées en instruments de capitaux propres.

Conformément à la norme IFRS 2 « Paiement fondé sur des actions », ces plans sont comptabilisés en charges sur la période d'acquisition des droits par référence à leur juste valeur déterminée à la date d'attribution. Cette charge est inscrite en charges de personnel par contrepartie des capitaux propres. La juste valeur des BSA et BSPCE octroyés est déterminée par application du modèle Black and Scholes.

18.1.1.4.7.1. Détail des plans

TABLEAU 66 - PLANS DE BONS SOUSCRIPTION D'ACTIONS

Nom	BSA 2017	BSA 2018	BSA 2019	BSA 2020
Instruments	Action ordinaire	Action ordinaire	Action ordinaire	Action ordinaire
Nombre d'instruments	800 (1 pour 1)	150 (1 pour 1)	600 (1 pour 1)	2 400 (1 pour 1)
Bénéficiaires	Consultant stratégique	Administrateur indépendant	Administrateur indépendant	Consultants stratégiques
Date d'attribution	27/06/18	18/12/18	28/02/19	23/10/20
Période de vesting	Par tranche mensuelle jusqu'au 20/12/21	Acquis immédiatement	Par tranche mensuelle jusqu'au 27/02/23	Par tranche mensuelle selon le calendrier indiqué pour chaque bénéficiaire
Condition de présence	Oui	Oui	Oui	Oui
Date limite d'exercice	20/12/27	20/12/27	20/12/27	23/12/30
Prix d'exercice (1)	46,98 €	46,98 €	46,98 €	58,73 €
Prix d'émission	4,50 €	4,50 €	4,50 €	8,90 €

TABLEAU 67 - PLANS DE BSPCE (BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEURS D'ENTREPRISE)

Nom	BSPCE	BSPCE 2017	BSPCE 2019	BSPCE 2020	BSPCE 2020	BSPCE 2020
Instruments	Action ordinaire	Action ordinaire	Action ordinaire	Action ordinaire	Action ordinaire	Action ordinaire
Nombre d'instruments	40 (1 pour 1)	15 000 (1 pour 1)	9 400 (1 pour 1)	1 000 (1 pour 1)	5 200 (1 pour 1)	4 400 (1 pour 1)
Bénéficiaires	Salariés	Salariés ou mandataires sociaux	Salarié	Salarié	Président du CA et salariés	Salariés ou mandataires sociaux
Date d'attribution	16/06/17	28/06/18	28/02/19	21/02/20	21/02/20	23/10/20
Période de vesting	30 mois	Par tranche mensuelle jusqu'au 20/12/2021	Acquis immédiatement	Par tranche mensuelle jusqu'au 20/12/2021	Par tranche mensuelle jusqu'au 21/02/2024	Par tranche mensuelle selon calendrier de chaque bénéficiaire
Condition de présence	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Date limite d'exercice	13/06/23	20/12/27	20/12/27	20/12/27	20/12/27	23/12/30
Prix d'exercice	25,34 €	46,98 €	46,98 €	58,73 €	58,73 €	58,73 €
Prix d'émission	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

TABLEAU 68 - CARACTERISTIQUES DES PLANS BENEFICIANT DE L'EXEMPTION IFRS1

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans bénéficiant de l'exemption IFRS 1			
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice	Période maximum d'acquisition en année
BSA	19/12/13	355	31/12/23	400,00 €	immédiatement
TOTAL		**355**			

TABLEAU 69 - CARACTERISTIQUES DES PLANS ET HYPOTHESES DE VALORISATION DES PLANS

Type	Date d'attri-bution	Caractéristiques des plans							
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice	Période maximum d' acquisition en années	Valeur de l'action sous-jacente	Volatilité	Taux sans risque	Valo-risation initiale du plan en Keuros (1)
BSA 2017	27/06/18	800	20/12/27	46,98 €	4 ans	46,98 €	73,16 %	0,74 %	2
BSA 2018	18/12/18	150	20/12/27	46,98 €	immédiat	46,98 €	73,16 %	0,74 %	-
BSA 2019	19/03/19	600	20/12/27	46,98 €	4 ans	56,66 €	61,80 %	0,71 %	10
BSA 2020	23/10/20	2 400	23/10/30	58,73 €	4 ans	58,73 €	62,07 %	-0,10 %	35
BSPCE *	13/06/17	40	13/06/23	25,34 €	2,5 ans	40,04 €	61,07 %	0,62 %	68
BSPCE 2017	27/06/18	15 000	20/12/17	46,98 €	4 ans	46,98 €	73,16 %	0,74 %	92
BSPCE 2019	04/03/19	9 400	20/12/27	46,98 €	4 ans	56,66 €	61,80 %	0,71 %	159
BSPCE 02.2020	21/02/20	6 200	20/12/27	58,73 €	4 ans	58,73 €	62,07 %	0,02 %	125
BSPCE 10.2020	21/10/20	4 400	20/12/27	58,73 €	4 ans	58,73 €	62,07 %	-0,10 %	72
TOTAL		**38 990**							**564**

(*) montants exprimés après changement de Parité du capital
(1) Modèle Black & Scholes

TABLEAU 70 - EVOLUTION DU NOMBRE DE BONS EN CIRCULATION 2018

Type	Date d'attribu-tion	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		01/01/18	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/18	
BSA	19/12/13	355	-	-	-	355	35 500
BSA 2017	27/06/18	-	800	-	-	800	800
BSA 2018	18/12/18	-	150	-	-	150	150
BSPCE	13/06/17	40	-	-	-	40	4 000
BSPCE 2017	27/06/18	-	15 000	-	-	15 000	15 000
TOTAL		**395**	**15 950**	**-**	**-**	**16 345**	**55 450**

TABLEAU 71 - EVOLUTION DU NOMBRE DE BONS EN CIRCULATION 2019

Type	Date d'attri-bution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/18	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/19	
BSA	19/12/13	355	-	(40)	-	315	31 500
BSA 2017	27/06/18	800	-	-	-	800	800
BSA 2018	18/12/18	150	-	-	-	150	150
BSA 2019	19/03/19	-	600	-	-	600	600
BSPCE	13/06/17	40	-	-	(20)	20	2 000
BSPCE 2017	27/06/18	15 000	-	-	-	15 000	15 000
BSPCE 2019	04/03/19	-	9 400	-	-	9 400	9 400
TOTAL		**16 345**	**10 000**	**(40)**	**(20)**	**26 285**	**59 450**

TABLEAU 72 - EVOLUTION DU NOMBRE DE BONS EN CIRCULATION 2020

Type	Date d'attri-bution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être sous-crites
		31/12/19	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/20	
BSA	19/12/13	315	-	-	-	315	31 500
BSA 2017	27/06/18	800	-	-	-	800	800
BSA 2018	18/12/18	150	-	-	-	150	150
BSA 2019	19/03/19	600	-	-	-	600	600
BSA 2020	23/10/20	-	2 400	-	-	2 400	2 400
BSPCE	13/06/17	20	-	-	-	20	2 000
BSPCE 2017	27/06/18	15 000	-	-	-	15 000	15 000
BSPCE 2019	04/03/19	9 400	-	-	(5 483)	3 917	3 917
BSPCE02.2020	21/02/20	-	6 200	-	-	6 200	6 200
BSPCE10.2020	21/10/20	-	4 400	-	-	4 400	4 400
TOTAL		26 285	13 000	-	(5 483)	33 802	66 967

TABLEAU 73 - EVOLUTION DU NOMBRE DE BONS ET PRIX MOYEN PONDERE D'EXERCICE

	31/12/20		31/12/19		31/12/18	
	Nombre d'options	Prix moyen pondéré d'exer-cice	Nombre d'options	Prix moyen pondéré d'exer-cice	Nombre d'options	Prix moyen pondéré d'exer-cice
En circulation à l'ouverture	26 285	51,19 €	16 345	54,59 €	395	362,06 €
Déchues pendant la période	-5 483	46,98 €	-20	25,34 €	0	- €
Exercées pendant la période	0	- €	-40	400,00 €	0	- €
Attribuées pendant la période	13 000	58,73 €	10 000	46,98 €	15 950	46,98 €
En circulation à la clôture	33 802	54,78 €	26 285	51,19 €	16 345	54,59 €
Exerçable à la clôture	19 786	54,51 €	8 386	60,19 €	4 455	75,11 €

La charge de paiements fondés sur des actions comptabilisée en charges de personnel est indiquée en Note 6 en Section 18.1.1.5.6 et représente les montants suivants :

TABLEAU 74 - CHARGE DE PAIEMENTS FONDES SUR DES ACTIONS

(En milliers d'euros)	2020	2019	2018
BSA 2017	1	1	1
BSA 2018	-	-	-
BSA 2019	4	3	-
BSA 2020	1	-	-
BSPCE	-	27	27
BSPCE 2017	18	31	37
BSPCE 2019	54	106	-
BSPCE 02.2020	61	-	-
BSPCE 10.2020	34	-	-
Paiements fondés sur des actions	**172**	**168**	**65**

18.1.1.4.8. Note 8 : Provisions et passifs éventuels

18.1.1.4.8.1. Provisions

Une provision est comptabilisée lorsqu'il existe une obligation juridique ou implicite, résultant d'événements passés, qu'il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de tiers et lorsqu'une estimation fiable du montant peut être faite.

Les provisions sont ventilées entre passifs courants et passifs non courants en fonction de l'échéance attendue et évaluées en tenant compte des hypothèses les plus probables à la date de clôture.

A ce jour, la Société ne comptabilise aucune provision pour risques et charges en dehors de celle liée à ses obligations relatives aux engagements de retraite.

18.1.1.4.8.2. Passifs éventuels

Un passif éventuel correspond :

- A une obligation potentielle résultant d'évènements passés et dont l'existence ne sera confirmée que par la survenance (ou non) d'un ou plusieurs évènements futurs incertains qui ne sont pas totalement sous le contrôle de la Société.
- A une obligation actuelle lorsqu'il n'est pas probable qu'une sortie de ressources représentatives d'avantages économiques soit nécessaire pour éteindre l'obligation ou, dans de rares cas, lorsque le montant de l'obligation ne peut être évalué avec une fiabilité suffisante.

A ce jour, la Société n'a identifié aucun passif éventuel.

18.1.1.4.8.3. Engagements de retraites

Les salariés français de la Société bénéficient de prestations de retraite prévues par la loi en France. Les avantages postérieurs à l'emploi et avantages à long terme font l'objet de deux régimes différents :

- Versement de pensions de retraite par les organismes de sécurité sociale correspondant à des régimes à cotisations définies. Ils se caractérisent par des cotisations définies versées à des organismes extérieurs. En vertu de ces régimes, la Société n'aura aucune obligation juridique ou implicite, de payer des cotisations supplémentaires si l'organisme n'a pas suffisamment d'actifs pour servir toutes les prestations correspondant aux services rendus par le personnel pendant la période considérée et les périodes antérieures. Ces cotisations sont comptabilisées en charges de l'exercice au cours duquel les services sont rendus.
- Obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société aux salariés lors de leur départ en retraite correspondant à des régimes à prestations définies. Il s'agit de régimes pour lesquels la Société à l'obligation de payer les prestations convenues aux membres de son personnel en activité et aux anciens membres de son personnel. La Société ne disposant pas d'actifs de couverture, l'intégralité de l'engagement est inscrite au passif pour sa valeur actualisée.

Les engagements de retraites et assimilés sont évalués à la clôture de chaque exercice pour la valeur actualisée des obligations futures de la Société selon la méthode des unités de crédits projetées. Les montants des paiements futurs sont évalués sur la base d'hypothèses d'évolution des salaires, d'âge de départ, de mortalité et de présence. Ils sont ensuite ramenés à leur valeur actuelle sur la base des taux d'intérêt des obligations à long terme des émetteurs privés de première catégorie et d'une durée correspondant à la durée moyenne estimée du régime évalué. Les hypothèses retenues pour les exercices présentés sont détaillées ci-dessous.

Les écarts actuariels résultant de révisions des hypothèses de calcul et des ajustements liés à l'expérience sont enregistrés en autres éléments du résultat global.

La charge nette de l'exercice, correspondant au coût des services rendus éventuellement majorée du coût des services passés est constatée en charges opérationnelles.

La charge d'intérêts sur le passif (l'actif) net au titre des régimes à prestations définies est constatée en résultat financier et correspond à l'effet de la désactualisation des engagements.

TABLEAU 75 - PROVISIONS POUR RETRAITE ET ENGAGEMENTS ASSIMILES : HYPOTHESES ACTUARIELLES

Hypothèses d'évaluation	01/01/18	31/12/18	31/12/19	31/12/20
Convention collective	Industrie pharmaceu-tique	Industrie pharmaceu-tique	Industrie pharmaceu-tique	Industrie pharmaceu-tique
Taux d'actualisation (taux IBOXX Corporates AA)	1,37 %	1,57 %	0,77 %	0,34 %
Taux de revalorisation des salaires	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %
Charges sociales patronales	37 %	37 %	37 %	37 %
Turn-over	Faible	Faible	Faible	Faible
Table de mortalité	Insee 2019	Insee 2019	Insee 2019	Insee 2019
Age de départ à la retraite	65-67	65-67	65-67	65-67

TABLEAU 76 - VARIATION DES ENGAGEMENTS DE RETRAITE

Evolution de l'engagement (euros)	31/12/18	31/12/19	31/12/20
Engagement de début de période	35 381	60 888	82 823
Coût des services rendus	9 953	16 198	24 623
Intérêt sur la dette	485	604	638
Entrées	-	-	-
Transferts	-	-	-
Sorties	-	-	-
Pertes (Gains) actuariels	15 070	5 133	2 154
Prestations versées	-	-	-
Engagement de fin de période	60 888	82 823	110 238

Sensibilité des engagements de retraite aux hypothèses actuarielles

L'hypothèse de taux d'actualisation est la principale hypothèse actuarielle impactant de manière sensible le montant de l'engagement. Le tableau indique ci-dessous l'impact d'une augmentation de 0,5 point du taux d'actualisation. Compte tenu du contexte actuel, un scénario de baisse de taux n'est pas considéré comme plausible.

TABLEAU 77 - SENSIBILITE DES ENGAGEMENTS DE RETRAITES AUX HYPOTHESE ACTUARIELLES

	Taux		IDR		Var.
	Réel (R)	(R) +0,5pt	Réel (R)	(R) +0,5pt	
31/12/18	1,57 %	2,07 %	60 888	54 474	(6 414)
31/12/19	0,77 %	1,27 %	82 823	74 939	(7 884)
31/12/20	0,34 %	0,84 %	110 238	99 661	(10 577)

Informations sur le profil des échéances de l'obligation au titre des prestations définies

Eu égard à ses caractéristiques propres (faible ancienneté, effectif limité, âge des bénéficiaires relativement éloigné de la retraite), la Société n'est pas en mesure d'élaborer une estimation fiable sur l'échéancier de versement des indemnités de fin de carrière.

18.1.1.4.9. Note 9 : Financements et instruments financiers

La Société comptabilise un actif ou un passif financier lorsqu'il devient une partie aux dispositions contractuelles de l'instrument conformément à la norme IFRS 9 « Instruments financiers ».

Un actif financier (sauf s'il s'agit d'une créance client sans composante financement significative) ou un passif financier est initialement évalué à la juste valeur augmentée, pour un élément qui n'est pas à la juste valeur par le biais du compte de résultat, des coûts de transaction qui sont directement attribuables à son acquisition ou son émission. Une créance client sans composante financement significative est initialement évaluée à son prix de transaction au sens d'IFRS 15.

18.1.1.4.9.1. Actifs financiers

Lors de la comptabilisation initiale, un actif financier est classé dans l'une des trois catégories suivantes :

- Au coût amorti ;
- A la juste valeur par le biais des autres éléments du résultat global, en distinguant les instruments de dette des instruments de capitaux propres ; ou
- A la juste valeur par le biais du résultat net.

Cette classification dépend à la fois :

- Des flux de trésorerie contractuels de l'instrument ;
- Du modèle économique de détention appliqué par la Société.

Un actif financier est évalué au coût amorti s'il remplit les deux conditions suivantes et n'est pas désigné comme étant à la juste valeur par le biais du résultat net :

- Il est détenu dans le cadre d'un modèle économique dont l'objectif est de détenir des actifs afin d'en percevoir les flux de trésorerie contractuels ;
- Ses conditions contractuelles donnent lieu, à des dates spécifiées, à des flux de trésorerie qui correspondent uniquement à des remboursements de principal et à des versements d'intérêts sur le capital restant dû.

A ce jour, la Société ne dispose pas d'actif financier non courant.

Les créances sont incluses dans les actifs courants car elles ont une échéance inférieure à 12 mois à la date de clôture. L'ensemble de ces actifs financiers sont évalués au coût amorti.

A ce jour, la Société ne détient pas d'actifs financiers à la juste valeur par le biais des autres éléments du résultat global ou du résultat net (hormis la trésorerie).

Le détail des actifs financiers courants est présenté en Note 4 « Créances et charges constatées d'avance » en Section 18.1.1.5.3.

18.1.1.4.9.2. Passifs financiers

Les passifs financiers sont constitués d'emprunts obligataires, d'emprunts bancaires, de dérivés passifs, d'avances conditionnées ainsi que de certains passifs courants. Conformément à IFRS 9,

les passifs financiers sont classés comme étant évalués au coût amorti ou à la juste valeur par le biais du résultat net.

L'OCA 2017 émis par la Société inclut, pour une part, un instrument de dette et, pour une autre part, un instrument de capitaux propres. La composante dette financière des obligations convertibles est évaluée à sa juste valeur. La juste valeur de l'option de conversion de l'OCA a été calculée en déterminant l'écart entre la valeur d'émission et la juste valeur de la composante dette et comptabilisée en capitaux propres.

L'OCABSA 2019 émis par la Société inclut, pour une part, un instrument de dette et, pour une autre part, un instrument dérivé. La composante dette financière des obligations convertibles est évaluée à sa juste valeur. L'option de conversion est considérée comme un dérivé incorporé au contrat et comptabilisé à la juste valeur par résultat. La juste valeur de l'option de conversion de l'OCABSA a été calculée au moyen d'un modèle optionnel.

Actuellement, tous les autres passifs financiers sont initialement comptabilisés à leur juste valeur nette des coûts de transaction encourus puis évalués ultérieurement au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif. Ils sont classés en passifs courants ou non courants en fonction de leur échéance. Le montant des intérêts comptabilisés en charges financières est déterminé par application du taux d'intérêt effectif de l'emprunt à sa valeur comptable.

Les passifs financiers courants comprennent principalement la part à moins d'un an des emprunts obligataires et bancaires, des avances remboursables ainsi que les dettes commerciales, les dettes fiscales et sociales et la part à moins d'un an des emprunts.

La Société décomptabilise un passif financier lorsque ses obligations contractuelles sont éteintes ou annulées, ou expirent. La Société décomptabilise également un passif financier lorsque ses modalités sont modifiées et que les flux de trésorerie du passif modifié sont sensiblement différents, auquel cas un nouveau passif financier basé sur les modalités modifiées est comptabilisé à sa juste valeur.

Avances remboursables

La Société bénéficie d'un certain nombre d'avances conditionnées ou de prêts à taux zéro.

Une avance remboursable est traitée comme une subvention publique s'il existe une assurance raisonnable que la Société remplira les conditions relatives à la dispense de remboursement du prêt. Dans le cas contraire, elle est classée en dettes financières et évaluée au coût amorti conformément à IFRS 9.

L'avantage tiré d'une avance remboursable obtenue à un taux d'intérêt inférieur à celui du marché est traité comme une subvention publique, correspondant à la différence entre les montants perçus et la juste valeur de l'emprunt en fonction du taux d'intérêt du marché alors en vigueur. Le montant résultant de l'avantage reconnu comme une subvention publique est présenté sur la ligne « Autres produits des activités ordinaires » du résultat net. La charge financière calculée au taux de marché selon la méthode du taux d'intérêt effectif est présentée dans le résultat financier.

Endettement financier brut

L'endettement financier brut comprend les emprunts et dettes auprès d'établissements de crédits, la dette locative ainsi que les intérêts courus non échus, la trésorerie passive et les instruments dérivés.

Composition de l'endettement financier brut

L'endettement financier brut d'Aelis Farma se décompose comme suit :

- Prêts bancaires :
  - Prêt bancaire BPI : la Société a contracté en décembre 2018 un prêt bancaire rémunéré avec Bpifrance pour un montant de 1.000.000 euros et une durée de 8 ans. Un montant de 50.000 euros a été retenu à titre de gage espèces et a été intégré au calcul du TIE. L'emprunt sera remboursé selon un échéancier de 20 trimestrialités comprenant l'amortissement du capital et le paiement des intérêts. La première échéance était fixée au 31 mars 2022 et la dernière au 31 décembre 2026. En outre, pendant la période de différé d'amortissement du capital, les intérêts seront payés trimestriellement à terme échu. En 2020, en raison de la crise Covid-19, les échéances de mars et juin 2022 ont été reportées. L'échéancier a été modifié en conséquence, il comporte deux échéances trimestrielles supplémentaires dont la dernière échéance est prévue au 30 juin 2027.
  - Prêts Garantis par l'Etat : la Société a contracté en juin 2020 deux Prêts Garantis par l'Etat (PGE) dont un avec Bpifrance et un autre avec le Crédit Agricole. L'objet de ce financement est le renforcement de la trésorerie à la suite de la crise de la Covid-19. Chaque prêt est d'un montant de 550.000 euros et a une durée de 1 an. Ces deux financements bénéficient d'une Garantie de l'Etat au titre du fonds de garantie "FDG Etat Coronavirus" à hauteur de 90 %. L'échéancier de remboursement sera déterminé en date d'échéance de ce prêt, par accord entre les parties. La Société envisage de demander la possibilité de report sur 5 ans des remboursements. A ce titre, l'intégralité de l'emprunt est présentée en tant que dette non courante. Le report des remboursements a été obtenu en 2021.
- Emprunts obligataires convertibles :
  - Emprunt obligataire convertible 2017 : un emprunt obligataire a été mis en place au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017 d'un montant global de 700 002 euros avec la Région Nouvelle-Aquitaine. Chaque OC donnera droit, selon les conditions de conversion visées au Contrat d'Emission d'OC, à une action ordinaire de la Société. Les OC ne produiront pas intérêts. L'amortissement intégral des OC à leur date d'échéance, au plus tard le 29 juin 2022, ne sera assorti d'aucune prime de non-conversion. Le contrat comporte différentes clauses impliquant la possibilité d'une conversion ou d'un remboursement anticipé en fonction d'évènements scientifiques ou financiers.

TABLEAU 78 - OCA 2017

Nom	OCA 2017
Nombre d'obligations	149
Prix d'émission	4 698 €
Valeur d'émission	700 002 €
Parité	1 action pour 1 obligation convertible
Taux d'intérêt	0 %
Date de souscription	12 juillet 2017
Date de remboursement	29 juin 2022
Maturité	5 ans
Prime de non conversion	0 %
Juste valeur de la composante dette	547 092 €
Juste valeur de la composante capitaux propres	152 910 €

- Emprunt obligataire convertible 2019 : un emprunt obligataire a été mis en place au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019 d'un montant global de 1.500.022,93 euros avec la Région Nouvelle-Aquitaine et Inserm Transfert Initiative. Chaque OC donnera droit, selon les conditions de conversion visées au Contrat d'Emission d'OC, à une action ordinaire de la Société, assortie d'un BSA Ratchet. Les OC produiront des intérêts au taux annuel de 1 % à compter du jour de leur souscription, soit le 25 septembre 2019. L'amortissement intégral des OC à leur date d'échéance, au plus tard le 19 juin 2024, ne sera assorti d'aucune prime de non-conversion. Le contrat comporte différentes clauses impliquant la possibilité d'une conversion ou d'un remboursement anticipé en fonction d'évènements scientifiques ou financiers.

TABLEAU 79 - OCABSA 2019

Nom	OCABSA 2019
Nombre d'obligations	25 543
Prix d'émission	58,73 €
Valeur d'émission	1 500 140 €
Parité	1 ABSA pour 1 obligation convertible
Taux d'intérêt	1 %
Date de souscription	26 août 2019
Date de remboursement	19 juillet 2024
Maturité	5 ans
Prime de non conversion	0 %
Juste valeur de la composante dette	1 254 099 €
Juste valeur de l'instrument dérivé à l'émission	261 114 €
Juste valeur du BSA	0 €

- Avances remboursables : la Société bénéficie de financements publics de la part de la Région Nouvelle-Aquitaine et de Bpifrance.

  - Une avance remboursable de 900.000 euros à taux nul a été attribuée par la Région Nouvelle-Aquitaine dans le cadre de la création d'entreprise innovante au cours de l'exercice 2014. Cette avance remboursable est classée en dettes financières et était à échéance mars 2019. Un avenant signé en 2019 est venu modifier l'échéancier de remboursement qui s'échelonne à présent de 2019 à 2024. En 2020, en raison de la crise Covid-19, l'échéance de juin 2020 a été reportée d'un an. L'échéancier a été modifié en conséquence, il comporte une échéance annuelle supplémentaire prévue au 30 juin 2025.

  L'avantage constitué par la différence entre le montant de l'avance encaissée et celui de l'avance actualisée à un taux de marché (4,06 %) est considéré comme une subvention perçue de l'attributaire.

  - Une avance remboursable de 800.000 euros à taux nul a été attribuée par Bpifrance dans le cadre du soutien au programme de Recherche et Développement de la Société au cours de l'exercice 2014. Cette avance remboursable est classée en dettes financières. Cette dette est remboursable selon un échéancier de 20 trimestrialités, dont la première échéance était fixée au 31 mars 2020 et la dernière au 31 décembre 2024. En 2020, en raison de la crise Covid-19, les échéances de mars et juin 2020 ont été reportées. L'échéancier a été modifié en conséquence, il comporte deux échéances trimestrielles supplémentaires dont la dernière échéance est prévue au 30 juin 2025.

  L'avantage constitué par la différence entre le montant de l'avance encaissée et celui de l'avance actualisée à un taux de marché (4,06 %) est considérée comme une subvention perçue de l'attributaire.

- Une avance remboursable de 600.000 euros à taux nul a été attribuée en 2019 par Bpi-france dans le cadre du soutien au programme de Recherche et Développement de la Société (« Deeptech »). Cette avance remboursable est classée en dettes financières. Cette dette est remboursable selon un échéancier de 5 annuités, dont la première échéance est fixée au 30 juin 2024 et la dernière au 30 juin 2028. En date du 27 juin 2019, 420.000 euros ont été versés et enregistrés en dettes financières diverses pour 150.000 euros et en avances conditionnées pour 270.000 euros. Le solde du montant encaissé, soit 180.000 euros, sera versé lors de la présentation d'un récapitulatif des dépenses acquittées.

  L'avantage constitué par la différence entre le montant de l'avance encaissée et celui de l'avance actualisée à un taux de marché (4,06 %) est considérée comme une subvention perçue de l'attributaire.

- Une aide à l'innovation de 500.000 euros sous forme d'avance remboursable à taux nul a été attribuée en 2019 par le Conseil Régional Nouvelle-Aquitaine dans le cadre du soutien au programme de Recherche et Développement de la Société. En date du 2 janvier 2020, 250.000 euros ont été versés et enregistrés en dettes financières diverses.

  L'avantage constitué par la différence entre le montant de l'avance encaissée et celui de l'avance actualisée à un taux de marché (4,06 %) est considérée comme une subvention perçue de l'attributaire.

- Dette locative.

Variation de l'endettement financier brut

Sur la période 2018-2020, l'ensemble des emprunts de la Société sont libellés en euros et sont à taux d'intérêt fixe.

TABLEAU 80 - ENDETTEMENT FINANCIER BRUT

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18	01/01/18
Emprunts obligataires non courants	1 991	1 899	655	794
Dettes bancaires	2 050	950	950	-
Dettes locatives	21	46	70	87
Avances remboursables	1 705	1 482	488	1 334
Dérivés passifs	222	266	-	-
Intérêts courus	19	4	-	-
Sous-total autres passifs financiers non courants	**6 008**	**4 647**	**2 163**	**2 215**
Emprunts obligataires courants	-	-	-	-
Dettes bancaires	-	-	-	-
Avances remboursables	240	240	900	-
Dettes locatives	25	24	17	16
Concours bancaires	63	-	-	-
Intérêts courus	0	2	-	-
Sous-total autres passifs financiers courants	328	266	917	16
Endettement financier brut	**6 336**	**4 912**	**3 080**	**2 231**

TABLEAU 81 - ECHEANCIER DES EMPRUNTS AUPRES DES ETABLISSEMENTS DE CREDIT ET DES DETTES LOCATIVES

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18	01/01/18
A moins d'un an	328	266	917	16
Entre 1 et 5 ans	5 848	4 267	1 563	2 015
A plus de 5 ans	160	380	600	200
Total	**6 336**	**4 912**	**3 080**	**2 231**

TABLEAU 82 - DETTES LOCATIVES

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18	01/01/18
A moins d'un an	25	24	17	16
Entre 1 et 5 ans	21	46	70	87
A plus de 5 ans	-			
Total	**46**	**70**	**87**	**103**

TABLEAU 83 - DETTES FINANCIERES

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18	01/01/18
A moins d'un an	303	242	900	-
Entre 1 et 5 ans	5 827	4 221	1 493	1 928
A plus de 5 ans	160	380	600	200
Total	**6 290**	**4 843**	**2 993**	**2 128**

TABLEAU 84 - RECONCILIATION DES VARIATIONS DE L'ENDETTEMENT FINANCIER BRUT AVEC LES FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Solde à l'ouverture	**4 912**	**3 080**	**2 231**
Souscription d'emprunts net de frais	1 413	1 920	950
Remboursements d'emprunts	(70)	(50)	-
Remboursement des dettes de loyer	(24)	(17)	(15)
Intérêts financiers payés	(44)	(44)	(5)
Exercice de bons de souscription	-	(66)	(167)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement par les dettes financières	**1 275**	**1 746**	**763**
Coût de l'endettement financier	137	100	59
Augmentation des dettes locatives	-	-	-
Variation du dérivé	48	76	28
Autres	(36)	(90)	(1)
Solde à la clôture	**6 336**	**4 912**	**3 080**

18.1.1.4.9.3. Endettement financier net

L'endettement financier net de la Société correspond à l'endettement brut diminué de la trésorerie et équivalents de trésorerie.

TABLEAU 85 - ENDETTEMENT FINANCIER NET

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18	01/01/18
Endettement financier brut	6 324	4 947	3 191	2 136
Disponibilités	(4 538)	(5 771)	(5 120)	(4 565)
Endettement financier net	**1 786**	**(824)**	**(1 929)**	**(2 428)**

Juste valeur des actifs et passifs financiers

La juste valeur se définit comme le prix qui serait reçu pour la vente d'un actif ou qui serait payé pour le transfert d'un passif lors d'une transaction normale entre des intervenants du marché à la date d'évaluation.

La juste valeur est basée sur des données de marché et sur des modèles d'évaluation couramment utilisés et peut être confirmée dans le cas d'instruments complexes par référence à des valeurs cotées par des établissements financiers indépendants.

Techniques d'évaluation de la juste valeur

La norme IFRS 13 « Evaluation de la juste valeur » requiert de hiérarchiser les différentes techniques de valorisation pour chacun des instruments financiers.

Les catégories sont définies comme suit :

- Données d'entrée de niveau 1 : référence directe à des prix cotés (non ajustés) accessibles sur des marchés actifs, pour des actifs ou des passifs identiques ;
- Données d'entrée de niveau 2 : technique de valorisation reposant sur des données concernant l'actif ou le passif, autres que les cours du marché inclus dans les données d'entrée de niveau 1, qui sont observables directement ou indirectement ;
- Données d'entrée de niveau 3 : technique de valorisation reposant sur des données non observables.

La valorisation de la juste valeur des dérivés passifs en lien avec les emprunts obligataires est réalisée conformément à la méthodologie décrite dans la Section 18.1.1.3.3 « Jugements comptables critiques et sources principales d'incertitude relatives aux estimations ».

TABLEAU 86 - VALEURS COMPTABLES ET JUSTES VALEURS PAR NIVEAU DES ACTIFS ET PASSIFS FINANCIERS

	2020						31/12/19	31/12/18	01/01/18
	Hiérarchie de juste valeur	Valeur comptable	Juste valeur	Juste valeur par résultat	Juste valeur par autres éléments du résultat global	Instrument financier au coût amorti	Valeur comptable	Valeur comptable	Valeur comptable
Autres actifs financiers non courants	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Créances et CCA	-	1 396	-	-	-	1 396	1 346	1 086	1 616
Autres actifs financiers courants	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	Niveau 1	4 538	4 538	4 538	-		5 771	5 120	4 565
Total actifs financiers	**-**	**5 935**	**4 538**	**4 538**	**0**	**1 396**	**7 117**	**6 206**	**6 181**
Dettes bancaires - non courants	-	5 787	5 787	-	-	5 787	4 381	2 163	2 215
Dérivés passifs	Niveau 3	222	222	222	-	-	266	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	-	927	-	-	-	927	594	521	2 169
Dettes bancaires - courants et trésorerie passive	-	328	328	-	-	328	266	917	16
Produits constatés d'avance	-	-	-	-	-		25	0	4
Autres dettes	-	335	-	-	-	335	403	256	164
Total passifs financiers	**-**	**7 599**	**6 337**	**222**	**0**	**7 377**	**5 934**	**3 857**	**4 568**

TABLEAU 87 - INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES POUR LA VALORISATION DE NIVEAU 3 (OCABSA 2019)

	31/12/20	31/12/19
Valorisation retenue dans le calcul pour l'action sous-jacente ordinaire		
Prix des dernières transactions observées sur le capital	58,73 €	58,73 €
Autres éléments quantitatifs pris en compte dans l'évaluation des instruments financiers (autres inputs du modèle black & Scholes)		
Volatilité estimée du 5 ans du sous-jacent	62,07 %	61,80 %
Taux sans risque	-0,16 %	0,11 %
Taux de dividende	0 %	0 %

18.1.1.4.9.4. Gestion des risques financiers

Cadre de gestion des risques

La politique de gestion de la Société pour objectif d'identifier et d'analyser les risques auxquels la Société est confrontée, de définir les limites dans lesquelles les risques doivent se situer et les contrôles à mettre en œuvre pour s'en assurer.

Risque de liquidité

- Description du risque

Le risque de liquidité correspond au risque de ne pas pouvoir faire face à ses obligations de remboursements liés aux passifs financiers.

- Gestion du risque

L'activité fortement capitalistique de la Société l'a amenée à développer des approches basées sur l'identification et l'anticipation des besoins financiers. La gestion de ces risques repose sur :

- Un processus budgétaire faisant l'objet d'actualisations périodiques, principalement orienté vers la gestion de trésorerie, partagé en interne entre les différents acteurs de l'entreprise, et supervisé régulièrement par la gouvernance de la Société (Conseil d'Administration, comité d'audit) ;
- La recherche de financements non dilutifs par l'équipe de direction, auprès de partenaires nationaux (Bpifrance, Conseil Régional Nouvelle-Aquitaine, partenaires bancaires), européens (programmes ICOD et Feder), et étrangers (financements obtenus auprès du NIDA, National Institute on Drug Abuse, part de l'Institut National de la Santé Américain, NIH) ;
- La recherche de financements dilutifs, principalement menée par le Directeur Général de la Société, M. Piazza, auprès d'investisseurs spécialisés et des fonds qui accompagnent historiquement la Société.
- La recherche de partenariats industriels menée par l'équipe de direction et par le Directeur Général de la Société, M. Piazza, auprès de groupes pharmaceutiques intéressés par le domaine thérapeutique dans lequel opère la Société.

Lors de mise en place de financements importants (levées de fonds, partenariats industriels), les fonds mis à disposition sont placés auprès des partenaires bancaires de la Société, sur des supports sans risque.

Risque de taux

- Description du risque

L'exposition au risque de taux d'intérêt est liée à l'existence d'un endettement à taux variable dont le coût à moyen terme peut varier en fonction de l'évolution des taux d'intérêt.

- Gestion du risque

Les dettes de la Société sont des dettes à taux fixe. Aelis Farma n'est pas exposée au risque de taux.

Risque de change

- Description du risque

L'exposition au risque de change est liée à l'existence de dépenses dans une autre devise que l'Euro (principalement en dollar américain), monnaie fonctionnelle de la Société et de présentation des états financiers.

- Gestion du risque

En 2018, 2019 et 2020, la Société n'a pas mis en place de politique de couverture du risque de change à l'aide d'instrument de couverture.

Risque de crédit

- Description du risque

Le risque de crédit représente le risque qu'un client (ou une autre contrepartie à un actif financier) n'honore pas ses obligations contractuelles.

- Gestion du risque

Pour la Société, ce risque est considéré comme faible voire nul.

18.1.1.4.10. Note 10 : Dettes fournisseurs

TABLEAU 88 - DETTES FOURNISSEURS

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18	01/01/18
Dettes fournisseurs	927	594	521	2 169
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	927	594	521	2 169

Les dettes fournisseurs ont une échéance à moins d'un an à chaque clôture.

TABLEAU 89 - AUTRES PASSIFS COURANTS ET NON COURANTS

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18	01/01/18
Dettes sociales	254	363	225	161
Dettes fiscales	50	40	3	3
Autres et passifs sur contrats	32	25	28	4
Total autres passifs	**335**	**427**	**256**	**168**

18.1.1.5. Notes relatives à l'état du résultat net

18.1.1.5.1. Note 1 : Information sectorielle

Conformément à la norme IFRS 8, l'information sectorielle est établie sur la base des données de gestion interne utilisées pour l'analyse de la performance des activités et l'allocation des ressources.

Un secteur opérationnel est une composante distincte de l'entité qui est engagée dans la fourniture de produits et services distincts et qui est exposée à des risques et une rentabilité différente des risques et de la rentabilité des autres secteurs opérationnels.

La Société n'opère que sur un seul segment opérationnel correspondant à la recherche et au développement de traitements contre des maladies neurologiques. Les actifs, les passifs et la perte opérationnelle présentée dans les états financiers sont relatifs aux activités de la Société localisée en France.

18.1.1.5.2. Note 2 : Chiffre d'affaires

En application de la norme IFRS 15 « Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients », le chiffre d'affaires est évalué pour le montant de la contrepartie à laquelle la Société s'attend à avoir droit dans un contrat conclu avec un client, à l'exclusion des sommes perçues pour le compte de tiers. La Société comptabilise les produits des activités ordinaires lorsqu'il transfère le contrôle d'un produit ou d'un service au client.

Sur la période 2018-2020, la Société n'a pas réalisé de chiffre d'affaires significatif.

18.1.1.5.3. Note 3 : Autres produits des activités ordinaires

Le poste « Autres produits des activités ordinaires » inclut essentiellement l'impact des subventions publiques liées ou non à des actifs, y compris le Crédit d'Impôt Recherche.

Du fait de la nature de ses activités de recherche, Aelis Farma reçoit un certain nombre d'aides en provenance de l'Etat, de collectivités territoriales ou d'autres organisations publiques. Le traitement de ces ressources est encadré par la norme IAS 20 « Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique ».

Subventions publiques

Les subventions publiques ne sont pas comptabilisées tant qu'il n'existe pas une assurance raisonnable que la Société se conformera aux conditions attachées aux subventions et que les subventions seront reçues.

Les subventions publiques sont comptabilisées en résultat net sur une base systématique sur les périodes au titre desquelles la Société comptabilise en charges les frais connexes que les subventions sont censées compenser.

Plus précisément, les subventions publiques liées à des investissements en actifs non courants sont initialement comptabilisées en produits différés, puis progressivement rapportées au résultat sur la durée d'utilité des actifs non courants financés au niveau du poste « Autres produits des activités ordinaires ».

Les subventions publiques couvrant des dépenses opérationnelles sont, elles, directement reconnues en « Autres produits des activités ordinaires » au titre de l'exercice d'engagement des charges qu'elles couvrent.

Les subventions obtenues par la Société sont les suivantes :

- Une subvention de la Bpifrance Financement au titre des financements « Deeptech » d'un montant de 600.000 euros, a été attribuée en 2019 et versée à hauteur de 420.000 euros sur l'exercice 2019. Cette subvention est rapportée au compte de résultat sur la base de l'avancement des travaux financés, soit 440.425 euros au titre de l'exercice 2019 et 153.402 euros au titre de l'exercice 2020.
- Une subvention de l'Union Européenne au titre du programme opérationnel FEDER-FSE Aquitaine 2014-2020, d'un montant de 500.000 euros, a été attribuée en 2019 et versée à hauteur de 250.000 euros sur l'exercice 2020. Cette subvention est rapportée au compte de résultat sur la base de l'avancement des travaux financés, soit 382.963 euros au titre de l'exercice 2019 et 117.037 euros au titre de l'exercice 2020.
- Une subvention européenne au titre du programme opérationnel FEDER-FSE Aquitaine 2014-2020, d'un montant de 400.000 euros, a été attribuée en 2020 et aucun versement n'a été effectué sur l'exercice 2020. Cette subvention est rapportée au compte de résultat

sur la base de l'avancement des travaux financés, soit 109.383 euros au titre de l'exercice 2020.

Avances remboursables

Le traitement des avances remboursables est décrit dans la Note 9, à la Section 18.1.1.4.9.8 « Passifs financiers ».

Crédit d'impôt recherche

Aelis Farma bénéficie du crédit d'impôt recherche (CIR) en application de la législation fiscale française, accordé par l'Etat dans le but de favoriser la recherche scientifique et technique.

Le montant du CIR :

- Peut être déduit de l'impôt sur le résultat dû au titre de l'année où il a été octroyé, ainsi que pour les trois exercices suivants ; ou
- Dans certaines circonstances, il peut également être remboursé à la Société pour sa part excédentaire.

La Société considère que le CIR est une subvention publique au sens de la norme IAS 20, étant donné que la Société peut en bénéficier indépendamment de ses paiements d'impôt sur le résultat. La Société comptabilise cette créance dans les autres créances courantes, étant donné le délai de remboursement attendu. Les crédits d'impôt recherche sont comptabilisés au poste « Autres produits des activités ordinaires ».

TABLEAU 90 - AUTRES PRODUITS DES ACTIVITES ORDINAIRES

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18
CIR	692	791	938
Subventions	445	891	420
Autres	-	9	-
Autres produits des activités ordinaires	**1 137**	**1 691**	**1 358**

18.1.1.5.4. Note 4 : Frais de Recherche et Développement

Comme précisé ci-avant en Section 18.1.1.3.2 « Base de préparation », la Société a opté pour une présentation de ses charges par fonction.

Le poste « Frais de Recherche et Développement » inclut les charges directement imputables aux activités de Recherche et Développement menés par Aelis Farma. Ce poste recouvre les coûts suivants :

- Autres achats et charges externe correspondant principalement aux frais de sous-traitance dédiés aux programmes de Recherche et Développement et aux achats de matières premières et consommables nécessaires aux tests ; les dotations aux amortissements et dépréciations liées aux matériels et coûts de développement activés ;
- Charges de personnel correspondant aux salaires et charges des équipes dédiées à la recherche ;
- Propriété intellectuelle correspondant aux redevances de maintien des brevets et coûts de dépôts et redevances sur revenus de licence versés aux détenteurs des brevets.

TABLEAU 91 - FRAIS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Autres achats et charges externes	(1 741)	(2 700)	(2 439)
Charges de personnel	(1 351)	(1 308)	(800)
Propriété intellectuelle	(296)	(71)	(153)
Frais de Recherche et Développement	**(3 388)**	**(4 079)**	**(3 392)**

18.1.1.5.5. Note 5 : Frais généraux et administratifs

Comme précisé ci-avant en Section 18.1.1.3.2 « Base de préparation », la Société a opté pour une présentation de ses charges par fonction.

Ce poste recueille toutes les dépenses administratives et de frais généraux, y compris les salaires et charges des équipes dédiées ainsi que toutes les autres charges opérationnelles courantes non affectées aux frais de Recherche et Développement.

TABLEAU 92 - FRAIS GENERAUX ET ADMINISTRATIFS

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Charges de personnel	(305)	(271)	(272)
Autres achats et charges externes	(353)	(332)	(325)
Frais généraux et administratifs	**(658)**	**(603)**	**(597)**

18.1.1.5.6. Note 6 : Charges de personnel

Les avantages du personnel sont les contreparties de toutes formes accordées par la Société pour les services rendus par les membres de son personnel ou pour la cessation de leur emploi.

Ces avantages, évalués conformément à la norme IAS 19 « Avantages du personnel », se décomposent en quatre catégories :

- Avantages à court terme (congés payés, congés maladie, primes…),
- Avantages postérieurs à l'emploi (indemnités de départ à la retraite, retraite du régime de la sécurité sociale et retraites complémentaires),
- Autres avantages à long terme (médailles du travail, conges liés à l'ancienneté), et
- Indemnités de fin de contrat de travail.

Les avantages à court terme correspondent aux avantages du personnel dont le règlement intégral est attendu dans les 12 mois qui suivent la date de clôture de l'exercice où les membres du personnel ont rendu les services correspondants. Ils sont comptabilisés dans les dettes courantes et enregistrés en charge lorsque le service est rendu par le salarié.

TABLEAU 93 - CHARGES DE PERSONNEL

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Rémunération du personnel	1 164	1 107	772
Charges sociales	305	299	209
Paiements fondés sur des actions	172	168	64
Charges au titre des régimes d'avantages postérieurs à l'emploi	25	16	10
Total charges de personnel	**1 665**	**1 590**	**1 055**

18.1.1.5.7. Note 7 : Dotations aux amortissements et aux provisions

TABLEAU 94 - DOTATIONS AUX AMORTISSEMENTS ET AUX PROVISIONS

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Amortissements des immobilisations incorporelles	0	0	-
Amortissements des droits d'utilisation	21	21	21
Amortissements des immobilisations corporelles	8	8	4
Sous-total dotations aux amortissements des immobilisations corporelles et incorporelles	30	29	25
Autres provisions	-	-	-
Sous-total dotations nettes aux provisions	-	-	-
Total dotations et reprises sur amortissements, dépréciations et provisions	**30**	**29**	**25**

18.1.1.5.8. Note 8 : Produits et charges opérationnels non courants

Afin de faciliter la lecture du compte de résultat et de la performance de la Société, transactions qui, de par leur caractère inhabituel ou particulièrement significatif, sont de nature à fausser la lecture de la performance économique de l'entreprise, sont affectés à la ligne du résultat opérationnel intitulée « Produits et charges opérationnels non courants ».

Il s'agit de produits et charges non usuels par leur fréquence, leur nature ou leur montant tels que des produits ou charges représentatifs de litiges significatifs et non récurrents, de pénalités, de dépréciations et/ou de cessions d'immobilisations.

TABLEAU 95 - PRODUITS ET CHARGES OPERATIONNELS NON COURANTS

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Autres produits	183		
Autres charges	(113)		
Total produits et charges opérationnels non courants	**70**	**-**	**-**

Les produits et charges opérationnels non courants enregistrés en 2020 correspondent à une indemnité perçue à la suite d'une rupture de pourparlers commerciaux et aux charges associées (frais de conseils).

18.1.1.5.9. Note 9 : Résultat financier

Le résultat financier est composé du coût de l'endettement financier et des autres produits et charges financières. Le coût de l'endettement financier net est composé des charges d'intérêts sur emprunt et dettes locatives ainsi que des produits de trésorerie et équivalents de trésorerie.

TABLEAU 96 - COUT DE L'ENDETTEMENT FINANCIER NET

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	1	4	3
Charges d'intérêts sur emprunts	(135)	(100)	(58)
Charges d'intérêts sur dettes locatives	(3)	(4)	(4)
Total coût de l'endettement financier net	**(137)**	**(100)**	**(59)**

TABLEAU 97 - TOTAL PRODUITS ET CHARGES FINANCIERS

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Gains (pertes) de change	(17)	(4)	16
Variations de la juste valeur des instruments financiers	(48)	(76)	(28)
Coût financier net lié à l'actualisation des provisions pour retraites	(1)	(0)	-
Total autres produits et charges financiers	**(66)**	**(80)**	**(12)**

18.1.1.5.10. Note 10 : Impôts sur le résultat

18.1.1.5.10.1. Impôts sur le résultat

L'impôt sur le résultat est égal au montant total de l'impôt courant et de l'impôt différé inclus dans la détermination du résultat de la période. Il est comptabilisé en résultat sauf s'il se rattache à un regroupement d'entreprises ou à des éléments qui sont comptabilisés directement en capitaux propres ou en autres éléments du résultat global.

L'impôt exigible est le montant des impôts sur les bénéfices payables (récupérables) au titre du bénéfice imposable (perte fiscale) d'un exercice et doit être comptabilisé en tant que passif dans la mesure où il n'est pas payé. Si le montant déjà payé au titre de la période et des périodes précédentes excède le montant dû pour ces périodes, l'excédent doit être comptabilisé en tant qu'actif.

Les passifs (actifs) d'impôt exigible de la période et des périodes précédentes sont évalués au montant que l'on s'attend à payer ou à recouvrer auprès des administrations fiscales en utilisant les taux d'impôt et les réglementations fiscales adoptées ou quasi adoptées à la date de clôture dans chaque pays où la Société est présente.

La CVAE répond, selon l'analyse de la Société, à la définition d'un impôt tel que défini par la norme IAS 12 « Impôts sur le résultat » et est donc présentée sur la ligne Impôts sur le résultat dans l'état du résultat net.

TABLEAU 98 - DETAIL DE L'IMPOT COMPTABILISE EN RESULTAT NET

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Impôt courant	-	-	-
Impôts différés	956	-	-
Total impôts sur les bénéfices	**956**	**-**	**-**

Le taux d'impôt standard sur les bénéfices des sociétés appliqué au résultat net présenté est de 28 % en 2020 (2019 : 31 %, 2018 : 33,33 %).

TABLEAU 99 - RAPPROCHEMENT ENTRE TAUX D'IMPOT EFFECTIF ET TAUX D'IMPOT APPLICABLE - ANALYSE DE LA CHARGE D'IMPOT

En Keuros	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Résultat avant impôt	**(3 042)**	**(3 171)**	**(2 703)**
Taux d'imposition applicable à la société mère	28,0 %	31 %	33,33 %
Produit / charge d'impôt théorique	**852**	**983**	**901**
Charges et produits liés aux paiements en actions	(48)	(52)	(21)
Autres différences temporaires	5	19	(1)
Crédit d'impôt recherche	193	245	313
Impact résultant de déficits reportables non activés ou dépréciés	(20)	(1 168)	(1 160)
Impôts différés actifs non activés	(25)	(26)	(33)
Impôts sur les bénéfices	**956**	**1**	**(1)**
Résultat net	**(2 085)**	**(3 171)**	**(2 704)**

18.1.1.5.10.2. Impôts différés

L'impôt différé résulte des différences temporelles entre les valeurs comptables des actifs et des passifs et leurs bases fiscales.

Les actifs et passifs d'impôt différé sont évalués aux taux d'impôt attendus sur l'exercice au cours duquel l'actif sera réalisé ou le passif éteint et qui ont été adoptés ou quasi-adoptés à la date de clôture. En cas de changement de taux d'impôt, les impositions différées font l'objet d'un ajustement au nouveau taux en vigueur et l'ajustement est imputé au compte de résultat sauf s'il se rapporte à un élément comptabilisé en capitaux propres ou en autres éléments du résultat global, notamment les écarts actuariels.

Les impôts différés sont revus à chaque clôture pour tenir compte des éventuels changements de législation fiscale et des perspectives de recouvrement des différences temporelles déductibles. Un actif d'impôt différé n'est comptabilisé que dans la mesure où il est probable que la Société disposera d'impôts différés passifs de même maturité ou de bénéfices futurs imposables sur lesquels cet actif pourra être imputé dans un horizon prévisible. La détermination du montant des impôts différés actifs pouvant être reconnus nécessite que le management fasse des estimations à la fois sur la période de consommation des reports déficitaires, et sur le niveau des bénéfices imposables futurs, au regard des stratégies en matière de gestion fiscale.

Les actifs et passifs d'impôts différés ne sont pas actualisés.

Les actifs et les passifs d'impôt différé sont compensés si la Société a un droit juridiquement exécutoire de compenser des actifs et des passifs d'impôt exigible et s'ils sont liés à des impôts sur le résultat prélevés par la même administration fiscale et que la Société a l'intention de régler le montant net de ses actifs et passifs d'impôt exigible.

Actifs et passifs d'impôts différés

Le tableau suivant présente les principaux actifs et passifs d'impôt différé comptabilisés par la Société et leur évolution durant la période de présentation de l'information financière considérée et la précédente.

Les conditions de la norme IAS 12 étant remplies par la Société au regard de l'imposition de ses résultats, réalisée en France uniquement, une compensation est opérée entre actifs et passifs d'impôt différé.

Actifs d'impôt : à la date de clôture de l'exercice 2020, la Société disposait de pertes fiscales non utilisées de 17.072 Keuros (à fin 2019 : 13.591 Keuros, à fin 2018 : 9.822 Keuros) qu'elle pourra imputer à des bénéfices futurs.

Un actif d'impôt différé a été comptabilisé correspondant à 956 Keuros en 2020 et aucun actif d'impôt différé n'a été comptabilisé en 2019 et 2018.

Le tax planning préparé par la Société sur trois ans fait apparaitre un bénéfice fiscal au 31 décembre 2021 qui justifie cette activation. Ce revenu n'était pas prévisible au 31 décembre 2018 et 2019 et aucun impôt différé actif n'a donc été comptabilisé sur ces périodes.

Aucun actif d'impôt différé n'a été comptabilisé à l'égard de la tranche restante car il n'est pas considéré probable que des bénéfices imposables futurs seront disponibles.

Les pertes fiscales non comptabilisées comprennent des pertes de 13.366 Keuros qui peuvent être reportées sur une durée illimitée sur les années suivantes dans la limite des plafonds de déductibilité annuelle.

TABLEAU 100 - ACTIFS ET PASSIFS D'IMPOTS DIFFERES

En Keuros	01/01/18	Résultat	Autres éléments du résultat global	31/12/18
Contrats de location	-	6	-	6
Provisions pour retraite et engagements assimilés	35	10	15	60
Instruments financiers	(352)	82	-	(270)
Frais d'acquisitions	-	-	-	-
Déficits reportables	6 342	3 480	-	9 822
Base impôts différés	**6 025**	**3 578**	**15**	**9 618**
Présentés sous :				
Impôts différés actifs	2 008	1 192	5	3 206
Dépréciation Impôts Différés actifs	(2 008)	(1 192)	(5)	(3 026)
Impôts différés actifs nets	-	-	-	-

En Keuros	31/12/18	Résultat	Autres éléments du résultat global	31/12/19
Contrats de location	6	4	-	10
Provisions pour retraite et engagements assimilés	60	17	6	83
Instruments financiers	(270)	64	-	(206)
Frais d'acquisitions	-	60	-	60
Déficits reportables	9 822	3 769	-	13 591
Base impôts différés	**9 618**	**3 913**	**6**	**13 537**
Présentés sous :				
Impôts différés actifs	3 206	989	2	4 196
Dépréciation Impôts Différés actifs	(3 206)	(989)	(2)	(4 196)
Impôts différés actifs nets	-	-	-	-

En Keuros	31/12/19	Résultat	Autres éléments du résultat global	31/12/20
Contrats de location	10	3	-	13
Provisions pour retraite et engagements assimilés	83	25	2	110
Instruments financiers	(206)	67	-	(139)
Frais d'acquisitions	60	10	-	70
Déficits reportables	13 591	3 481	-	17 072
Base impôts différés	**13 537**	**3 586**	**2**	**17 124**
Présentés sous :				
Impôts différés actifs	4 196	598	1	4 795
Dépréciation Impôts Différés actifs	(4 196)	357	(1)	(3 839)
Impôts différés actifs nets	**-**	**956**	**-**	**956**

18.1.1.5.10.3. Positions fiscales incertaines liées à l'impôt sur le résultat

Conformément à l'interprétation IFRIC 23 « Incertitudes relative au traitements fiscaux », un actif ou un passif d'impôt est constaté en cas d'incertitude sur le traitement de l'impôt sur le résultat. Dès lors qu'il est probable qu'une administration fiscale n'acceptera pas un traitement fiscal incertain, la Société constate un passif d'impôt sans prise en compte de la probabilité de non-détection par les autorités fiscales. Inversement, si la Société estime probable qu'une administration fiscale remboursera un impôt payé, une créance d'impôt est constatée. Les actifs et passifs ayant trait à ces incertitudes sont estimés au cas par cas en fonction du montant le plus probable.

La Société n'a pas identifié de position fiscale incertaine significative au regard de l'impôt sur le résultat.

18.1.1.6. Note relative au tableau des flux de trésorerie

Le tableau de flux de trésorerie est établi conformément à la norme IAS 7 « Tableau des flux de trésorerie ». Il distingue ainsi les flux issus de l'activité de ceux provenant des opérations d'investissements et de financement.

Les flux de trésorerie issus des activités sont présentés en utilisant la méthode indirecte. Selon cette méthode, ils se déterminent en ajustant le résultat net pour tenir compte des effets des variations durant la période dans les stocks et dans les créances et dettes d'exploitation (BFR) ainsi que des éléments sans effet sur la trésorerie, principalement les amortissements, les provisions et les impôts différés.

Les flux de trésorerie des opérations d'investissements correspondent essentiellement aux sorties de trésorerie effectuées pour l'acquisition d'immobilisations et aux entrées de trésorerie découlant de la cession d'immobilisations.

Les flux de trésorerie des opérations de financements correspondent principalement aux émissions d'emprunts et aux remboursements en trésorerie des montants empruntés.

Les flux de trésorerie provenant des impôts sur le résultat sont présentés séparément et classés comme des flux opérationnels de trésorerie, à moins qu'ils ne puissent être spécifiquement rattachés aux activités de financement et d'investissement.

La consommation nette de trésorerie générée par l'activité s'est élevée respectivement à 2.478 Keuros, 2.888 Keuros et 3.548 Keuros au titre des exercices clos les 31 décembre 2020, 31 décembre 2019 et 31 décembre 2018.

Cette consommation nette de trésorerie est principalement due aux dépenses et frais de Recherche et Développement qui se sont élevées à 3.366 Keuros en 2020, à 4.011 Keuros en 2019 et à 3.372 Keuros en 2018, lesquelles sont partiellement contrebalancées par les encaissements de CIR de l'exercice précédent. Ainsi la Société a obtenu le remboursement des CIR 2019, 2018 et 2017 respectivement en août 2020, novembre 2019 et juillet 2018 pour 790 Keuros, 938 Keuros et 1.003 Keuros. Elle a demandé en avril 2021 le remboursement du CIR 2020.

TABLEAU 101 - FLUX DE TRESORERIE GENERES PAR L'ACTIVITE

Montants en Keuros	31/12/20 12 mois	31/12/19 12 mois	31/12/18 12 mois
Résultat net	**(2 086)**	**(3 171)**	**(2 703)**
Elimination des amortissements des immobilisations corporelles et incorporelles	30	26	25
Charge liée aux paiements fondés sur des actions	172	168	65
Charge liée aux indemnités de fin de carrière	25	17	10
Neutralisation de l'impact du retraitement des subventions publiques sur le résultat net	19	(12)	54
Reclassement des produits et des charges d'intérêts	103	121	30
Charge d'impôt sur le résultat	(956)	-	-
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôts	**(2 693)**	**(2 852)**	**(2 519)**
Variation du besoin en fonds de roulement	**116**	**(183)**	**(1 093)**
Crédit impôt recherche de l'exercice	(692)	(791)	(938)
Crédit d'impôt recherche encaissé (n-1)	791	938	1002
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles	**(2 478)**	**(2 888)**	**(3 548)**

TABLEAU 102 - FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENTS

Montants en Keuros	31/12/20 12 mois	31/12/19 12 mois	31/12/18 12 mois
Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles	(35)	(36)	(18)
Intérêts financiers reçus sur placement	1	-	3
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement	**(34)**	**(36)**	**(15)**

Les principaux flux de trésorerie liés aux activités d'investissement ont trait au paiement de redevances de brevets conformément aux contrats de licence dont bénéficie la Société.

TABLEAU 103 - FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT

Montants en Keuros	31/12/20 12 mois	31/12/19 12 mois	31/12/18 12 mois
Augmentation de capital	-	1 818	3 199
Frais relatifs aux opérations sur le capital	-	(59)	(15)
Emission d'emprunt obligataire net de frais	-	1 500	-
Souscription de Bons de Souscription d'Actions	2	3	4
Emission d'emprunt bancaire	63	-	-
Encaissement d'avances et prêts à l'innovation	1 350	420	950
Remboursement d'emprunts bancaires et de prêts à l'innovation	(70)	(50)	-
Remboursement de la dette sur obligations locatives	(24)	(14)	(15)
Intérêts financiers bruts versés	(44)	(44)	(5)
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	**1 277**	**3 574**	**4 118**

Les flux nets de trésorerie liés aux activités de financement pour les exercices clos les 31 décembre 2020, 31 décembre 2019 et 31 décembre 2018 se sont élevés respectivement à 1.277 Keuros, 3.574 Keuros et 4.118 Keuros.

Ces flux de trésorerie liés au financement sont principalement générés par des opérations sur le capital ou par l'émission de valeurs donnant accès au capital (obligations convertibles) :

- L'exercice 2018 a été marqué par l'exercice de la tranche 2 de l'opération sur le capital initiée en décembre 2017, soit une augmentation nette de frais de 3.184 Keuros.
- Les flux significatifs sur l'exercice 2019 sont liés à l'opération de levée de fonds, couplée avec une émission d'obligations convertibles, autorisée par l'Assemblée Générale extraordinaire de juillet 2019, pour un montant total, net de frais, de 2.741 Keuros (1.300 Keuros bruts en capital, et 1.500 Keuros bruts en obligations convertibles). Cette opération a été souscrite par la majeure partie des investisseurs historiques de la Société, et a été marquée par l'entrée au capital de la Société de la Région Nouvelle-Aquitaine.

  En décembre 2019, l'exercice de la tranche 3 de l'opération sur le capital initiée en décembre 2017, a permis une augmentation de capital de 502 Keuros.

Les emprunts émis sur la période sont issus :

- D'un prêt de 1.000 Keuros attribué par Bpifrance en 2018 (dont a été déduite une somme de 50 Keuros apportée en garantie) ;
- D'avances remboursables attribuées par Bpifrance (programme Deeptech dont le versement initial de 420 Keuros a été encaissé en 2019), par le Région Nouvelle-Aquitaine (aide à l'innovation le versement initial de 250 Keuros a été encaissé en 2020 et le solde au premier semestre 2021) ;
- De deux Prêts Garantis par l'Etat, contractés à parts égales auprès de Bpifrance et du Crédit Agricole, pour un montant total de 1.100 Keuros, versé en juillet 2020 dans le cadre des mesures de soutien aux entreprises dans le cadre de la pandémie du Covid-19.

Au 31 décembre 2020, la trésorerie et équivalent de trésorerie s'élevait à 4.538 Keuros en diminution de 1.234 Keuros par rapport à l'exercice 2019.

18.1.1.7. Evènements postérieurs à la clôture

Au cours de la période semestrielle close au 30 juin 2021, la Société a conclu un partenariat industriel sous forme d'un accord d'option de sous-licence exclusive de la propriété industrielle de AEF0117 dans le domaine des troubles liés au cannabis, avec Indivior PLC.

Cet accord prévoit :

- Dans un premier temps, une option exclusive de sous-licence accordée à Indivior PLC, jusqu'à la fin de la phase 2b. A l'issue, le partenaire pourra ou non exercer l'option. Pendant cette période, Aelis Farma s'engage à faire ses meilleurs efforts pour réaliser les études prévues au contrat, et en particulier la phase 2b, et en communiquer les résultats à Indivior PLC. Cette option est rémunérée par un paiement à la signature du contrat d'un montant de 30 millions d'USD.
- Si Indivior PLC exerce cette option à l'issue de la phase 2b, il jouira d'une sous-licence exclusive lui permettant d'achever le développement du projet, puis de produire et commercialiser le médicament. Aelis Farma licenciera notamment ses brevets, résultats de recherche, connaissances, et savoir-faire acquis depuis l'origine du projet. Indivior PLC versera alors un montant de 100 millions d'USD à la signature du contrat de sous-licence puis différentes sommes incluant notamment des versements à l'atteinte de jalons techniques, règlementaires et commerciaux, ainsi que des redevances proportionnelles aux produits des ventes de médicaments.

Cet accord permet à la Société de générer sur la période, pour la première fois, un chiffre d'affaires significatif et d'anticiper un exercice fiscal 2021 bénéficiaire.

18.1.1.8. Effectifs de la Société

Les effectifs de la Société se décomposent comme suit :

TABLEAU 104 - EFFECTIFS DE LA SOCIETE

	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Cadres	8	9	7
Employés	2	2	1
Apprentis	1	0	0
Total effectif moyen	**11**	**11**	**8**

18.1.1.9. Engagements hors bilan

18.1.1.9.1. Note 1 : Engagements reçus

Engagements reçus directement par la Société : Néant.

18.1.1.9.2. Note 2 : Engagements donnés

La Société a signé plusieurs contrats de licence exclusive de brevets avec des établissements publics. Ces contrats comportent des clauses de versement de « milestones » en fonction d'étapes de développement, et de royalties en fonction de ventes futures. Ils mettent à la charge d'Aelis

Farma la responsabilité et le financement des coûts de dépôt, de maintenance et de défense de ces brevets.

18.1.1.10. Transactions avec les parties liées

Selon la norme IAS 24, Information relative aux parties liées, une partie liée est une personne ou une entité qui est liée à l'entité présentant ses états financiers.

Il peut s'agir des personnes suivantes :

- Une personne ou entreprise qui exerce un contrôle sur la Société ;
- Une entreprise associée du groupe ;
- Une co-entreprise (« joint-venture ») ;
- Un membre important de l'équipe de gestion de l'entreprise (ou un membre de sa famille).

Une transaction avec une partie liée implique un transfert de biens, services ou d'obligations entre la Société et cette partie liée.

TABLEAU 105 - REMUNERATION DES PRINCIPAUX DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX

Rémunération des dirigeants Euros	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Avantages du personnel à court terme	346 889	308 952	321 275
Avantages postérieurs à l'emploi	-	-	-
Avantages fondés sur des actions*	10 534	19 025	22 537
Indemnités de cessation d'emploi	-	-	-
Total rémunération des dirigeants	**357 423**	**327 977**	**343 812**

(*) Conformément à IFRS 2

TABLEAU 106 - AUTRES TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Autres transactions avec les parties liées Keuros	Note	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Prestation de conseil Thomas Conseil SPRL	a.	15	15	-
Prestation de conseil Gerselconsult ApS	b.	35	-	-
Total achats de prestations aux parties liées		**50**	**15**	**-**

a. Le Conseil d'Administration, dans sa séance du 26 avril 2019, a autorisé la Société à conclure un contrat de consulting avec la société Thomas Conseil SPRL. M. François Thomas, président de la société Thomas Conseil SPRL, est un membre du Conseil d'Administration de la Société.
L'objet du contrat est de fournir une assistance à Aelis Farma en matière de recherche de financements, et une assistance à la négociation. Ce contrat a été conclu pour l'année 2019, sans tacite reconduction.
Un nouveau contrat similaire a été formé entre les parties le 13 janvier 2020 pour la période courant jusqu'au 31 décembre 2020, sans tacite reconduction.
b. Le Conseil d'Administration de la Société a conclu un autre contrat de consulting avec la société de droit danois Gerselconsult Aps en date du 18 février 2020. M. Anders Gersel, président du Conseil d'Administration d'Aelis Farma, est également dirigeant de Gerselconsult Aps.
L'objet du contrat est de fournir une assistance à la Société en matière d'études cliniques, de procédures réglementaires, de recherche de partenaires industriels

18.1.1.11. Honoraires du commissaire aux comptes

TABLEAU 107 - HONORAIRES DU COMMISSAIRE AUX COMPTES

Euros	31/12/20	31/12/19	31/12/18
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels	12 576	13 240	12 025

Services autres que la certification des comptes	7 115	6 552	8 055
Total Honoraires	19 691	19 792	20 080

18.1.1.12. Transition aux normes IFRS

18.1.1.12.1. Note 1 : Modalité de la transition

Les présents états financiers pour les exercices clos au 31 décembre 2020, 2019 et 2018 ont été préparés dans le cadre du projet d'admission des actions aux négociations sur le marché réglementé français. Ils ont été établis spécifiquement pour les besoins du Document d'Enregistrement soumis au visa de l'AMF (Autorité des Marchés Financiers).

Ces états financiers pour l'exercice au 31 décembre 2020, sont les premiers que la Société a établis conformément aux normes IFRS en vigueur au 31 décembre 2020, et IFRS 1 « Première application des normes internationales d'information financière » a été appliquée à l'ensemble des périodes présentées à partir de la date de transition au 1er janvier 2018.

En conséquence, ces états financiers sont conformes aux normes IFRS applicables au 31 décembre 2020. Ainsi, les mêmes méthodes comptables ont été appliquées lors de la préparation des états financiers de l'exercice au 31 décembre 2020, des périodes comparatives clôturées le 31 décembre 2019 et le 31 décembre 2018, et de l'état de la situation financière d'ouverture de la Société au 1er janvier 2018.

18.1.1.12.2. Note 2 : Exceptions obligatoires et exemptions facultatives appliquées

La norme IFRS 1 permet aux premiers adoptants des exemptions à l'application rétrospective de certaines exigences en vertu des normes IFRS.

La Société a appliqué les exceptions obligatoires concernant :

- Le classement et l'évaluation des instruments financiers ;
- La dépréciation d'actifs financiers ;
- Les prêts publics.

Les autres exceptions obligatoires ne sont pas applicables à la Société.

Les exemptions facultatives appliquées par la Société sont relatives à la norme IFRS 16 « Contrats de location » et IFRS 2.

IFRS 16 : contrats de location

La Société a adopté la norme IFRS 16 par anticipation à compter du 1er janvier 2018.

La Société a évalué l'ensemble des contrats existants au 1er janvier 2018 afin de déterminer si un contrat constitue un contrat de location au sens d'IFRS 16.

Une entité qui applique les normes IFRS pour la première fois et qui est preneuse de contrats de location est autorisée à appliquer l'approche suivante à l'ensemble de ses contrats de location, à la date de transition :

- Les passifs locatifs ont été évalués à la valeur actualisée des loyers restants, actualisée sur la base du taux d'emprunt marginal du locataire à la date de transition soit au 1er janvier 2018.

- Les droits d'utilisation ont été évalués pour un montant égal à la dette locative, ajusté du montant des loyers constatés d'avance ou à payer au titre de ce contrat comptabilisé dans l'état de la situation financière immédiatement avant le 1er janvier 2018.

IFRS 2 : Paiements fondés sur des actions

La Société n'a pas appliqué la norme IFRS 2 à un plan réglé avant la date de transition.

18.1.1.12.3. Note 3 : Rapprochement de l'état de la situation financière

TABLEAU 108 - SITUATION FINANCIERE AU 1ER JANVIER 2018

	FR Gaap	IAS 32-IFRS 9	IFRS 2	IAS 19	IAS 20	IAS 12	IFRS 16	IFRS
En Keuros	**31/12/17**	**Dettes financières**	**Avantages consentis au personnel**	**IDR**	**Aides publiques**	**Impôts différés**	**Contrats de location**	**01/01/18**
Immobilisations incorporelles	0	-	-	-	-	-	-	0
Immobilisations corporelles	1	-	-	-	-	-	103	104
Autres actifs financiers non courants	-	-	-	-	-	-	-	-
Actifs d'impôts différés	-	-	-	-	-	-	-	-
Total actifs non courants	**1**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**103**	**104**
Créances et CCA	1 616	-	-	-	-	-	-	1 616
Actifs financiers courants	-	-	-	-	-	-	-	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	4 565	-	-	-	-	-	-	4 565
Total actifs courants	**6 181**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**6 181**
Total actif	**6 182**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**103**	**6 285**
Capitaux propres	**1 446**	**(94)**	**-**	**(35)**	**366**	**-**	**-**	**1 682**
Engagements envers le personnel	0	-	-	35	-	-	-	35
Dettes financières non courantes	2 400	94	-	-	(366)	-	87	2 215
Provisions - autres dettes non courantes	-	-	-	-	-	-	-	-
Impôts différés passifs	-	-	-	-	-	-	-	-
Total passifs non courants	**2 400**	**94**	**-**	**35**	**(366)**	**-**	**87**	**2 250**
Dettes financières courantes	-	-	-	-	-	-	16	16
Provisions courantes	2 169	-	-	-	-	-	-	2 169
Dettes fournisseurs	164	-	-	-	-	-	-	164
Dettes fiscales et sociales	4	-	-	-	-	-	-	4
Produits constatés d'avance	-	-	-	-	-	-	-	-
Autres dettes courantes	-	-	-	-	-	-	-	-
Total passifs courants	**2 337**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**16**	**2 352**
Total passif et capitaux propres	**6 182**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**103**	**6 285**

TABLEAU 109 - SITUATION FINANCIERE AU 31 DECEMBRE 2018

	FR Gaap	IAS 32-IFRS 9	IFRS 2	IAS 19	IAS 20	IAS 12	IFRS 16	IFRS
En Keuros	**31/12/18**	**Dettes financières**	**Avantages consentis au personnel**	**IDR**	**Aides publiques**	**Impôts différés**	**Contrats de location**	**31/12/18**
Immobilisations incorporelles	0	-	-	-	-	-	-	0
Immobilisations corporelles	15	-	-	-	-	-	81	96
Autres actifs financiers non courants	-	-	-	-	-	-	-	-
Actifs d'impôts différés	-	-	-	-	-	-	-	-
Total actifs non courants	**15**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**81**	**96**
Créances et CCA	1 086	-	-	-	-	-	-	1 086
Actifs financiers courants	-	-	-	-	-	-	-	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	5 120	-	-	-	-	-	-	5 120
Total actifs courants	**6 206**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**		**6 206**
Total actif	**6 221**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**81**	**6 302**
Capitaux propres	**2 094**	**45**	**-**	**(61)**	**312**	**-**	**(6)**	**2 384**
Engagements envers le personnel	0	-	-	61	-	-	-	61
Dettes financières non courantes	2 450	(45)	-	-	(312)	-	70	2 163
Provisions - autres dettes non courantes	-	-	-	-	-	-	-	-
Impôts différés passifs	-	-	-	-	-	-	-	-
Total passifs non courants	**2 450**	**(45)**	**-**	**61**	**(312)**	**0**	**70**	**2 224**
Dettes financières courantes	900	-	-	-	-	-	17	917
Provisions courantes	-	-	-	-	-	-	-	-
Dettes fournisseurs	521	-	-	-	-	-	-	521
Dettes fiscales et sociales	228	-	-	-	-	-	-	228
Produits constatés d'avance	-	-	-	-	-	-	-	-
Autres dettes courantes	28	-	-	-	-	-	-	28
Total passifs courants	**1 677**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**17**	**1 694**
Total passif et capitaux propres	**6 221**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**81**	**6 302**

TABLEAU 110 - SITUATION FINANCIERE AU 31 DECEMBRE 2019

	FR Gaap	IAS 32-IFRS 9	IFRS 2	IAS 19	IAS 20	IAS 12	IFRS 16	IFRS
En Keuros	**31/12/19**	**Dettes financières**	**Avantages consentis au personnel**	**IDR**	**Aides publiques**	**Impôts différés**	**Contrats de location**	**31/12/19**
Immobilisations incorporelles	30	-	-	-	-	-	-	30
Immobilisations corporelles	13	-	-	-	-	-	60	73
Autres actifs financiers non courants (1)	-	-	-	-	-	-	-	-
Actifs d'impôts différés	-	-	-	-	-	-	-	-
Total actifs non courants	**43**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**60**	**103**
Créances et CCA	1 346	-	-	-	-	-	-	1 346
Actifs financiers courants	-	-	-	-	-	-	-	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	5 771	-	-	-	-	-	-	5 771
Total actifs courants	**7 117**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**7 117**
Total actif	**7 160**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**60**	**7 220**
Capitaux propres	**937**	**35**	**-**	**(83)**	**324**	**-**	**(10)**	**1 203**
Engagements envers le personnel	-	-	-	83	-	-	-	83
Dettes financières non courantes (1)	4 984	(301)	-	-	(348)	-	46	4 381
Provisions - autres dettes non courantes	-	-	-	-	-	-	-	-
Dérivés passifs	-	266	-	-	-	-	-	266
Impôts différés passifs	-	-	-	-	-	-	-	-
Total passifs non courants	**4 984**	**(35)**	**-**	**83**	**(348)**	**-**	**46**	**4 729**
Dettes financières courantes	242	-	-	-	-	-	24	266
Provisions courantes	-	-	-	-	-	-	-	-
Dettes fournisseurs	594	-	-	-	-	-	-	594
Dettes fiscales et sociales	403	-	-	-	-	-	-	403
Produits constatés d'avance	-	-	-	-	25	-	-	25
Autres dettes courantes	-	-	-	-	-	-	-	-
Total passifs courants	**1 239**	**-**	**-**	**-**	**25**	**-**	**24**	**1 287**
Total passif et capitaux propres	**7 160**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**60**	**7 220**

(1) Conformément à IAS 1 la retenue de garantie de 50 Keuros sur l'emprunt Bpifrance de 1 Meuros a été compensée avec la dette correspondante, et est traduite en colonne « FR Gaap » par simplification.

TABLEAU 111 - SITUATION FINANCIERE AU 31 DECEMBRE 2020

	FR Gaap	IAS 32-IFRS 9	IFRS 2	IAS 19	IAS 20	IAS 12	IFRS 16	IFRS
En Keuros	**31/12/20**	**Dettes financières**	**Avantages consentis au personnel**	**IDR**	**Aides publiques**	**Impôts différés**	**Contrats de location**	**31/12/20**
Immobilisations incorporelles	60	-	-	-	-	-	-	60
Immobilisations corporelles	9	-	-	-	-	-	39	48
Autres actifs financiers non courants (1)	-	-	-	-	-	-	-	-
Actifs d'impôts différés	-	-	-	-	-	956	-	956
Total actifs non courants	**70**	**-**	**-**	**-**	**-**	**956**	**39**	**1 064**
Créances et CCA	1 396	-	-	-	-	-	-	1 396
Actifs financiers courants	-	-	-	-	-	-	-	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	4 538	-	-	-	-	-	-	4 538
Total actifs courants	**5 935**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**5 935**
Total actif	**6 004**	**-**	**-**	**-**	**-**	**956**	**39**	**6 999**
Capitaux propres	**(1 841)**	**(12)**	**-**	**(110)**	**304**	**956**	**(7)**	**(709)**
Engagements envers le personnel	-	-	-	110	-	-	-	110
Dettes financières non courantes (1)	6 279	(209)	-	-	(304)	-	21	5 787
Provisions - autres dettes non courantes	-	-	-	-	-	-	-	-
Dérivés passifs	-	222	-	-	-	-	-	222
Impôts différés passifs	-	-	-	-	-	-	-	-
Total passifs non courants	**6 279**	**13**	**0**	**110**	**(304)**	**-**	**21**	**6 119**
Dettes financières courantes	303	-	-	-	-	-	25	328
Provisions courantes	-	-	-	-	-	-	-	-
Dettes fournisseurs	927	-	-	-	-	-	-	927
Dettes fiscales et sociales	304	-	-	-	-	-	-	304
Produits constatés d'avance	-	-	-	-	-	-	-	-
Autres dettes courantes	32	-	-	-	-	-	-	32
Total passifs courants	**1 565**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**25**	**1 590**
Total passif et capitaux propres	**6 003**	**1**	**-**	**-**	**-**	**956**	**39**	**6 999**

(1) Conformément à IAS 1 la retenue de garantie de 50 Keuros sur l'emprunt Bpifrance de 1 Meuros a été compensée avec la dette correspondante, et est traduite en colonne « FR Gaap » par simplification.

18.1.1.12.4. Note 4 : Rapprochement du résultat net

TABLEAU 112 - RAPPROCHEMENT DU RESULTAT NET AU 31 DECEMBRE 2018

	FR Gaap	IAS 32-IFRS 9	IFRS 2	IAS 19	IAS 20	IAS 12	IFRS 16	IFRS
	31/12/18	Dettes financières	Avantages consentis au personnel	IDR	Aides publiques	Impôts différés	Contrats de location	31/12/18
Chiffre d'affaires	-	-	-	-	-	-	-	-
Autres produits des activités ordinaires	1 358	-	-	-	-	-	-	1 358
Produits des activités ordinaires	**1 358**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**1 358**
Frais de Recherche et Développement	(3 331)	-	(54)	(7)	-	-	-	(3 392)
Frais généraux et administratifs	(583)	-	(10)	(3)	-	-	(2)	(597)
Résultat opérationnel courant	**(2 556)**	**-**	**(64)**	**(10)**	**-**	**-**	**(2)**	**(2 631)**
Autres charges et produits opérationnels	-	-	-	-	-	-	-	-
Résultat opérationnel	**(2 556)**	**-**	**(64)**	**(10)**	**-**	**-**	**(2)**	**(2 631)**
Résultat financier	15	(28)	-	(1)	(54)	-	(4)	(72)
Résultat avant impôts	**(2 541)**	**(28)**	**(64)**	**(10)**	**(54)**	**-**	**(6)**	**(2 703)**
Impôt sur le résultat	-	-	-	-	-	-	-	-
Résultat net	**(2 541)**	**(28)**	**(64)**	**(10)**	**(54)**	**-**	**(6)**	**(2 703)**

TABLEAU 113 - RAPPROCHEMENT DU RESULTAT NET AU 31 DECEMBRE 2019

	FR Gaap	IAS 32-IFRS 9	IFRS 2	IAS 19	IAS 20	IAS 12	IFRS 16	IFRS
En Keuros	31/12/19	Dettes financières	Avantages consentis au personnel	IDR	Aides publiques	Impôts différés	Contrats de location	31/12/19
Chiffre d'affaires	-	-	-	-	-	-	-	-
Autres produits des activités ordinaires	1 623	-	-	-	68	-	-	1 691
Produits des activités ordinaires	**1 623**	**-**	**-**	**-**	**68**	**-**	**-**	**1 691**
Frais de Recherche et Développement	(3 910)	-	(157)	(12)	-	-	-	(4 079)
Frais généraux et administratifs	(587)	-	(11)	(5)	-	-	-	(603)
Résultat opérationnel courant	**(2 874)**	**-**	**(168)**	**(16)**	**68**	**-**	**-**	**(2 990)**
Autres charges et produits opérationnels	-	-	-	-	-	-	-	-
Résultat opérationnel	**(2 874)**	**-**	**(168)**	**(16)**	**68**	**-**	**-**	**(2 990)**
Résultat financier	(45)	(76)	-	(1)	(56)	-	(4)	(181)
Résultat avant impôts	**(2 919)**	**(76)**	**(168)**	**(17)**	**12**	**-**	**(4)**	**(3 171)**
Impôt sur le résultat	-	-	-	-	-	-	-	-
Résultat net	**(2 919)**	**(76)**	**(168)**	**(17)**	**12**	**-**	**(4)**	**(3 171)**

TABLEAU 114 - RAPPROCHEMENT DU RESULTAT NET AU 31 DECEMBRE 2020

	FR Gaap	IAS 32-IFRS 9	IFRS 2	IAS 19	IAS 20	IAS 12	IFRS 16	IFRS
	31/12/20	Dettes financières	Avantages consentis au personnel	IDR	Aides publiques	Impôts différés	Contrats de location	31/12/20
Chiffre d'affaires	-	-	-	-	-	-	-	-
Autres produits des activités ordinaires	1 077	-	-	-	60	-	-	1 137
Produits des activités ordinaires	**1 077**	**-**	**-**	**-**	**60**	**-**	**-**	**1 137**
Frais de Recherche et Développement	(3 249)	-	(121)	(18)	-	-	-	(3 388)
Frais généraux et administratifs	(606)	-	(51)	(6)	-	-	5	(658)
Résultat opérationnel courant	**(2 778)**	**-**	**(172)**	**(25)**	**60**	**-**	**5**	**(2 910)**
Autres charges et produits opérationnels	70	-	-	-	-	-	-	70
Résultat opérationnel	**(2 708)**	**-**	**(172)**	**(25)**	**60**	**-**	**5**	**(2 840)**
Résultat financier	(72)	(48)	-	(1)	(79)	-	(3)	(202)
Résultat avant impôts	**(2 780)**	**(48)**	**(172)**	**(25)**	**(19)**	**-**	**3**	**(3 042)**
Impôt sur le résultat	-	-	-	-	-	956	-	956
Résultat net	**(2 780)**	**(48)**	**(172)**	**(25)**	**(19)**	**956**	**3**	**(2 086)**

18.1.1.12.5. Note 5 : Descriptif des principaux impacts de la transition IFRS

IAS 32 – IFRS 9 : instruments financiers

L'application de ces normes a conduit à reconnaitre les impacts suivants :

- Pour l'OCA 2017 émis par la Société : la juste valeur de l'option de conversion de l'OCA a été calculée en déterminant l'écart entre la valeur d'émission et la juste valeur de la composante dette est comptabilisée en capitaux propres.
- Pour l'OCABSA 2019 émis par la Société : l'option de conversion est considérée comme un dérivé incorporé au contrat et comptabilisé à la juste valeur par résultat.
- Pour les BSA Tranche 2 et Tranche 3 : la juste valeur a été reconnue en capitaux propres.

IFRS 2 : paiements fondés sur des actions

La Société a retraité l'ensemble des plans en cours non encore réglés à la date de transition conformément à IFRS 2 et appliqué l'exemption facultative pour l'unique plan réglé à la date de transition. Les règles et méthodes comptables appliquées sont décrites en Note 4.7 – Paiements fondés sur des actions. Le retraitement concernant les paiements fondés sur les actions entraîne une charge d'exploitation supplémentaire en contrepartie des capitaux propres. La charge cumulée sur les plans en cours à la date de transition a donné lieu à un reclassement intra-capitaux propres sans impact net de présentation.

IAS 19 : avantages au personnel

L'application de la norme conduit à reconnaître l'engagement au titre du régime à prestations définies au passif. Les écarts actuariels résultant de révisions des hypothèses de calcul et des ajustements liés à l'expérience sont enregistrés en autres éléments du résultat global. La charge nette de l'exercice, correspondant au coût des services rendus éventuellement majorée du coût des services passés est constatée en charges opérationnelles. Les engagements n'étaient pas reconnus dans le précédent référentiel.

IAS 20 : subventions

L'application de la norme conduit à reconnaître l'avantage tiré d'une avance remboursable obtenue à un taux d'intérêt inférieur à celui du marché comme une subvention publique, correspondant à la différence entre les montants perçus et la juste valeur de l'emprunt en fonction du taux d'intérêt du marché alors en vigueur. Le montant résultant de l'avantage reconnu comme une subvention publique est présenté sur la ligne « Autres produits des activités ordinaires » du résultat net. La charge financière calculée au taux de marché selon la méthode du taux d'intérêt effectif est présentée dans le résultat financier.

IAS 12 : Impôts différés

Les montants présentés sur ces lignes correspondent à l'effet d'impôt des retraitements entre le précédent référentiel et les normes IFRS inclus dans le résultat net et dans les capitaux propres ainsi qu'à l'activation des impôts différés.

IFRS 16 : Contrats de location

L'application de la norme amenant à constater un droit d'utilisation et une dette de location au bilan conduit également à reconnaître une charge d'amortissement et des intérêts financiers en lieu et place d'une charge de location en tant que charge opérationnelle sur la durée du contrat. Les droits d'utilisation et dettes de loyer reconnus à l'ouverture sont présentés respectivement dans la Immobilisations corporelles et Endettement financier brut.

L'écart entre la charge de location précédemment constatée et la charge d'amortissement constitue l'impact sur le résultat opérationnel.

La différence entre la charge totale (amortissements et charges financières) au titre des contrats de location en IFRS et la charge de location précédemment constatée constitue l'impact sur le résultat net.

Alors que les paiements au titre des contrats de location simple étaient présentés dans les flux de trésorerie liés aux activités d'exploitation, ces paiements de loyers sont désormais divisés en sorties de trésorerie se rapportant à la charge d'intérêts sur la dette de loyer et au remboursement de cette dette de loyer. La Société présente le remboursement du principal de l'obligation locative et les intérêts payés dans les flux de trésorerie liés aux activités de financement.

18.1.2. Etats financiers annuels historiques de la Société établis conformément aux principes comptables français pour les exercices clos les 31 décembre 2018, 2019, 2020

Aelis Farma

Exercice clos le 31 décembre 2020

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

ERNST & YOUNG Audit

ERNST & YOUNG Audit
Hangar 16, Entrée 1
Quai de Bacalan
33070 Bordeaux cedex

Tél. : +33 (0) 5 57 85 46 00
www.ey.com/fr

Aelis Farma

Exercice clos le 31 décembre 2020

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

Aux Associés de la société Aelis Farma,

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 Aelis Farma relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2020, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

Fondement de l'opinion

- **Référentiel d'audit**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités 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 prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes, sur la période du 1er janvier 2020 à la date d'émission de notre rapport.

S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Société de Commissaires aux Comptes
Société d'expertise comptable inscrite au Tableau
de l'Ordre de la Région Aquitaine

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

Justification des appréciations

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, 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 vous informons que les appréciations les plus importantes auxquelles nous avons procédé, selon notre jugement professionnel, ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués, sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues et sur la présentation d'ensemble des comptes.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

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.

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 président et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux associés.

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. 441-6 du Code de commerce.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le président.

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.

Bordeaux, le 16 juin 2021

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG Audit

Laurent Chapoulaud

Bilan Actif

	Etat exprimé en euros	31/12/2020 Brut	31/12/2020 Amort. et Dépréc.	31/12/2020 Net	31/12/2019 Net
	Capital souscrit non appelé (I)				
ACTIF IMMOBILISE	**IMMOBILISATIONS INCORPORELLES**				
	Frais d'établissement				
	Frais de développement				
	Concessions brevets droits similaires	60 671	489	60 181	30 195
	Fonds commercial (1)				
	Autres immobilisations incorporelles				
	Avances et acomptes				
	IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
	Terrains				
	Constructions				
	Installations techniques,mat. et outillage indus.				
	Autres immobilisations corporelles	38 115	28 734	9 381	12 744
	Immobilisations en cours				
	Avances et acomptes				
	IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)				
	Participations évaluées selon mise en équival.				
	Autres participations				
	Créances rattachées à des participations				
	Autres titres immobilisés				
	Prêts				
	Autres immobilisations financières	50 000		50 000	50 000
	TOTAL (II)	**148 785**	**29 223**	**119 562**	**92 939**
ACTIF CIRCULANT	**STOCKS ET EN-COURS**				
	Matières premières, approvisionnements				
	En-cours de production de biens				
	En-cours de production de services				
	Produits intermédiaires et finis				
	Marchandises				
	Avances et Acomptes versés sur commandes	906		906	
	CREANCES (3)				
	Créances clients et comptes rattachés				739
	Autres créances	1 339 093		1 339 093	1 312 555
	Capital souscrit appelé, non versé				
	VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT				
	DISPONIBILITES	4 538 141		4 538 141	5 771 420
COMPTES DE REGULARISATION	Charges constatées d'avance	56 526		56 526	32 954
	TOTAL (III)	**5 934 666**		**5 934 666**	**7 117 667**
	Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
	Primes de remboursement des obligations (V)				
	Ecarts de conversion actif (VI)				
	TOTAL ACTIF (I à VI)	**6 083 452**	**29 223**	**6 054 228**	**7 210 606**

(1) dont droit au bail
(2) dont immobilisations financières à moins d'un an
(3) dont créances à plus d'un an

Bilan Passif

	Etat exprimé en euros	31/12/2020	31/12/2019
Capitaux Propres	Capital social ou individuel	3 995	3 995
	Primes d' émission, de fusion, d' apport ...	934 958	1 051 440
	Ecarts de réévaluation		
	RESERVES		
	Réserve légale		
	Réserves statutaires ou contractuelles		
	Réserves réglementées		2 800 000
	Autres réserves		
	Report à nouveau		
	Résultat de l'exercice	**(2 783 646)**	**(2 918 550)**
	Subventions d'investissement		
	Provisions réglementées		
	Total des capitaux propres	**(1 844 693)**	**936 884**
Autres fonds propres	Produits des émissions de titres participatifs		
	Avances conditionnées	1 000 000	790 000
	Total des autres fonds propres	**1 000 000**	**790 000**
Provisions	Provisions pour risques		
	Provisions pour charges		
	Total des provisions		
DETTES (1)	**DETTES FINANCIERES**		
	Emprunts obligataires convertibles	2 219 025	2 204 025
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts dettes auprès des établissements de crédit (2)	2 162 808	1 002 048
	Emprunts et dettes financières divers	1 250 067	1 280 067
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
	DETTES D'EXPLOITATION		
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	927 506	594 803
	Dettes fiscales et sociales	303 724	402 779
	DETTES DIVERSES		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
	Autres dettes	31 500	
	Produits constatés d'avance (1)		
	Total des dettes	**6 894 630**	**5 483 722**
	Ecarts de conversion passif	4 291	
	TOTAL PASSIF	**6 054 228**	**7 210 606**

	Résultat de l'exercice exprimé en centimes	(2 783 646,17)	(2 918 550,48)
(1)	Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an	1 444 605	1 243 697
(2)	Dont concours bancaires courants, et soldes créditeurs de banques et CCP	62 808	2 048

Compte de Résultat 1/2

Etat exprimé en **euros**

		France	Exportation	31/12/2020 12 mois	31/12/2019 12 mois
PRODUITS D'EXPLOITATION	Ventes de marchandises				
	Production vendue (Biens)				
	Production vendue (Services et Travaux)				8 851
	Montant net du chiffre d'affaires				**8 851**
	Production stockée				
	Production immobilisée				
	Subventions d'exploitation				
	Reprises sur provisions et amortissements, transfert de charges			70 340	59 453
	Autres produits			49	165
	Total des produits d'exploitation (1)			**70 389**	**68 469**
CHARGES D'EXPLOITATION	Achats de marchandises				
	Variation de stock				
	Achats de matières et autres approvisionnements			2 653	1 495
	Variation de stock				
	Autres achats et charges externes			2 402 856	3 133 026
	Impôts, taxes et versements assimilés			18 015	7 033
	Salaires et traitements			1 163 595	1 107 363
	Charges sociales du personnel			304 820	298 870
	Cotisations personnelles de l'exploitant				
	Dotations aux amortissements :				
	- sur immobilisations			8 456	7 534
	- charges d'exploitation à répartir				
	Dotations aux dépréciations :				
	- sur immobilisations				
	- sur actif circulant				
	Dotations aux provisions				
	Autres charges			26 266	32 214
	Total des charges d'exploitation (2)			**3 926 661**	**4 587 534**
	RESULTAT D'EXPLOITATION			**(3 856 272)**	**(4 519 065)**

Compte de Résultat 2/2

		Etat exprimé en euros	31/12/2020	31/12/2019
		RESULTAT D'EXPLOITATION	**(3 856 272)**	**(4 519 065)**
Opéra. comm.		Bénéfice attribué ou perte transférée		
		Perte supportée ou bénéfice transféré		
PRODUITS FINANCIERS		De participations (3)		
		D'autres valeurs mobilières et créances d'actif immobilisé (3)		
		Autres intérêts et produits assimilés (3)	1 459	3 984
		Reprises sur provisions et dépréciations et transferts de charges		
		Différences positives de change	1 225	53
		Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		
		Total des produits financiers	**2 685**	**4 037**
CHARGES FINANCIERES		Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions		
		Intérêts et charges assimilées (4)	56 301	44 400
		Différences négatives de change	22 546	3 249
		Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
		Total des charges financières	**78 846**	**47 649**
		RESULTAT FINANCIER	**(76 162)**	**(43 611)**
		RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	**(3 932 434)**	**(4 562 676)**
PRODUITS EXCEPTIONNELS		Sur opérations de gestion	184 758	30 000
		Sur opérations en capital	384 837	823 388
		Reprises sur provisions et dépréciations et transferts de charges		
		Total des produits exceptionnels	**569 595**	**853 388**
CHARGES EXCEPTIONNELLES		Sur opérations de gestion	112 463	
		Sur opérations en capital	47	1
		Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions		
		Total des charges exceptionnelles	**112 510**	**1**
		RESULTAT EXCEPTIONNEL	**457 085**	**853 387**
		PARTICIPATION DES SALARIES		
		IMPOTS SUR LES BENEFICES	(691 703)	(790 739)
		TOTAL DES PRODUITS	**642 668**	**925 894**
		TOTAL DES CHARGES	**3 426 314**	**3 844 445**
		RESULTAT DE L'EXERCICE	**(2 783 646)**	**(2 918 550)**

(1) dont produits afférents à des exercices antérieurs
(2) dont charges afférentes à des exercices antérieurs
(3) dont produits concernant les entreprises liées
(4) dont intérêts concernant les entreprises liées

Etats financiers au 31/12/2020

ANNEXE

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

Le bilan de l'exercice présente un total de **6 054 228** euros.

Le compte de résultat, présenté sous forme de liste, affiche un total **produits** de **642 668** euros et un total **charges** de **3 426 314** euros,dégageant ainsi un **résultat** de **-2 783 646** euros.

L'exercice considéré débute le **01/01/2020** et finit le **31/12/2020.**
Il a une durée de **12** mois.

FAITS POSTERIEURS A L'EXERCICE

A la date d'arrêté des comptes, la direction de l'entité n'a pas connaissance d'incertitudes significatives qui remettent en cause la capacité de l'entité à poursuivre son exploitation.

REGLES ET METHODES COMPTABLES

Les comptes annuels de l'exercice ont été élaborés conformément au règlement de l'ANC N°2016-07 du 4 novembre 2016 relatif au Plan Comptable Général et présentés conformément aux règles générales applicables en la matière et dans le respect du principe de prudence.

Les conventions comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence et selon les principes de base suivants :

- Continuité de l'exploitation.
- Permanence des méthodes comptables
- Indépendance des exercices.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Aucun changement dans les méthodes d'évaluation et dans les méthodes de présentation n'a été apporté.

Les principales méthodes utilisées sont :

Immobilisations

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires, hors frais d'acquisition des immobilisations) ou à leur coût de production.

Les amortissements sont calculés suivant le mode linéaire ou dégressif en fonction de la durée normale d'utilisation des biens.

Les éléments non amortissables de l'actif immobilisé sont inscrits pour leur valeur brute constituée

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

par le coût d'achat hors frais accessoires.

Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur nette comptable, une dépréciation est constituée du montant de la différence.

Créances et dettes

Les créances et les dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale.

Les créances sont, le cas échéant, dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu.

Opérations en devises

Les créances et dettes en devises sont converties et comptabilisées en monnaie nationale sur la base du dernier cours de change.

Lorsque l'application du taux de conversion à la date d'arrêté des comptes a pour effet de modifier les montants en monnaie nationale précédemment comptabilisés, les différences de conversion sont portées à des comptes transitoires "écarts de conversion". Les écarts de conversion actifs correspondant à des pertes latentes font l'objet d'une "provision pour perte de change". Les écarts de conversion passifs correspondant à des gains latents n'interviennent pas dans la formation du résultat.

Disponibilités

Les liquidités disponibles en banque ou en caisse ont été évaluées pour leur valeur nominale.

Les liquidités en devises sont converties et comptabilisées en monnaie nationale sur la base du dernier cours de change.

Lorsque l'application du taux de conversion à la date d'arrêté des comptes a pour effet de modifier les montants en monnaie nationale précédemment comptabilisés, les différences de conversion sont portées au compte de résultat en pertes ou gains de change.

Frais d'augmentation de capital

Les frais d'augmentation de capital sont imputés sur les primes d'émission (méthode préférentielle).

Le montant des frais d'augmentation de capital imputé sur les primes d'émission au titre de l'exercice clos le **31/12/2020** s'élève à 10.391 euros.

Aides financières

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

La société bénéficie de financements publics de la part de la Région Nouvelle-Aquitaine et de BPiFrance.

a) Une avance remboursable de 900.000 euros à taux nul a été attribuée par la Région Nouvelle-Aquitaine dans le cadre de la création d'entreprise innovante au cours de l'exercice 2014. Cette avance remboursable est classée en dettes financières et était à échéance mars 2019. Un avenant signé en 2019 est venu modifier l'échéancier de remboursement qui s'échelonne à présent de 2019 à 2024. En 2020, en raison de la crise Covid-19, l'échéance de juin 2020 a été reportée d'un an. L'échéancier a été modifié en conséquence, il comporte une échéance annuelle supplémentaire prévue au 30 juin 2025.

b) Une avance remboursable de 800.000 euros à taux nul a été attribuée par BPifrance dans le cadre du soutien au programme de recherche et développement de la société au cours de l'exercice 2014. Le quantum minimum remboursable même en cas d'échec technique, d'un montant de 280.000 euros, a été reclassé en avances conditionnées (autres fonds propres) compte tenu du succès du projet à l'issue de la période de déclaration de la réussite technique prévue contractuellement. Le solde de 520.000 euros, a été comptabilisé en avances conditionnées. Cette dette est remboursable selon un échéancier de 20 trimestrialités, dont la première échéance était fixée au 31 mars 2020 et la dernière au 31 décembre 2024. En 2020, en raison de la crise Covid-19, les échéances de mars et juin 2020 ont été reportées. L'échéancier a été modifié en conséquence, il comporte deux échéances trimestrielles supplémentaires dont la dernière échéance est prévue au 30 juin 2025.

c) Une avance remboursable de 600.000 euros à taux nul a été attribuée en 2019 par BPifrance dans le cadre du soutien au programme de recherche et développement de la société (« Deeptech »). Le quantum minimum remboursable même en cas d'échec technique, d'un montant de 150.000 euros, a été comptabilisé en dettes financières diverses. Le solde de 450.000 euros, a été comptabilisé en avances conditionnées (autres fonds propres). Cette dette est remboursable selon un échéancier de 5 annuités, dont la première échéance est fixée au 30 juin 2024 et la dernière au 30 juin 2028. En date du 27 juin 2019, 420.000 euros ont été versés et enregistrés en dettes financières diverses pour 150.000 euros et en avances conditionnées pour 270.000 euros. Le solde du montant encaissé, soit 180.000 euros, sera versé lors de la présentation d'un récapitulatif des dépenses acquittées.

d) Une aide à l'innovation de 500.000 euros sous forme d'avance remboursable à taux nul a été attribuée en 2019 par le Conseil Régional Nouvelle-Aquitaine dans le cadre du soutien au programme de recherche et développement de la société. En date du 2 janvier 2020, 250.000 euros ont été versés et enregistrés en dettes financières diverses. Ce financement vient en complément du financement FEDER attribué en 2019 décrit ci-après.

Dettes financières

La société a contracté en décembre 2018 un prêt bancaire rémunéré avec la BPI pour un montant de 1.000.000 euros et une durée de 8 ans. Un montant de 50.000 euros a été retenu à titre de gage espèces et fait l'objet d'une comptabilisation à l'actif du bilan.

L'emprunt sera remboursé selon un échéancier de 20 trimestrialités comprenant l'amortissement du capital et le paiement des intérêts. La première échéance était fixée au 31 mars 2022 et la dernière

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

au 31 décembre 2026. En outre, pendant la période de différé d'amortissement du capital, les intérêts seront payés trimestriellement à terme échu. En 2020, en raison de la crise Covid-19, les échéances de mars et juin 2022 ont été reportées. L'échéancier a été modifié en conséquence, il comporte deux échéances trimestrielles supplémentaires dont la dernière échéance est prévue au 30 juin 2027.

La société a contracté en juin 2020 deux Prêts Garantis par l'Etat (PGE) dont un avec la BPI et un avec le Crédit Agricole. L'objet de ce financement est le renforcement de trésorerie suite à la crise Covid-19. Chaque prêt est d'un montant de 550.000 euros et a une durée de 1 an. Ces deux financements bénéficient d'une Garantie de l'Etat au titre du fonds de garantie "FDG Etat Coronavirus" à hauteur de 90%. L'échéancier de remboursement sera déterminé en date d'échéance de ce prêt, par accord entre les parties. La société envisage de demander la possibilité de report sur 5 ans des remboursements. Le tableau d'échéance des dettes présenté en annexe intègre cette option la plus probable.

Subventions

- Une subvention de la Bpifrance Financement au titre des financements « Deeptech » d'un montant de 600.000 euros, a été attribuée en 2019 et versée à hauteur de 420.000 euros sur l'exercice 2019. Cette subvention est rapportée au compte de résultat sur la base de l'avancement des travaux financés, soit 440 425 euros au titre de l'exercice 2019 et 153.402 euros au titre de l'exercice 2020 .

- Une subvention européenne au titre du programme opérationnel FEDER-FSE Aquitaine 2014-2020, d'un montant de 500.000 euros, a été attribuée en 2019 et versée à hauteur de 250.000 euros sur l'exercice 2020. Cette subvention est rapportée au compte de résultat sur la base de l'avancement des travaux financés, soit 382 963 euros au titre de l'exercice 2019 et 117.037 euros au titre de l'exercice 2020 .

- Une subvention européenne au titre du programme opérationnel FEDER-FSE Aquitaine 2014-2020, d'un montant de 400.000 euros, a été attribuée en 2020 et aucun versement n'a été effectué sur l'exercice 2020. Cette subvention est rapportée au compte de résultat sur la base de l'avancement des travaux financés, soit 109.383 euros au titre de l'exercice 2020.

Obligations convertibles

a) Un emprunt obligataire a été mis en place au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017 d'un montant global de 700 002 euros avec la Région Nouvelle Aquitaine.

Chaque OC donnera droit, selon les conditions de conversion visées au Contrat d'Emission d'OC, à une action ordinaire de la Société. Les OC ne produiront pas intérêts. Il est précisé en tant que de besoin que l'amortissement intégral des OC à leur date d'échéance, au plus tard le 29 juin 2022, ne sera assorti d'aucune prime de non conversion.

Le contrat comporte différentes clauses impliquant la possibilité d'une conversion ou d'un remboursement anticipé en fonction d'évènements scientifiques ou financiers.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

b) Un emprunt obligataire a été mis en place au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019 d'un montant global de 1.500.022,93 euros avec la Région Nouvelle Aquitaine et Inserm Transfert Initiative.

Chaque OC donnera droit, selon les conditions de conversion visées au Contrat d'Emission d'OC, à une action ordinaire de la Société. Les OC produiront des intérêts au taux annuel de 1% à compter du jour de leur souscription, soit le 25 septembre 2019. Il est précisé en tant que de besoin que l'amortissement intégral des OC à leur date d'échéance, au plus tard le 19 juin 2024, ne sera assorti d'aucune prime de non conversion.

Le contrat comporte différentes clauses impliquant la possibilité d'une conversion ou d'un remboursement anticipé en fonction d'évènements scientifiques ou financiers.

Achats

Les frais accessoires d'achat payés à des tiers n'ont pas été incorporés dans les comptes d'achat, mais ont été comptabilisés dans les différents comptes de charge correspondant à leur nature.

Rémunération des dirigeants

Les rémunérations des dirigeants de la société ne sont pas communiquées car ceci reviendrait à fournir une information nominative.

Dépenses de recherche et développement

Conformément aux pratiques en vigueur dans le secteur des biotechnologies et au regard des difficultés d'évaluation des probabilités de réussite technique de la recherche menée par la société, les frais de recherche et développement sont inscrits en charges sur l'exercice et n'ont pas été inscrits à l'actif.

Crédit impôt recherche

L'activité de la société la rend éligible au mécanisme fiscal du crédit impôt recherche. A ce titre, les coûts éligibles dans le cadre de ce mécanisme, et les financements obtenus au titre de la R&D ont été identifiés permettant la comptabilisation d'un produit à recevoir auprès du Trésor au titre du CIR 2020.

Statut JEI

La société bénéficie du statut de JEI au titre des exercices clos jusqu'au 31 décembre 2020. Les allègements de charges sociales propres à ce statut ont été pratiqués sur l'exercice.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

Le déficit fiscal reportable de l'exercice clos le **31/12/2020** s'élève à 3.481.449 euros.

Les déficits restant à reporter au **31/12/2020** s'élèvent à 17.072.462 euros.

Annexe des comptes clos au 31/12/2020

Etat exprimé en **euros**

Impact du covid-19 dans les comptes clos au 31/12/2020.

Les comptes annuels ont été établis en fonction des recommandations et observations de l'Autorité des Normes Comptables, relatives à la prise en compte des conséquences de l'événement COVID-19 dans les comptes et situations clos à compter du 1er janvier 2020, publiées le 18 mai 2020 et mises à jour le 3 juillet 2020.

Pour établir les informations à fournir dans l'annexe relatives aux conséquences de la crise sanitaire liée au COVID-19, l'Autorité des Normes Comptables recommande deux approches alternatives : l'approche ciblée ou l'approche d'ensemble. La première présente les principaux impacts jugés pertinents, la seconde s'attache à présenter l'ensemble des impacts, leurs interactions et leur incidence sur les agrégats usuels..

L'impact de la pandémie du Covid-19 s'est traduit dès la mise en place des mesures de confinement au premier trimestre 2020 par la suspension des études en cours ou planifiées à la suite de la fermeture, des centres d'études cliniques et pré-cliniques (situés à New York et à Barcelone), et du Neurocentre Magendie en ce qui concerne la recherche sur les nouveaux composés et nouvelles applications.

Pour faire face à cette baisse temporaire d'activité, la société a mis en place un plan de réduction partielle d'activité à partir du 6 avril 2020 jusqu'au 30 septembre 2020. Le programme de recherche et développement a été adapté en conséquence.

L'approche ciblée a donc été retenue pour apprécier l'impact de la crise. Par conséquent l'information fournie porte sur certains effets de la crise sanitaire jugés pertinents, et non sur l'ensemble de ceux-ci, et concerne uniquement les postes suivants :

Compte de résultat

Impacts de l'événement sur les charges et les autres produits :

- **Recours à l'activité partielle pour l'ensemble du personnel** :
  Allocation de l'état activité partielle : 79.216 euros

Bilan

Report d'échéances

Les reports d'échéances suivants ont été obtenus auprès des organismes financeurs :
- 70.000 euros au titre des échéances de mars et septembre 2020 dues à BPifrance
- 250.000 euros au titre des échéances de mars et juin 2020 dues à la Région Nouvelle Aquitaine

Annexe des comptes clos au 31/12/2020

Etat exprimé en **euros**

PGE contractés dans le cadre de politiques de soutien

La société a contracté en juin 2020 deux Prêts Garantis par l'Etat (PGE) dont un avec la BPI et un avec le Crédit Agricole. L'objet de ce financement est le renforcement de trésorerie suite à la crise Covid-19. Chaque prêt est d'un montant de 550.000 euros et a une durée de 1 an, soit un montant total de 1.100.000 euros. Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur, la Société aura l'option au terme d'un an, soit de rembourser ce prêt, soit de demander son échelonnement sur 5 ans.

Informations sur la continuité d'exploitation

A la date de l'arrêté des comptes, l'entreprise estime que la poursuite de son exploitation n'est pas remise en cause compte tenu du plan de continuation de l'activité mis en place.

Immobilisations

	Etat exprimé en **euros**	Valeurs brutes début d'exercice	Mouvements de l'exercice				Valeurs brutes au 31/12/2020
			Augmentations		Diminutions		
			Réévaluations	Acquisitions	Virt p.à p.	Cessions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement						
	Autres	30 671		30 000			60 671
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	30 671		30 000			60 671
CORPORELLES	Terrains						
	Constructions sur sol propre						
	sur sol d'autrui						
	instal. agenct aménagement						
	Instal technique, matériel outillage industriels						
	Instal., agencement, aménagement divers			1 394			1 394
	Matériel de transport						
	Matériel de bureau, informatique et mobilier	33 036		3 685			36 721
	Emballages récupérables et divers						
	Immobilisations corporelles en cours						
	Avances et acomptes						
	TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	33 036		5 079			38 115
FINANCIERES	Participations évaluées en équivalence						
	Autres participations						
	Autres titres immobilisés						
	Prêts et autres immobilisations financières	50 000					50 000
	TOTAL IMMOBILISATIONS FINANCIERES	50 000					50 000
	TOTAL	113 706		35 079			148 785

Amortissements

	Etat exprimé en **euros**	Amortissements début d'exercice	Mouvements de l'exercice		Amortissements au 31/12/2020
			Dotations	Diminutions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement				
	Autres	475	21	7	489
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	**475**	**21**	**7**	**489**
CORPORELLES	Terrains				
	Constructions sur sol propre				
	sur sol d'autrui				
	instal. agencement aménagement				
	Instal technique, matériel outillage industriels				
	Autres Instal., agencement, aménagement divers		29		29
	Matériel de transport				
	Matériel de bureau, mobilier	20 292	12 465	4 052	28 705
	Emballages récupérables et divers				
	TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	**20 292**	**12 493**	**4 052**	**28 734**
	TOTAL	**20 768**	**12 514**	**4 059**	**29 223**

	Ventilation des mouvements affectant la provision pour amortissements dérogatoires						
	Dotations			Reprises			Mouvement net des amortissement à la fin de l'exercice
	Différentiel de durée et autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée et autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	
Frais d'établissement et de développement							
Autres immobilisations incorporelles							
TOTAL IMMOB INCORPORELLES							
Terrains							
Constructions sur sol propre							
sur sol d'autrui							
instal, agencement, aménag.							
Instal. technique matériel outillage industriels							
Instal générales Agenct aménagt divers							
Matériel de transport							
Matériel de bureau, informatique, mobilier							
Emballages récupérables, divers							
TOTAL IMMOB CORPORELLES							
Frais d'acquisition de titres de participation							
TOTAL							
TOTAL GENERAL NON VENTILE							

Créances et Dettes

	Etat exprimé en **euros**	31/12/2020	1 an au plus	plus d'1 an
CREANCES	Créances rattachées à des participations			
	Prêts			
	Autres immobilisations financières	50 000		50 000
	Clients douteux ou litigieux			
	Autres créances clients			
	Créances représentatives des titres prêtés			
	Personnel et comptes rattachés	8	8	
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
	Impôts sur les bénéfices	691 703	691 703	
	Taxes sur la valeur ajoutée	107 454	107 454	
	Autres impôts, taxes versements assimilés	364	364	
	Divers	538 186	538 186	
	Groupe et associés			
	Débiteurs divers	1 379	1 379	
	Charges constatées d'avances	56 526	56 526	
	TOTAL DES CREANCES	**1 445 619**	**1 395 619**	**50 000**
	Prêts accordés en cours d'exercice			
	Remboursements obtenus en cours d'exercice			
	Prêts et avances consentis aux associés (personnes physiques)			

		31/12/2020	1 an au plus	1 à 5 ans	plus de 5 ans
DETTES	Emprunts obligataires convertibles	2 219 025	19 000	2 200 025	
	Autres emprunts obligataires				
	Emprunts dettes ets de crédit à 1an max. à l'origine	62 808	62 808		
	Emprunts dettes ets de crédit à plus 1 an à l'origine	2 100 000		1 800 000	300 000
	Emprunts et dettes financières divers	1 250 000	100 000	1 150 000	
	Fournisseurs et comptes rattachés	927 506	927 506		
	Personnel et comptes rattachés	59 419	59 419		
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	194 265	194 265		
	Impôts sur les bénéfices				
	Taxes sur la valeur ajoutée	1 608	1 608		
	Obligations cautionnées				
	Autres impôts, taxes et assimilés	48 432	48 432		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
	Groupe et associés	67	67		
	Autres dettes	31 500	31 500		
	Dette représentative de titres empruntés				
	Produits constatés d'avance				
	TOTAL DES DETTES	**6 894 630**	**1 444 605**	**5 150 025**	**300 000**
	Emprunts souscrits en cours d'exercice	1 350 000			
	Emprunts remboursés en cours d'exercice	70 000			
	Emprunts dettes associés (personnes physiques)				

Mission de présentation des comptes

Produits à recevoir

Etat exprimé en **euros**		31/12/2020
Total des Produits à recevoir		**538 186**
Autres créances		**538 186**
ETATS SUBVENTIONS A RECEV	*538 186*	

Charges à payer

Etat exprimé en **euros**		31/12/2020
Total des Charges à payer		**440 406**
Emprunts obligataires convertibles		**19 000**
SUR EMPR. OBLIGATAIR. CON	*19 000*	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		**304 309**
FOURNISSEURS	*304 309*	
Dettes fiscales et sociales		**85 597**
DETTES PROVISIO. POUR CON	*58 097*	
CHARGES SOCIALES SUR CONG	*15 301*	
FORMATION CONTINUE	*5 550*	
CHARGES FISCALES SUR CONG	*715*	
TAXE APPRENTISSAGE A PAYER	*5 933*	
Autres dettes		**31 500**
CHARGES A PAYER	*31 500*	

Charges constatées d'avance

Etat exprimé en **euros**	Période	Montants	**31/12/2020**
Charges constatées d'avance - EXPLOITATION			**56 526**
Divers		10 850	
Honoraires		40 427	
Assurances		5 250	
Charges constatées d'avance - FINANCIERES			
Charges constatées d'avance - EXCEPTIONNELLES			
TOTAL			**56 526**

Produits et Charges exceptionnels

Etat exprimé en **euros**		31/12/2020
Total des produits exceptionnels		**569 595**
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		**184 758**
DEDITS PENALITES SUR ACHATS VENTES	*182 782*	
AUTRES PROD. EXCEPT. SUR	*1 976*	
Produits exceptionnels sur opérations en capital		**384 837**
QPSVR DEEP TECH	*158 378*	
QPSVR FEDER	*117 037*	
QPSVR FEDER 2	*109 383*	
AUTRES PRODUITS EXCEPTION	*39*	
Total des charges exceptionnelles		**112 510**
Charges exceptionnelles sur opération de gestion		**112 463**
AUT. CHARG. EXCEP. SUR OP	*112 463*	
Charges exceptionnelles sur opération en capital		**47**
CHARGES EXCEPTIONNELLES D	*47*	
Résultat exceptionnel		**457 085**

Engagements financiers

Etat exprimé en **euros**	31/12/2020	Engagements financiers donnés	Engagements financiers reçus
Effets escomptés non échus			
Avals, cautions et garanties			
PGE - Garantie de l'Etat "FDG Etat Coronavirus" à hauteur de 90%.			990 000
			990 000
Engagements de crédit-bail			
Engagements en pensions, retraite et assimilés			
Autres engagements			
Total des engagements financiers (1)			**990 000**
(1) Dont concernant : Les dirigeants Les filiales Les participations Les autres entreprises liées			

Engagements donnés

La société a signé deux contrats de licence exclusive de brevets avec des établissements publics. Ces contrats comportent des clauses de versement de « milestones » en fonction d'étapes de développement, et de royalties en fonction de ventes futures. Ils mettent à la charge d'Aelis Farma la responsabilité et le financement des coûts de dépôt, de maintenance et de défense de ces brevets.

Variations des Capitaux Propres

Etat exprimé en **euros**	Capitaux propres clôture 31/12/2019	Affectation du résultat N-1 [1]	Apports avec effet rétroactif	Variations en cours d'exercice [2]	Capitaux propres clôture 31/12/2020
Capital social	3 995				3 995
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	1 051 440	(118 550)		2 069	934 958
Ecarts de réévaluation					
Réserve légale					
Réserves statutaires ou contractuelles					
Réserves réglementées	2 800 000	(2 800 000)			
Autres réserves					
Report à nouveau					
Résultat de l'exercice	(2 918 550)	2 918 550		(2 783 646)	(2 783 646)
Subventions d'investissement					
Provisions réglementées					
TOTAL	**936 884**			**(2 781 578)**	**(1 844 693)**

Date de l'assemblée générale	
Dividendes attribués	
[1] dont dividende provenant du résultat n-1	
Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après affectation du résultat n-1	936 884
Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après apports avec effet rétroactif	936 884
[2] Dont variation dues à des modifications de structure au cours de l'exercice	
Variation des capitaux propres au cours de l'exercice hors opérations de structure	(2 781 578)

Affectation de la perte au titre de l'exercice 2019 :

L'assemblée générale du 21 juillet 2020 a décidé d'affecter la perte de l'exercice 2019 d'un montant de - 2.918.550 euros en réserves indisponibles pour - 2.800.000 euros, soldant ainsi le compte, et en déduction de la prime d'émission pour - 118.550 euros.

Annexe libre

Bons de souscription d'actions

Le tableau ci-après récapitule les principales caractéristiques des bons de souscription d'actions émis au 31/12/2020.

	Nombre de bons attribués	Nombre de bons exercés	Nombre bons annulés	Nombre d'actions potentielles	Valeur unitaire des bons	Valeur unitaire de l'action à émettre	Conditions d'exercice remplies (nb de bons restants)	Délai maximal d'exercice
BSA - AGE 19/11/2013 et AGE 24/10/2020	355	-40		31 500	15,00 €	4,00 €	315	31/12/2023
BSA R2017 - AGE 20/12/2017	81 949	0		Selon formule, maximum 164.916	-	0,01 €	0	20/12/2022
BSA R2017 - AGE 19/07/2019	22 136	0		Selon formule, maximum 88 544	-	0,01 €	0	20/12/2022
BSA 2017 - AGE 20/12/2017	800	0		800	4,50 €	46,98 €	601	20/12/2027
BSA 2018 - AGE 18/12/2018	150	0		150	4,50 €	46,98 €	150	20/12/2027
BSA 2019 - AGE 20/12/2019	600	0		600	4,50 €	46,98 €	275	20/12/2027
BSA 2020 - AGE 24/10/2020	2 400	0		2 400	8,90 €	53,73 €	84	23/10/2030

Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise

Le tableau ci-après récapitule les principales caractéristiques des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise émis au 31/12/2020.

	Nombre de bons attribués	Nombre de bons exercés	Nombre de bons annulés	Nombre d'actions potentielles	Valeur unitaire des bons	Valeur unitaire de l'action à émettre	Conditions d'exercice remplies (nb de bons)	Délai maximal d'exercice
BSPCE - AGE 13/06/2017	40	0	-20	2 000	- €	25,34 €	20	13/06/2023
BSPCE 2017 - AGE 20/12/2017	15 000	0	0	15 000	- €	46,98 €	11 250	20/12/2027
BSPCE 2019 - AGE 20/12/2017	9 400	0	-5 483	3 917	- €	46,98 €	3 917	20/12/2027
BSPCE 2020 - AGE 20/12/2017	1 000	0	0	1 000	- €	53,73 €	750	20/12/2027
BSPCE 2020 - AGE 18/02/2020	5 200	0	0	5 200	- €	53,73 €	0	20/12/2027
BSPCE 2020 - AGE 24/10/2020	4 400	0	0	4 400	- €	53,73 €	2 424	21/12/2027

Obligations convertibles

Le tableau ci-après récapitule les principales caractéristiques des obligations convertibles émises au 31/12/2020.

	Nombre d'obligations attribuées	Nombre d'obligations exercées	Nombre d'actions potentielles	Valeur unitaire des obligations	Valeur unitaire de l'action à émettre	Conditions d'exercice remplies (nb d'obligations)	Délai maximal d'exercice
OC - AGE 29/06/2017	149	0	14 900	4 698,00 €	46,98 €	0	29/06/2022
OC - AGE 19/07/2019	25 541	0	25541	58,73	58,73 €	0	19/07/2024

Aelis Farma

Exercice clos le 31 décembre 2019

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

ERNST & YOUNG Audit

Ernst & Young Audit
Hangar 16, Entrée 1
Quai de Bacalan
33070 Bordeaux cedex

Tél. : +33 (0) 557 85 46 00
www.ey.com/fr

Aelis Farma

Exercice clos le 31 décembre 2019

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

Aux Associés de la société Aelis Farma,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos statuts, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Aelis Farma relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2019, tels qu'ils sont joints au présent rapport. Ces comptes ont été arrêtés par le président le 16 juin 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 1er 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
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Société de Commissaires aux Comptes
Société d'expertise comptable inscrite au Tableau
de l'Ordre de la Région Aquitaine

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 vous informons que les appréciations les plus importantes auxquelles nous avons procédé, selon notre jugement professionnel, ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués.

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.

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.

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 président arrêté le 16 juin 2020 et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux associés. S'agissant des événements survenus et des éléments connus postérieurement à la date d'arrêté 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 aux associés appelés 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.

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 président.

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.

Bordeaux, le 2 juillet 2020

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG Audit

Laurent Chapoulaud

AECCELIS
EXPERTS-COMPTABLES
COMMISSAIRES AUX COMPTES

SAS AELIS FARMA

146 RUE LEO SAIGNAT

Institut François Magendie

33000 BORDEAUX

COMPTES ANNUELS

Exercice du 01/01/2019 au 31/12/2019

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 2

Bilan Actif

	Etat exprimé en euros	31/12/2019 Brut	31/12/2019 Amort. et Dépréc.	31/12/2019 Net	31/12/2018 Net
	Capital souscrit non appelé (I)				
ACTIF IMMOBILISE	**IMMOBILISATIONS INCORPORELLES**				
	Frais d'établissement				
	Frais de développement				
	Concessions brevets droits similaires	30 671	475	30 195	209
	Fonds commercial (1)				
	Autres immobilisations incorporelles				
	Avances et acomptes				
	IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
	Terrains				
	Constructions				
	Installations techniques,mat. et outillage indus.				
	Autres immobilisations corporelles	33 036	20 292	12 744	15 335
	Immobilisations en cours				
	Avances et acomptes				
	IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)				
	Participations évaluées selon mise en équival.				
	Autres participations				
	Créances rattachées à des participations				
	Autres titres immobilisés				
	Prêts				
	Autres immobilisations financières	50 000		50 000	50 000
	TOTAL (II)	**113 706**	**20 768**	**92 939**	**65 544**
ACTIF CIRCULANT	**STOCKS ET EN-COURS**				
	Matières premières, approvisionnements				
	En-cours de production de biens				
	En-cours de production de services				
	Produits intermédiaires et finis				
	Marchandises				
	Avances et Acomptes versés sur commandes				
	CREANCES (3)				
	Créances clients et comptes rattachés	739		739	1 303
	Autres créances	1 312 555		1 312 555	1 033 082
	Capital souscrit appelé, non versé				
	VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT				
	DISPONIBILITES	5 771 420		5 771 420	5 119 922
COMPTES DE REGULARISATION	Charges constatées d'avance	32 954		32 954	52 206
	TOTAL (III)	**7 117 667**		**7 117 667**	**6 206 513**
	Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
	Primes de remboursement des obligations (V)				
	Ecarts de conversion actif (VI)				
	TOTAL ACTIF (I à VI)	**7 231 374**	**20 768**	**7 210 606**	**6 272 057**

(1) dont droit au bail
(2) dont immobilisations financières à moins d'un an
(3) dont créances à plus d'un an

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 3

Bilan Passif

	Etat exprimé en euros	31/12/2019	31/12/2018
Capitaux Propres	Capital social ou individuel	3 995	3 627
	Primes d' émission, de fusion, d' apport ...	1 051 440	2 230 807
	Ecarts de réévaluation		
	RESERVES		
	Réserve légale		
	Réserves statutaires ou contractuelles		
	Réserves réglementées	2 800 000	2 400 000
	Autres réserves		
	Report à nouveau		
	Résultat de l'exercice	**(2 918 550)**	**(2 540 554)**
	Subventions d'investissement		
	Provisions réglementées		
	Total des capitaux propres	**936 884**	**2 093 880**
Autres fonds propres	Produits des émissions de titres participatifs		
	Avances conditionnées	790 000	520 000
	Total des autres fonds propres	**790 000**	**520 000**
Provisions	Provisions pour risques		
	Provisions pour charges		
	Total des provisions		
DETTES (1)	**DETTES FINANCIERES**		
	Emprunts obligataires convertibles	2 204 025	700 002
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts dettes auprès des établissements de crédit (2)	1 002 048	1 000 052
	Emprunts et dettes financières divers	1 280 067	1 180 000
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
	DETTES D'EXPLOITATION		
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	594 803	522 725
	Dettes fiscales et sociales	402 779	227 861
	DETTES DIVERSES		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
	Autres dettes		27 537
	Produits constatés d'avance (1)		
	Total des dettes	**5 483 722**	**3 658 177**
	Ecarts de conversion passif		
	TOTAL PASSIF	**7 210 606**	**6 272 057**

	Résultat de l'exercice exprimé en centimes	(2 918 550,48)	(2 540 553,69)
(1)	Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an	1 243 697	1 678 175
(2)	Dont concours bancaires courants, et soldes créditeurs de banques et CCP	2 048	52

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 4

Compte de Résultat 1/2

Etat exprimé en **euros**

		France	Exportation	31/12/2019 12 mois	31/12/2018 12 mois
PRODUITS D'EXPLOITATION	Ventes de marchandises				
	Production vendue (Biens)				
	Production vendue (Services et Travaux)	8 851		8 851	39 959
	Montant net du chiffre d'affaires	**8 851**		**8 851**	**39 959**
	Production stockée				
	Production immobilisée				
	Subventions d'exploitation				
	Reprises sur provisions et amortissements, transfert de charges			59 453	393 431
	Autres produits			165	24 168
	Total des produits d'exploitation (1)			**68 469**	**457 557**
CHARGES D'EXPLOITATION	Achats de marchandises				
	Variation de stock				
	Achats de matières et autres approvisionnements			1 495	4 233
	Variation de stock				
	Autres achats et charges externes			3 133 026	2 892 709
	Impôts, taxes et versements assimilés			7 033	10 996
	Salaires et traitements			1 107 363	772 169
	Charges sociales du personnel			298 870	208 239
	Cotisations personnelles de l'exploitant				
	Dotations aux amortissements :				
	- sur immobilisations			7 534	4 298
	- charges d'exploitation à répartir				
	Dotations aux dépréciations :				
	- sur immobilisations				
	- sur actif circulant				
	Dotations aux provisions				
	Autres charges			32 214	44 765
	Total des charges d'exploitation (2)			**4 587 534**	**3 937 410**
	RESULTAT D'EXPLOITATION			**(4 519 065)**	**(3 479 853)**

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 5

Compte de Résultat 2/2

		Etat exprimé en euros	31/12/2019	31/12/2018
		RESULTAT D'EXPLOITATION	**(4 519 065)**	**(3 479 853)**
Opéra. comm.		Bénéfice attribué ou perte transférée		
		Perte supportée ou bénéfice transféré		
PRODUITS FINANCIERS		De participations (3)		
		D'autres valeurs mobilières et créances d'actif immobilisé (3)		
		Autres intérêts et produits assimilés (3)	3 984	2 845
		Reprises sur provisions et dépréciations et transferts de charges		
		Différences positives de change	53	2 436
		Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		
		Total des produits financiers	**4 037**	**5 280**
CHARGES FINANCIERES		Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions		
		Intérêts et charges assimilées (4)	44 400	4 113
		Différences négatives de change	3 249	
		Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
		Total des charges financières	**47 649**	**4 113**
		RESULTAT FINANCIER	**(43 611)**	**1 167**
		RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	**(4 562 676)**	**(3 478 686)**
PRODUITS EXCEPTIONNELS		Sur opérations de gestion	30 000	
		Sur opérations en capital	823 388	
		Reprises sur provisions et dépréciations et transferts de charges		
		Total des produits exceptionnels	**853 388**	
CHARGES EXCEPTIONNELLES		Sur opérations de gestion		
		Sur opérations en capital	1	
		Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions		
		Total des charges exceptionnelles	**1**	
		RESULTAT EXCEPTIONNEL	**853 387**	
		PARTICIPATION DES SALARIES		
		IMPOTS SUR LES BENEFICES	(790 739)	(938 132)
		TOTAL DES PRODUITS	**925 894**	**462 838**
		TOTAL DES CHARGES	**3 844 445**	**3 003 391**
		RESULTAT DE L'EXERCICE	**(2 918 550)**	**(2 540 554)**

(1) dont produits afférents à des exercices antérieurs		
(2) dont charges afférentes à des exercices antérieurs		
(3) dont produits concernant les entreprises liées		
(4) dont intérêts concernant les entreprises liées		

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 6

Etats financiers au 31/12/2019

A N N E X E

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 7

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

Le bilan de l'exercice présente un total de **7 210 606** euros.

Le compte de résultat, présenté sous forme de liste, affiche un total **produits** de **925 894** euros et un total **charges** de **3 844 445** euros,dégageant ainsi un **résultat** de **-2 918 550** euros.

L'exercice considéré débute le **01/01/2019** et finit le **31/12/2019.**
Il a une durée de **12** mois.

FAITS POSTERIEURS A L'EXERCICE

Impacts de la crise sanitaire, économique et financière liée à l'épidémie de Covid-19 :

Les activités ont commencé à être affectées par le Covid-19 au premier trimestre 2020 et Aelis Farma s'attend à un impact sur ses états financiers en 2020 lié au retard induit dans son programme de développement suite à la fermeture, dès la mise en place des mesures de confinement, des centres d'études cliniques et pré-cliniques (situés à New York et à Barcelone), et du Neurocentre Magendie en ce qui concerne la recherche sur les nouveaux composés et nouvelles applications.

L'impact sur le programme de développement est estimé à ce stade à environ 6 mois de décalage. Pour faire face à cette baisse temporaire d'activité, la société a mis en place un plan de réduction partielle d'activité à partir du 6 avril 2020 et pour une durée estimée à 6 mois à ce stade.

A la date d'arrêté des comptes, la direction de l'entité n'a pas connaissance d'incertitudes significatives qui remettent en cause la capacité de l'entité à poursuivre son exploitation.

REGLES ET METHODES COMPTABLES

Les comptes annuels de l'exercice ont été élaborés conformément au règlement de l'ANC N°2016-07 du 4 novembre 2016 relatif au Plan Comptable Général et présentés conformément aux règles générales applicables en la matière et dans le respect du principe de prudence.

Les conventions comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence et selon les principes de base suivants :

- Continuité de l'exploitation.
- Permanence des méthodes comptables
- Indépendance des exercices.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 8

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

Aucun changement dans les méthodes d'évaluation et dans les méthodes de présentation n'a été apporté.

Les principales méthodes utilisées sont :

Immobilisations

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires, hors frais d'acquisition des immobilisations) ou à leur coût de production.

Les amortissements sont calculés suivant le mode linéaire ou dégressif en fonction de la durée normale d'utilisation des biens.

Les éléments non amortissables de l'actif immobilisé sont inscrits pour leur valeur brute constituée par le coût d'achat hors frais accessoires.

Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur nette comptable, une dépréciation est constituée du montant de la différence.

Créances et dettes

Les créances et les dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale.

Les créances sont, le cas échéant, dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu.

Opérations en devises

Les créances et dettes en devises sont converties et comptabilisées en monnaie nationale sur la base du dernier cours de change.

Lorsque l'application du taux de conversion à la date d'arrêté des comptes a pour effet de modifier les montants en monnaie nationale précédemment comptabilisés, les différences de conversion sont portées à des comptes transitoires "écarts de conversion". Les écarts de conversion actifs correspondant à des pertes latentes font l'objet d'une "provision pour perte de change". Les écarts de conversion passifs correspondant à des gains latents n'interviennent pas dans la formation du résultat.

Disponibilités

Les liquidités disponibles en banque ou en caisse ont été évaluées pour leur valeur nominale.

Les liquidités en devises sont converties et comptabilisées en monnaie nationale sur la base du dernier cours de change.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

Lorsque l'application du taux de conversion à la date d'arrêté des comptes a pour effet de modifier les montants en monnaie nationale précédemment comptabilisés, les différences de conversion sont portées au compte de résultat en pertes ou gains de change.

Frais d'augmentation de capital

Les frais d'augmentation de capital sont imputés sur les primes d'émission (méthode préférentielle).

Le montant des frais d'augmentation de capital imputé sur les primes d'émission au titre de l'exercice clos le **31/12/2019** s'élève à 59.502 euros.

Aides financières

La société bénéficie de financements publics de la part de la Région Nouvelle-Aquitaine et de BPiFrance.

- Une avance remboursable de 900.000 euros à taux nul a été attribuée par la Région Nouvelle-Aquitaine dans le cadre de la création d'entreprise innovante au cours de l'exercice 2014. Cette avance remboursable est classée en dettes financières et était à échéance mars 2019. Un avenant signé en 2019 est venu modifier l'échéancier de remboursement qui s'échelonne à présent de 2019 à 2024.

- Une avance remboursable de 800.000 euros à taux nul a été attribuée par BPiFrance dans le cadre du soutien au programme de recherche et développement de la société au cours de l'exercice 2014. Le quantum minimum remboursable même en cas d'échec commercial, d'un montant de 280.000 euros, a été comptabilisé en dettes financières diverses. Le solde de 520.000 euros, a été comptabilisé en avances conditionnées (autres fonds propres). Cette dette est remboursable selon un échéancier de 20 trimestrialités, dont la première échéance est fixée au 31 mars 2020 et la dernière au 31 décembre 2024.

- Une avance remboursable de 600.000 euros à taux nul a été attribuée en 2019 par BPiFrance dans le cadre du soutien au programme de recherche et développement de la société (« Deeptech »). Le quantum minimum remboursable même en cas d'échec commercial, d'un montant de 150.000 euros, a été comptabilisé en dettes financières diverses. Le solde de 450.000 euros, a été comptabilisé en avances conditionnées (autres fonds propres). Cette dette est remboursable selon un échéancier de 5 annuités, dont la première échéance est fixée au 30 juin 2024 et la dernière au 30 juin 2028. En date du 27 juin 2019, 420.000 euros ont été versés et enregistrés en dettes financières diverses pour 150.000 euros et en avances conditionnées pour 270.000 euros. Le solde du montant encaissé, soit 180.000 euros, sera versé lors de la présentation d'un récapitulatif des dépenses acquittées.

- Un prêt public de 500.000 euros à taux nul a été attribué en 2019 par le Conseil Régional Nouvelle-Aquitaine dans le cadre du soutien au programme de recherche et développement de la société. Au 31 décembre 2019, aucune avance n'a été perçue.

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 10

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

Dettes financières

La société a contracté en décembre 2018 un prêt bancaire rémunéré avec la BPI pour un montant de 1.000.000 euros et une durée de 8 ans. Un montant de 50.000 euros a été retenu à titre de gage espèces et fait l'objet d'une comptabilisation à l'actif du bilan.

L'emprunt sera remboursé selon un échéancier de 20 trimestrialités comprenant l'amortissement du capital et le paiement des intérêts. La première échéance est fixée au 31 mars 2022 et la dernière au 31 décembre 2026. En outre, pendant la période de différé d'amortissement du capital, les intérêts seront payés trimestriellement à terme échu.

Subventions

- Une subvention de la Bpifrance Financement au titre des financements « Deeptech » d'un montant de 600.000 euros, a été attribuée en 2019 et versée à hauteur de 420.000 euros sur l'exercice. Cette subvention est rapportée au compte de résultat sur la base de l'avancement des travaux financés, soit 440 425 euros au titre de l'exercice 2019.

- Une subvention européenne au titre du programme opérationnel FEDER-FSE Aquitaine 2014-2020, d'un montant de 500.000 euros, a été attribuée en 2019 et non versée sur l'exercice. Cette subvention est rapportée au compte de résultat sur la base de l'avancement des travaux financés, soit 382 963 euros au titre de l'exercice 2019.

Obligations convertibles

a) Un emprunt obligataire a été mis en place au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017 d'un montant global de 700 002 euros avec la Région Nouvelle Aquitaine.

Chaque OC donnera droit, selon les conditions de conversion visées au Contrat d'Emission d'OC, à une action ordinaire de la Société. Les OC ne produiront pas intérêts. Il est précisé en tant que de besoin que l'amortissement intégral des OC à leur date d'échéance, au plus tard le 29 juin 2022, ne sera assorti d'aucune prime de non conversion.

Le contrat comporte différentes clauses impliquant la possibilité d'une conversion ou d'un remboursement anticipé en fonction d'évènements scientifiques ou financiers.

b) Un emprunt obligataire a été mis en place au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019 d'un montant global de 1.500.022,93 euros avec la Région Nouvelle Aquitaine et Inserm Transfert Initiative.

Chaque OC donnera droit, selon les conditions de conversion visées au Contrat d'Emission d'OC, à une action ordinaire de la Société. Les OC produiront des intérêts au taux annuel de 1% à compter du jour de leur souscription, soit le 25 septembre 2019. Il est précisé en tant que de besoin que l'amortissement intégral des OC à leur date d'échéance, au plus tard le 19 juin 2024, ne sera assorti d'aucune prime de non conversion.

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

Le contrat comporte différentes clauses impliquant la possibilité d'une conversion ou d'un remboursement anticipé en fonction d'évènements scientifiques ou financiers.

Achats

Les frais accessoires d'achat payés à des tiers n'ont pas été incorporés dans les comptes d'achat, mais ont été comptabilisés dans les différents comptes de charge correspondant à leur nature.

Rémunération des dirigeants

Les rémunérations des dirigeants de la société ne sont pas communiquées car ceci reviendrait à fournir une information nominative.

Dépenses de recherche et développement

Conformément aux pratiques en vigueur dans le secteur des biotechnologies et au regard des difficultés d'évaluation des probabilités de réussite technique de la recherche menée par la société, les frais de recherche et développement sont inscrits en charges sur l'exercice et n'ont pas été inscrits à l'actif.

Crédit impôt recherche

L'activité de la société la rend éligible au mécanisme fiscal du crédit impôt recherche. A ce titre, les coûts éligibles dans le cadre de ce mécanisme, et les financements obtenus au titre de la R&D ont été identifiés permettant la comptabilisation d'un produit à recevoir auprès du Trésor au titre du CIR 2019.

Statut JEI

La société bénéficie du statut de JEI au titre des exercices clos jusqu'au 2 octobre 2021. Les allègements de charges sociales propres à ce statut ont été pratiqués sur l'exercice.

Le déficit fiscal reportable de l'exercice clos le **31/12/2019** s'élève à 3 768 792 euros.

Les déficits restant à reporter au **31/12/2019** s'élèvent à 9 822 221 euros.

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 12

Immobilisations

	Etat exprimé en **euros**	Valeurs brutes début d'exercice	Mouvements de l'exercice				Valeurs brutes au 31/12/2019
			Augmentations		Diminutions		
			Réévaluations	Acquisitions	Virt p.à p.	Cessions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement						
	Autres	671		30 000			30 671
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	671		30 000			30 671
CORPORELLES	Terrains						
	Constructions sur sol propre						
	sur sol d'autrui						
	instal. agenct aménagement						
	Instal technique, matériel outillage industriels						
	Instal., agencement, aménagement divers						
	Matériel de transport						
	Matériel de bureau, informatique et mobilier	28 107		4 929			33 036
	Emballages récupérables et divers						
	Immobilisations corporelles en cours						
	Avances et acomptes						
	TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	28 107		4 929			33 036
FINANCIERES	Participations évaluées en équivalence						
	Autres participations						
	Autres titres immobilisés						
	Prêts et autres immobilisations financières	50 000					50 000
	TOTAL IMMOBILISATIONS FINANCIERES	50 000					50 000
	TOTAL	78 777		34 929			113 706

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 13

Amortissements

Etat exprimé en **euros**

		Amortissements début d'exercice	Mouvements de l'exercice		Amortissements au 31/12/2019
			Dotations	Diminutions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement				
	Autres	461	14		475
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	**461**	**14**		**475**
CORPORELLES	Terrains				
	Constructions sur sol propre				
	sur sol d'autrui				
	instal. agencement aménagement				
	Instal technique, matériel outillage industriels				
	Autres Instal., agencement, aménagement divers				
	Matériel de transport				
	Matériel de bureau, mobilier	12 772	7 520		20 292
	Emballages récupérables et divers				
	TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	**12 772**	**7 520**		**20 292**
	TOTAL	**13 234**	**7 534**		**20 768**

	Ventilation des mouvements affectant la provision pour amortissements dérogatoires						
	Dotations			Reprises			Mouvement net des amortissement à la fin de l'exercice
	Différentiel de durée et autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée et autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	
Frais d'établissement et de développement							
Autres immobilisations incorporelles							
TOTAL IMMOB INCORPORELLES							
Terrains							
Constructions sur sol propre							
sur sol d'autrui							
instal, agencement, aménag.							
Instal. technique matériel outillage industriels							
Instal générales Agenct aménagt divers							
Matériel de transport							
Matériel de bureau, informatique, mobilier							
Emballages récupérables, divers							
TOTAL IMMOB CORPORELLES							
Frais d'acquisition de titres de participation							
TOTAL							
TOTAL GENERAL NON VENTILE							

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 14

Créances et Dettes

	Etat exprimé en **euros**	31/12/2019	1 an au plus	plus d'1 an
CREANCES	Créances rattachées à des participations			
	Prêts			
	Autres immobilisations financières	50 000		50 000
	Clients douteux ou litigieux			
	Autres créances clients	739	739	
	Créances représentatives des titres prêtés			
	Personnel et comptes rattachés	294	294	
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	10 823	10 823	
	Impôts sur les bénéfices	790 739	790 739	
	Taxes sur la valeur ajoutée	106 333	106 333	
	Autres impôts, taxes versements assimilés	364	364	
	Divers	403 388	403 388	
	Groupe et associés			
	Débiteurs divers	613	613	
	Charges constatées d'avances	32 954	32 954	
	TOTAL DES CREANCES	**1 396 248**	**1 346 248**	**50 000**
	Prêts accordés en cours d'exercice			
	Remboursements obtenus en cours d'exercice			
	Prêts et avances consentis aux associés (personnes physiques)			

		31/12/2019	1 an au plus	1 à 5 ans	plus de 5 ans
DETTES	Emprunts obligataires convertibles	2 204 025	4 000	700 002	1 500 023
	Autres emprunts obligataires				
	Emprunts dettes ets de crédit à 1an max. à l'origine	2 048	2 048		
	Emprunts dettes ets de crédit à plus 1 an à l'origine	1 000 000		600 000	400 000
	Emprunts et dettes financières divers	1 280 000	240 000	1 010 000	30 000
	Fournisseurs et comptes rattachés	594 803	594 803		
	Personnel et comptes rattachés	172 086	172 086		
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	190 455	190 455		
	Impôts sur les bénéfices				
	Taxes sur la valeur ajoutée	123	123		
	Obligations cautionnées				
	Autres impôts, taxes et assimilés	40 115	40 115		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
	Groupe et associés	67	67		
	Autres dettes				
	Dette représentative de titres empruntés				
	Produits constatés d'avance				
	TOTAL DES DETTES	**5 483 722**	**1 243 697**	**2 310 002**	**1 930 023**
	Emprunts souscrits en cours d'exercice	1 650 023			
	Emprunts remboursés en cours d'exercice	50 000			
	Emprunts dettes associés (personnes physiques)				

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 15

ANNEXE - Elément 6.10

Produits à recevoir

Etat exprimé en **euros**

		31/12/2019
Total des Produits à recevoir		**416 351**
Autres créances clients		**739**
CLIENTS FACTURES A ETABLIR	*739*	
Autres créances		**415 611**
PRODUITS A RECEVOIR	*9 833*	
IJSS CPAM	*990*	
SUBVENTIONS A RECEVOIR	*403 388*	
BANQUES INTERETS COURUS A PAYE	*400*	
INTERETS COURUS A RECEVOIR	*1 000*	

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 16

ANNEXE - Elément 6.11

Charges à payer

Etat exprimé en **euros**

		31/12/2019
Total des Charges à payer		**242 416**
Emprunts obligataires convertibles		**4 000**
INT.COURUS / EMPRUNTS OBLIG.	*4 000*	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		**161 710**
FOURNISSEURS	*161 710*	
Dettes fiscales et sociales		**76 705**
DETTES PROVISIO. POUR CONGES P	*55 608*	
CHARGES SOCIALES SUR CONGES PA	*14 653*	
FORMATION CONTINUE	*6 138*	
CHARGES FISCALES SUR CONG. A P	*306*	

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 17

ANNEXE - Elément 6.12

Charges constatées d'avance

Etat exprimé en **euros**	Période	Montants	**31/12/2019**
Charges constatées d'avance - EXPLOITATION			**32 954**
Divers		3 870	
Honoraires		20 995	
Assurances		8 089	
Charges constatées d'avance - FINANCIERES			
Charges constatées d'avance - EXCEPTIONNELLES			
TOTAL			**32 954**

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 18

ANNEXE - Elément 8

Engagements financiers

Etat exprimé en **euros**	31/12/2019	Engagements financiers donnés	Engagements financiers reçus
Effets escomptés non échus			
Avals, cautions et garanties			
Engagements de crédit-bail			
Engagements en pensions, retraite et assimilés			
Autres engagements			
Total des engagements financiers (1)			
(1) Dont concernant : Les dirigeants Les filiales Les participations Les autres entreprises liées			

Engagements donnés

La société a signé deux contrats de licence exclusive de brevets avec des établissements publics. Ces contrats comportent des clauses de versement de « milestones » en fonction d'étapes de développement, et de royalties en fonction de ventes futures. Ils mettent à la charge d'Aelis Farma la responsabilité et le financement des coûts de dépôt, de maintenance et de défense de ces brevets.

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 19

Variations des Capitaux Propres

Etat exprimé en **euros**	Capitaux propres clôture 31/12/2018	Affectation du résultat N-1 [1]	Apports avec effet rétroactif	Variations en cours d'exercice [2]	Capitaux propres clôture 31/12/2019
Capital social	3 627			368	3 995
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	2 230 807	(140 554)		(1 038 813)	1 051 440
Ecarts de réévaluation					
Réserve légale					
Réserves statutaires ou contractuelles					
Réserves réglementées	2 400 000	(2 400 000)		2 800 000	2 800 000
Autres réserves					
Report à nouveau					
Résultat de l'exercice	(2 540 554)	2 540 554		(2 918 550)	(2 918 550)
Subventions d'investissement					
Provisions réglementées					
TOTAL	**2 093 880**			**(1 156 996)**	**936 884**

Date de l'assemblée générale 20/06/2019
Dividendes attribués
[1] dont dividende provenant du résultat n-1
Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après affectation du résultat n-1 2 093 880
Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après apports avec effet rétroactif 2 093 880
[2] Dont variation dues à des modifications de structure au cours de l'exercice
Variation des capitaux propres au cours de l'exercice hors opérations de structure (1 156 996)

Affectation de la perte au titre de l'exercice 2019 :

L'assemblée générale du 20 juin 2019 a décidé d'affecter la perte de l'exercice 2018 d'un montant de - 2.540.554 euros en réserves indisponibles pour - 2.400.000 euros, soldant ainsi le compte, et en déduction de la prime d'émission pour - 140.554 euros.

Imputation de l'estimé de la perte comptable au titre de l'exercice 2019 sur le montant des primes d'émission :

En date du 30 décembre 2019, sur délégation de l'assemblée génétale du 19 décembre 2019, le Président a décidé d'affecter une somme de 2.800.000 euros (prélevée sur le compte « prime d'émission ») sur un compte de réserves indisponibles qui sera intitulé « *Réserves indisponibles –imputation de la perte intercalaire* », pour résorption d'un montant de 2.800.000 euros, représentant l'estimé de la perte comptable au titre de l'exercice 2019.

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 20

ANNEXE - Elément 6.14

Capital social

Etat exprimé en **euros**	31/12/2019	Nombre	Val. Nominale	Montant
ACTIONS / PARTS SOCIALES	Du capital social début exercice	325 824,00	0,0062	2 012,00
	Emises pendant l'exercice	36 828,00	0,0100	368,28
	Remboursées pendant l'exercice		0,0000	
	Du capital social fin d'exercice	**362 652,00**	**0,0110**	**3 994,80**

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 20

Capital social (1/2)

Description opération	Date de décision du Président	Nombre d'actions	Capital social	Prime d'émission
Constitution de la société		1 000	1 000,00 €	- €
AGE du 19 novembre 2013				
Augmentation de capital en numéraire	02/12/2013	478	478,00 €	190 722,00 €
Augmentation de capital en numéraire	16/12/2013	22	22,00 €	8 778,00 €
Emission de BSA				5 325,00 €
AGE du 17 décembre 2013				
Augmentation de capital en numéraire par émission et souscription d'ABSA tranche 1	31/12/2013	198	198,00 €	501 534,00 €
Augmentation de capital en numéraire par émission et souscription d'ABSA tranche 1	17/12/2013, 16/01/2014, 14/02/2014	58	58,00 €	146 914,00 €
Augmentation de capital en numéraire, suite à l'exercice des BSA tranche 2, par émission et souscription d'ABSA tranche 2	30/06/2014	256	256,00 €	648 448,00 €
AGE du 28 mars 2014				
Emission de BSA 2014	28/03/2014			11,40 €
Imputation des coûts d'émission des opérations				
Augmentations de capital - exercice clos le 31/12/2014				- 76 939,74 €
AGE du 13 juin 2017				
Exercice des BSA 2014	13/06/2017	114	114,00 €	288 762,00 €
AGE du 20 décembre 2017				
Division de la valeur nominale des actions pour la ramener à 0,01 € et multiplication corrélative du nombre d'actions par 100	20/12/2017	210 474	- €	- €
Augmentation de capital en numéraire par émission et souscription d'ABSA B tranche 1	20/12/2017	81 949	819,49 €	3 849 144,53 €
AGM du 20 décembre 2017 - Imputation de reports à nouveau déficitaires et de la perte intercalaire				
Imputation des pertes antérieures mises en report à nouveau après affectation du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2016	20/12/2017			-2 971 776,55 €
Imputation de la perte intercalaire correspondant à la perte comptable constatée dans l'arrêté comptable semestriel au 30 juin 2017	20/12/2017			- 763 961,00 €
Imputation des coûts d'émission des opérations				
Augmentations de capital - exercice clos le 31/12/2017				- 145 550,57 €
AGM 26 juin 2018				
Affectation du solde la perte de l'exercice clos le 31/12/2017	26/06/2018			- 238 834,00 €
PV des décisions du Président du 27 juin 2018 suite à l'AGM du 20 décembre 2017				
Emission de BSA 2017	27/06/2018			3 600,00 €
PV des décisions du Président du 14 novembre 2018 suite à l'AGM du 20 décembre 2017				
Augmentation de capital en numéraire par émission et souscription d'ABSA B tranche 2	14/11/2018	68 103	681,03 €	3 198 797,91 €
Imputation des coûts d'émission des opérations				
Augmentation de capital - exercice clos le 31/12/2018				- 14 842,82 €
PV des décisions du Président du 18 décembre 2018 suite à l'AGM du 20 décembre 2017				
Emission de BSA 2018	18/12/2018			675,00 €
AGM du 18 décembre 2018 - Imputation de reports à nouveau déficitaires et de la perte intercalaire				
Imputation de l'estimé de la perte comptable de l'exercice 2018.	18/12/2018			-2 400 000,00 €
31/12/2018		**362 652**	**3 626,52 €**	**2 230 807,16 €**

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 21

Capital social (2/2)

PV des décisions du Président du 28 février 2019 suite à l'AGM du 20 décembre 2017				
Emission de BSA	19/04/2019			2 700,00 €
AGM 20 juin 2019				
Affectation du solde la perte de l'exercice clos le 31/12/2018	20/06/2019			- 140 554,00 €
PV des décisions du Président du 11 juillet 2019 suite à l'AGM du 19 novembre 2013				
Exercice des BSA 2013	11/07/2019	4 000	40,00 €	15 960,00 €
PV des décisions du Président du 25 septembre 2019 suite à l'AGE du 19 juillet 2019				
Augmentation de capital en numéraire par émission et souscription d'ABSA B	25/09/2019	22 136	221,36 €	1 299 825,92 €
PV des décisions du Président du 18 décembre 2019 suite à l'AGM du 20 décembre 2017				
Augmentation de capital en numéraire par émission et souscription d'ABSA B tranche 3	18/12/2019	10 692	106,92 €	502 203,24 €
Imputation des coûts d'émission des opérations				
Augmentation de capital - exercice clos le 31/12/2019				- 59 502,26 €
PV des décisions du Président du 30 décembre 2019 suite à l'AG du 19 décembre 2019 - Imputation de reports à nouveau déficitaires et de la perte intercalaire				
Imputation de l'estimé de la perte comptable de l'exercice 2019	30/12/2019			-2 800 000,00 €
31/12/2019		**399 480**	**3 994,80 €**	**1 051 440,06 €**

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	Page : 22

Annexe libre

Bons de souscription d'actions

Le tableau ci-après récapitule les principales caractéristiques des bons de souscription d'actions émis au 31/12/2019.

	Nombre de bons attribués	Nombre de bons exercés	Nombre d'actions potentielles	Valeur unitaire des bons	Valeur unitaire de l'action à émettre	Conditions d'exercice remplies (nb de bons restants)	Délai maximal d'exercice
BSA - AGE 19/11/2013	355	40	31 500	15,00 €	4,00 €	315	19/11/2023
BSA R2017 - AGE 20/12/2017	81 949	0	Selon formule, maximum 164.916	-	0,01 €	0	20/12/2022
BSA R2017 - AGE 19/07/2019	22 136	0	Selon formule, maximum 88 544	-	0,01 €	0	20/12/2022
BSA IF 2017 - AGE 20/12/2017	81 949	0	Maximum 41 229	-	46,98 €	0	31/12/2020
BSA 2017 - AGE 20/12/2017	800	0	Maximum 800	4,50	46,98 €	401	20/12/2027
BSA 2018 - AGE 18/12/2018	150	0	Maximum 150	4,50	46,98 €	150	20/12/2027
BSA 2019 - AGE 20/12/2017	600	0	Maximum 600	4,50	46,98 €	0	20/12/2027

Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise

Le tableau ci-après récapitule les principales caractéristiques des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise émis au 31/12/2019.

	Nombre de bons attribués	Nombre de bons annulés	Nombre de bons exercés	Nombre d'actions potentielles	Valeur unitaire des bons	Valeur unitaire de l'action à émettre	Conditions d'exercice remplies (nb de bons)	Délai maximal d'exercice
BSPCE - AGE 13/06/2017	40	20	0	Maximum 4 000	- €	25,34 €	20	13/06/2023
BSPCE 2017 - AGE 20/12/2017	15 000	0	0	Maximum 15 000	- €	46,98 €	7 500	20/12/2027
BSPCE 2019 - AGE 20/12/2017	9 400	0	0	Maximum 9 400	-	46,98 €	0	20/12/2027

Obligations convertibles

Le tableau ci-après récapitule les principales caractéristiques des obligations convertibles émises au 31/12/2019.

	Nombre d'obligations attribuées	Nombre d'obligations exercées	Nombre d'actions potentielles	Valeur unitaire des obligations	Valeur unitaire de l'action à émettre	Conditions d'exercice remplies (nb d'obligations)	Délai maximal d'exercice
OC - AGE 29/06/2017	149	0	14 900	4 698,00 €	46,98 €	0	29/06/2022
OC - AGE 19/07/2019	25 541	0	25541	58,73	58,73 €	0	19/07/2024

Aelis Farma

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

ERNST & YOUNG Audit

Ernst & Young Audit
Hangar 16, Entrée 1
Quai de Bacalan
33070 Bordeaux cedex

Tél. : +33 (0) 5 57 85 46 00
www.ey.com/fr

Aelis Farma

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

Aux Associés de la société Aelis Farma,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos statuts, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Aelis Farma relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

Fondement de l'opinion

- Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités 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 1er janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Société de Commissaires aux Comptes
Société d'expertise comptable inscrite au Tableau
de l'Ordre de la Région Aquitaine

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 vous informons que les appréciations les plus importantes auxquelles nous avons procédé, selon notre jugement professionnel, ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués et sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

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.

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 président et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux associés.

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.

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 président.

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.

Bordeaux, le 12 juin 2019

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG Audit

Laurent Chapoulaud

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

Bilan Actif

	Etat exprimé en euros	31/12/2018 Brut	31/12/2018 Amort. et Dépréc.	31/12/2018 Net	31/12/2017 Net
	Capital souscrit non appelé (I)				
ACTIF IMMOBILISE	**IMMOBILISATIONS INCORPORELLES**				
	Frais d'établissement				
	Frais de développement				
	Concessions brevets droits similaires	671	461	209	223
	Fonds commercial (1)				
	Autres immobilisations incorporelles				
	Avances et acomptes				
	IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
	Terrains				
	Constructions				
	Installations techniques,mat. et outillage indus.				
	Autres immobilisations corporelles	28 107	12 772	15 335	1 220
	Immobilisations en cours				
	Avances et acomptes				
	IMMOBILISATIONS FINANCIERES (2)				
	Participations évaluées selon mise en équival.				
	Autres participations				
	Créances rattachées à des participations				
	Autres titres immobilisés				
	Prêts				
	Autres immobilisations financières	50 000		50 000	
	TOTAL (II)	**78 777**	**13 234**	**65 544**	**1 443**
ACTIF CIRCULANT	**STOCKS ET EN-COURS**				
	Matières premières, approvisionnements				
	En-cours de production de biens				
	En-cours de production de services				
	Produits intermédiaires et finis				
	Marchandises				
	Avances et Acomptes versés sur commandes				
	CREANCES (3)				
	Créances clients et comptes rattachés	1 303		1 303	244 454
	Autres créances	1 033 082		1 033 082	1 333 305
	Capital souscrit appelé, non versé				
	VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT				
	DISPONIBILITES	5 119 922		5 119 922	4 564 907
COMPTES DE REGULARISATION	Charges constatées d'avance	52 206		52 206	38 307
	TOTAL (III)	**6 206 513**		**6 206 513**	**6 180 973**
	Frais d'émission d'emprunt à étaler (IV)				
	Primes de remboursement des obligations (V)				
	Ecarts de conversion actif (VI)				
	TOTAL ACTIF (I à VI)	**6 285 290**	**13 234**	**6 272 057**	**6 182 416**

(1) dont droit au bail
(2) dont immobilisations financières à moins d'un an
(3) dont créances à plus d'un an

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

Bilan Passif

	Etat exprimé en euros	31/12/2018	31/12/2017
Capitaux Propres	Capital social ou individuel	3 627	2 945
	Primes d' émission, de fusion, d' apport ...	2 230 807	1 681 411
	Ecarts de réévaluation		
	RESERVES		
	Réserve légale		
	Réserves statutaires ou contractuelles		
	Réserves réglementées	2 400 000	763 961
	Autres réserves		
	Report à nouveau		
	Résultat de l'exercice	**(2 540 554)**	**(1 002 795)**
	Subventions d'investissement		
	Provisions réglementées		
	Total des capitaux propres	**2 093 880**	**1 445 522**
Autres fonds propres	Produits des émissions de titres participatifs		
	Avances conditionnées	520 000	520 000
	Total des autres fonds propres	**520 000**	**520 000**
Provisions	Provisions pour risques		
	Provisions pour charges		
	Total des provisions		
DETTES (1)	**DETTES FINANCIERES**		
	Emprunts obligataires convertibles	700 002	700 002
	Autres emprunts obligataires		
	Emprunts dettes auprès des établissements de crédit (2)	1 000 052	
	Emprunts et dettes financières divers	1 180 000	1 180 000
	Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
	DETTES D'EXPLOITATION		
	Dettes fournisseurs et comptes rattachés	522 725	2 168 938
	Dettes fiscales et sociales	227 861	164 398
	DETTES DIVERSES		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
	Autres dettes	27 537	3 556
	Produits constatés d'avance (1)		
	Total des dettes	**3 658 177**	**4 216 894**
	Ecarts de conversion passif		
	TOTAL PASSIF	**6 272 057**	**6 182 416**

	Résultat de l'exercice exprimé en centimes	(2 540 553,69)	(1 002 795,32)
(1)	Dettes et produits constatés d'avance à moins d'un an	1 678 175	2 336 892
(2)	Dont concours bancaires courants, et soldes créditeurs de banques et CCP	52	

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

Compte de Résultat 1/2

		France	Exportation	31/12/2018 12 mois	31/12/2017 12 mois
PRODUITS D'EXPLOITATION	Ventes de marchandises				
	Production vendue (Biens)				
	Production vendue (Services et Travaux)	39 959		39 959	85 472
	Montant net du chiffre d'affaires	**39 959**		**39 959**	**85 472**
	Production stockée				
	Production immobilisée				
	Subventions d'exploitation				
	Reprises sur provisions et amortissements, transfert de charges			393 431	943 975
	Autres produits			24 168	11 255
	Total des produits d'exploitation (1)			**457 557**	**1 040 702**
CHARGES D'EXPLOITATION	Achats de marchandises				
	Variation de stock				
	Achats de matières et autres approvisionnements			4 233	2 894
	Variation de stock				
	Autres achats et charges externes			2 892 709	2 254 496
	Impôts, taxes et versements assimilés			10 996	8 745
	Salaires et traitements			772 169	555 309
	Charges sociales du personnel			208 239	150 224
	Cotisations personnelles de l'exploitant				
	Dotations aux amortissements :				
	- sur immobilisations			4 298	1 254
	- charges d'exploitation à répartir				
	Dotations aux dépréciations :				
	- sur immobilisations				
	- sur actif circulant				
	Dotations aux provisions				
	Autres charges			44 765	54 067
	Total des charges d'exploitation (2)			**3 937 410**	**3 026 989**
	RESULTAT D'EXPLOITATION			**(3 479 853)**	**(1 986 286)**

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

Compte de Résultat 2/2

		Etat exprimé en euros	31/12/2018	31/12/2017
		RESULTAT D'EXPLOITATION	**(3 479 853)**	**(1 986 286)**
Opéra. comm.		Bénéfice attribué ou perte transférée		
		Perte supportée ou bénéfice transféré		
PRODUITS FINANCIERS		De participations (3)		
		D'autres valeurs mobilières et créances d'actif immobilisé (3)		
		Autres intérêts et produits assimilés (3)	2 845	169
		Reprises sur provisions et dépréciations et transferts de charges		
		Différences positives de change	2 436	
		Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		
		Total des produits financiers	**5 280**	**169**
CHARGES FINANCIERES		Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions		
		Intérêts et charges assimilées (4)	4 113	
		Différences négatives de change		19 606
		Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
		Total des charges financières	**4 113**	**19 606**
		RESULTAT FINANCIER	**1 167**	**(19 438)**
		RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS	**(3 478 686)**	**(2 005 724)**
PRODUITS EXCEPTIONNELS		Sur opérations de gestion		
		Sur opérations en capital		
		Reprises sur provisions et dépréciations et transferts de charges		
		Total des produits exceptionnels		
CHARGES EXCEPTIONNELLES		Sur opérations de gestion		
		Sur opérations en capital		
		Dotations aux amortissements, aux dépréciations et aux provisions		
		Total des charges exceptionnelles		
		RESULTAT EXCEPTIONNEL		
		PARTICIPATION DES SALARIES		
		IMPOTS SUR LES BENEFICES	(938 132)	(1 002 929)
		TOTAL DES PRODUITS	**462 838**	**1 040 871**
		TOTAL DES CHARGES	**3 003 391**	**2 043 666**
		RESULTAT DE L'EXERCICE	**(2 540 554)**	**(1 002 795)**

(1) dont produits afférents à des exercices antérieurs
(2) dont charges afférentes à des exercices antérieurs
(3) dont produits concernant les entreprises liées
(4) dont intérêts concernant les entreprises liées

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

Etats financiers au 31/12/2018

A N N E X E

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

Le bilan de l'exercice présente un total de **6 272 057** euros.

Le compte de résultat, présenté sous forme de liste, affiche un total **produits** de **462 838** euros et un total **charges** de **3 003 391** euros,dégageant ainsi un **résultat** de **-2 540 554** euros.

L'exercice considéré débute le **01/01/2018** et finit le **31/12/2018.**
Il a une durée de **12** mois.

REGLES ET METHODES COMPTABLES

Les comptes annuels de l'exercice ont été élaborés conformément au règlement de l'ANC N°2016-07 du 4 novembre 2016 relatif au Plan Comptable Général et présentés conformément aux règles générales applicables en la matière et dans le respect du principe de prudence.

Les conventions comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence et selon les principes de base suivants :

- Continuité de l'exploitation.
- Permanence des méthodes comptables
- Indépendance des exercices.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Aucun changement dans les méthodes d'évaluation et dans les méthodes de présentation n'a été apporté.

Les principales méthodes utilisées sont :

Immobilisations

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires, hors frais d'acquisition des immobilisations) ou à leur coût de production.

Les amortissements sont calculés suivant le mode linéaire ou dégressif en fonction de la durée normale d'utilisation des biens.

Les éléments non amortissables de l'actif immobilisé sont inscrits pour leur valeur brute constituée par le coût d'achat hors frais accessoires.

Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur nette comptable, une dépréciation est constituée du montant de la différence.

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

Créances et dettes

Les créances et les dettes ont été évaluées pour leur valeur nominale.

Les créances sont, le cas échéant, dépréciées par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu.

Opérations en devises

Les créances et dettes en devises sont converties et comptabilisées en monnaie nationale sur la base du dernier cours de change.

Lorsque l'application du taux de conversion à la date d'arrêté des comptes a pour effet de modifier les montants en monnaie nationale précédemment comptabilisés, les différences de conversion sont portées à des comptes transitoires "écarts de conversion". Les écarts de conversion actifs correspondant à des pertes latentes font l'objet d'une "provision pour perte de change". Les écarts de conversion passifs correspondant à des gains latents n'interviennent pas dans la formation du résultat.

Disponibilités

Les liquidités disponibles en banque ou en caisse ont été évaluées pour leur valeur nominale.

Les liquidités en devises sont converties et comptabilisées en monnaie nationale sur la base du dernier cours de change.

Lorsque l'application du taux de conversion à la date d'arrêté des comptes a pour effet de modifier les montants en monnaie nationale précédemment comptabilisés, les différences de conversion sont portées au compte de résultat en pertes ou gains de change.

Frais d'augmentation de capital

Les frais d'augmentation de capital sont imputés sur les primes d'émission (méthode préférentielle).

Le montant des frais d'augmentation de capital imputé sur les primes d'émission au titre de l'exercice clos le **31/12/2018** s'élève à 14 843 euros.

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

Aides financières :

La société bénéficie de financements publics de la part de la Région Nouvelle-Aquitaine et de BPiFrance.

- Une avance remboursable de 900.000 euros à taux nul a été attribuée par la Région Nouvelle-Aquitaine dans le cadre de la création d'entreprise innovante au cours de l'exercice 2014. Elle est remboursable en une seule fois, à l'issue d'un différé de 5 ans, soit au plus tard le 31 mars 2019. Cette avance remboursable est classée en dettes financières.

- Une avance remboursable de 800.000 euros à taux nul a été attribuée par BPiFrance dans le cadre du soutien au programme de recherche et développement de la société. Le quantum minimum remboursable même en cas d'échec commercial, d'un montant de 280.000 euros, a été comptabilisé en dettes financières diverses. Le solde de 520.000 euros, a été comptabilisé en avances conditionnées (autres fonds propres). Cette dette est remboursable selon un échéancier de 20 trimestrialités, dont la première échéance est fixée au 31 mars 2020 et la dernière au 31 décembre 2024.

L'échéancier de remboursement de ces aides financières est le suivant :

	31/12/2018	1 an au plus	1 à 5 ans	plus de 5 ans
Avances conditionnées :				
- Avance conditionnée BPiFrance	520.000		320.000	200.000
Emprunts et dettes financières divers :				
- Avance remboursable Région Nouvelle-Aquitaine	900.000	900.000		
- Avance remboursable BPiFrance	280.000		280.000	

Dettes financières :

La société a contracté en décembre 2018 un prêt bancaire rémunéré avec la BPI pour un montant de 1.000.000 euros et une durée de 8 ans. Un montant de 50.000 euros a été retenu à titre de gage espèces et fait l'objet d'une comptabilisation à l'actif du bilan.

L'emprunt sera remboursé selon un échéancier de 20 trimestrialités comprenant l'amortissement du capital et le paiement des intérêts. La première échéance est fixée au 31 mars 2022 et la dernière au 31 décembre 2026. En outre, pendant la période de différé d'amortissement du capital, les intérêts seront payés trimestriellement à terme échu.

Obligations convertibles :

Un emprunt obligataire a été mis en place au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017 d'un montant global de 700 002 euros avec la Région Nouvelle Aquitaine.

Chaque OC donnera droit, selon les conditions de conversion visées au Contrat d'Emission d'OC, à une action ordinaire de la Société. Les OC ne produiront pas intérêts. Il est précisé en tant que de besoin que l'amortissement intégral des OC à leur date d'échéance, au plus tard le 29 juin 2022, ne sera assorti d'aucune

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

prime de non conversion.

Le contrat comporte différentes clauses impliquant la possibilité d'une conversion ou d'un remboursement anticipé en fonction d'évènements scientifiques ou financiers.

Collaboration avec l'Université de Columbia

La société est co-adjudicataire avec l'Université de Columbia de New York, d'une subvention du gouvernement nord-américain (NIDA : National Institute on Drug Abuse) d'un montant d'environ 3 millions d'USD. Cette subvention est destinée à financer les études cliniques de phase Ia et IIa de l'AEF0117 dans le domaine de l'addiction au cannabis. Le calendrier de réalisation de ces études couvre les exercices 2017 et 2018.

Ces fonds, versés par le NIDA à Columbia University qui en est le gestionnaire, sont destinés intégralement à financer le plan de développement de l'AEF0117 dans l'addiction au cannabis décrit ci-dessus. Ils ne font l'objet d'aucune contrepartie : les résultats de ces recherches seront exclusivement la propriété d'Aelis Farma.

Sur un plan opérationnel, un programme de répartition de la réalisation et supervision des études a été mis en place : certains prestataires sont payés directement par Columbia University (aucun montant ne transitant alors par la comptabilité d'Aelis Farma), d'autres sont pilotés par Aelis Farma qui rémunère ces prestataires et obtient de Columbia University le remboursement intégral de ces prestations (dans la limite de l'enveloppe dédiée à ces études).

Au 31 décembre 2017, les montants des prestations liées à ces études cliniques s'élèvent à 1 127 745 USD soit 936 240 euros, et ont été refacturées pour 932 318 euros (conformément aux modalités décrites ci-dessus).

Au 31 décembre 2018, les montants des prestations liées à ces études cliniques s'élèvent à 500 954 USD soit 413 094 euros, et ont été refacturées pour 388 738 euros (conformément aux modalités décrites ci-dessus).

Conformément aux modalités contractuelles, la société est rémunérée pour sa prestation par une commission comptabilisée en chiffre d'affaires.

Achats

Les frais accessoires d'achat payés à des tiers n'ont pas été incorporés dans les comptes d'achat, mais ont été comptabilisés dans les différents comptes de charge correspondant à leur nature.

Rémunération des dirigeants

AECCELIS	**SAS AELIS FARMA**	

Règles et Méthodes Comptables

Etat exprimé en **euros**

Les rémunérations des dirigeants de la société ne sont pas communiquées car ceci reviendrait à fournir une information nominative.

Crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi

La comptabilisation du CICE a été réalisée en diminution des charges de personnel, par le crédit du compte 649000.

L'utilisation du CICE a été faite conformément à son objet d'amélioration de la compétitivité de l'entreprise. Le CICE a contribué à améliorer le fonds de roulement de la société.

Dépenses de recherche et développement

Conformément aux pratiques en vigueur dans le secteur des biotechnologies et au regard des difficultés d'évaluation des probabilités de réussite technique de la recherche menée par la société, les frais de recherche et développement sont inscrits en charges sur l'exercice et n'ont pas été inscrits à l'actif.

Crédit impôt recherche

L'activité de la société la rend éligible au mécanisme fiscal du crédit impôt recherche. A ce titre, les coûts éligibles dans le cadre de ce mécanisme, et les financements obtenus au titre de la R&D ont été identifiés permettant la comptabilisation d'un produit à recevoir auprès du Trésor au titre du CIR 2018.

Statut JEI

La société bénéficie du statut de JEI au titre des exercices clos jusqu'au 2 octobre 2021. Les allègements de charges sociales propres à ce statut ont été pratiqués sur l'exercice.

Le déficit fiscal reportable de l'exercice clos le **31/12/2018** s'élève à 3 479 821 euros.

Les déficits restant à reporter au **31/12/2018** s'élèvent à 6 342 401 euros.

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

Immobilisations

	Etat exprimé en **euros**	Valeurs brutes début d'exercice	Mouvements de l'exercice				Valeurs brutes au 31/12/2018
			Augmentations		Diminutions		
			Réévaluations	Acquisitions	Virt p.à p.	Cessions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement						
	Autres	671					671
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	671					671
CORPORELLES	Terrains						
	Constructions sur sol propre						
	sur sol d'autrui						
	instal. agenct aménagement						
	Instal technique, matériel outillage industriels						
	Instal., agencement, aménagement divers						
	Matériel de transport						
	Matériel de bureau, informatique et mobilier	9 709		18 398			28 107
	Emballages récupérables et divers						
	Immobilisations corporelles en cours						
	Avances et acomptes						
	TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	9 709		18 398			28 107
FINANCIERES	Participations évaluées en équivalence						
	Autres participations						
	Autres titres immobilisés						
	Prêts et autres immobilisations financières			50 000			50 000
	TOTAL IMMOBILISATIONS FINANCIERES			50 000			50 000
	TOTAL	10 379		68 398			78 777

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

Amortissements

Etat exprimé en **euros**

		Amortissements début d'exercice	Mouvements de l'exercice		Amortissements au 31/12/2018
			Dotations	Diminutions	
INCORPORELLES	Frais d'établissement et de développement				
	Autres	447	14		461
	TOTAL IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	**447**	**14**		**461**
CORPORELLES	Terrains				
	Constructions sur sol propre				
	sur sol d'autrui				
	instal. agencement aménagement				
	Instal technique, matériel outillage industriels				
	Autres Instal., agencement, aménagement divers				
	Matériel de transport				
	Matériel de bureau, mobilier	8 489	4 284		12 772
	Emballages récupérables et divers				
	TOTAL IMMOBILISATIONS CORPORELLES	**8 489**	**4 284**		**12 772**
	TOTAL	**8 936**	**4 298**		**13 234**

	Ventilation des mouvements affectant la provision pour amortissements dérogatoires						
	Dotations			Reprises			Mouvement net des amortissement à la fin de l'exercice
	Différentiel de durée et autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	Différentiel de durée et autre	Mode dégressif	Amort. fiscal exceptionnel	
Frais d'établissement et de développement							
Autres immobilisations incorporelles							
TOTAL IMMOB INCORPORELLES							
Terrains							
Constructions sur sol propre							
sur sol d'autrui							
instal, agencement, aménag.							
Instal. technique matériel outillage industriels							
Instal générales Agenct aménagt divers							
Matériel de transport							
Matériel de bureau, informatique, mobilier							
Emballages récupérables, divers							
TOTAL IMMOB CORPORELLES							
Frais d'acquisition de titres de participation							
TOTAL							
TOTAL GENERAL NON VENTILE							

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

Créances et Dettes

	Etat exprimé en **euros**	31/12/2018	1 an au plus	plus d'1 an
CREANCES	Créances rattachées à des participations			
	Prêts			
	Autres immobilisations financières	50 000		50 000
	Clients douteux ou litigieux			
	Autres créances clients	1 303	1 303	
	Créances représentatives des titres prêtés			
	Personnel et comptes rattachés			
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
	Impôts sur les bénéfices	939 267	939 267	
	Taxes sur la valeur ajoutée	73 609	73 609	
	Autres impôts, taxes versements assimilés			
	Divers			
	Groupe et associés			
	Débiteurs divers	20 206	20 206	
	Charges constatées d'avances	52 206	52 206	
	TOTAL DES CREANCES	**1 136 591**	**1 086 591**	**50 000**
	Prêts accordés en cours d'exercice			
	Remboursements obtenus en cours d'exercice			
	Prêts et avances consentis aux associés (personnes physiques)			

		31/12/2018	1 an au plus	1 à 5 ans	plus de 5 ans
DETTES	Emprunts obligataires convertibles	700 002		700 002	
	Autres emprunts obligataires				
	Emprunts dettes ets de crédit à 1an max. à l'origine	52	52		
	Emprunts dettes ets de crédit à plus 1 an à l'origine	1 000 000		400 000	600 000
	Emprunts et dettes financières divers	1 180 000	900 000	280 000	
	Fournisseurs et comptes rattachés	522 725	522 725		
	Personnel et comptes rattachés	94 522	94 522		
	Sécurité sociale et autres organismes sociaux	130 098	130 098		
	Impôts sur les bénéfices				
	Taxes sur la valeur ajoutée	1 760	1 760		
	Obligations cautionnées				
	Autres impôts, taxes et assimilés	1 481	1 481		
	Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
	Groupe et associés				
	Autres dettes	27 537	27 537		
	Dette représentative de titres empruntés				
	Produits constatés d'avance				
	TOTAL DES DETTES	**3 658 177**	**1 678 175**	**1 380 002**	**600 000**
	Emprunts souscrits en cours d'exercice	1 000 000			
	Emprunts remboursés en cours d'exercice				
	Emprunts dettes associés (personnes physiques)				

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

ANNEXE - Elément 6.10

Produits à recevoir

Etat exprimé en **euros**

		31/12/2018
Total des Produits à recevoir		**21 133**
Autres créances clients		**277**
CLIENTS FACTURES A ETABLIR	*277*	
Autres créances		**20 856**
RABAIS REMISES RISTOUR. A OBTE	*20 206*	
INTERETS COURUS A RECEVOIR	*650*	

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

ANNEXE - Elément 6.11

Charges à payer

Etat exprimé en **euros**

		31/12/2018
Total des Charges à payer		**71 474**
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		**33 365**
FOURNISSEURS	*33 365*	
Dettes fiscales et sociales		**38 109**
DETTES PROVISIO. POUR CONGES P	*23 140*	
CHARGES SOCIALES SUR CONGES PA	*4 709*	
FORMATION CONTINUE	*4 406*	
CAP TAXE D'APPRENTISSAGE	*5 439*	
IJSS CPAM	*130*	
CHARGES FISCALES SUR CONG. A P	*285*	

AECCELIS	**SAS AELIS FARMA**	

ANNEXE - Elément 6.12

Charges constatées d'avance

Etat exprimé en **euros**	Période	Montants	**31/12/2018**
Charges constatées d'avance - EXPLOITATION			**52 206**
Assurances		24 789	
Honoraires		25 828	
Divers		1 589	
Charges constatées d'avance - FINANCIERES			
Charges constatées d'avance - EXCEPTIONNELLES			
TOTAL			**52 206**

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

ANNEXE - Elément 8

Engagements financiers

Etat exprimé en **euros**	31/12/2018	Engagements financiers donnés	Engagements financiers reçus
Effets escomptés non échus			
Avals, cautions et garanties			
Engagements de crédit-bail			
Engagements en pensions, retraite et assimilés			
Autres engagements			
Total des engagements financiers (1)			
(1) Dont concernant : Les dirigeants Les filiales Les participations Les autres entreprises liées			

Engagements donnés

La société a signé deux contrats de licence exclusive de brevets avec des établissements publics. Ces contrats comportent des clauses de versement de « milestones » en fonction d'étapes de développement, et de royalties en fonction de ventes futures. Ils mettent à la charge d'Aelis Farma la responsabilité et le financement des coûts de dépôt, de maintenance et de défense de ces brevets.

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

Variations des Capitaux Propres

Etat exprimé en **euros**	Capitaux propres clôture 31/12/2017	Affectation du résultat N-1 [1]	Apports avec effet rétroactif	Variations en cours d'exercice [2]	Capitaux propres clôture 31/12/2018
Capital social	2 945			681	3 627
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	1 681 411	(238 834)		788 230	2 230 807
Ecarts de réévaluation					
Réserve légale					
Réserves statutaires ou contractuelles					
Réserves réglementées	763 961	(763 961)		2 400 000	2 400 000
Autres réserves					
Report à nouveau					
Résultat de l'exercice	(1 002 795)	1 002 795		(2 540 554)	(2 540 554)
Subventions d'investissement					
Provisions réglementées					
TOTAL	**1 445 522**			**648 358**	**2 093 880**

Date de l'assemblée générale
Dividendes attribués
[1] dont dividende provenant du résultat n-1
Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après affectation du résultat n-1 1 445 522
Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice après apports avec effet rétroactif 1 445 522
[2] Dont variation dues à des modifications de structure au cours de l'exercice
Variation des capitaux propres au cours de l'exercice hors opérations de structure 648 358

Affectation de la perte au titre de l'exercice 2017 :

L'assemblée générale du 26 juin 2018 a décidé d'affecter la perte de l'exercice 2017 d'un montant de - 1.002.795 euros en réserves indisponibles pour - 763.961 euros, soldant ainsi le compte, et en déduction de la prime d'émission pour - 238.834 euros.

Imputation de l'estimé de la perte comptable au titre de l'exercice 2018 sur le montant des primes d'émission :

L'assemblée générale du 18 décembre 2018 a décidé d'affecter une somme de 2.400.000 euros (prélevée sur le compte « prime d'émission ») sur un compte de réserves indisponibles qui sera intitulé « *Réserves indisponibles – imputation de la perte intercalaire* », pour résorption d'un montant de 2.400.000 euros, représentant l'estimé de la perte comptable au titre de l'exercice 2018.

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

Capital social

Description opération	Date de décision du Président	Nombre d'actions	Capital social	Prime d'émission
Constitution de la société		1 000	1 000,00 €	- €
AGE du 19 novembre 2013				
Augmentation de capital en numéraire	02/12/2013	478	478,00 €	190 722,00 €
Augmentation de capital en numéraire	16/12/2013	22	22,00 €	8 778,00 €
Emission de BSA				5 325,00 €
AGE du 17 décembre 2013				
Augmentation de capital en numéraire par émission et souscription d'ABSA tranche 1	31/12/2013	198	198,00 €	501 534,00 €
Augmentation de capital en numéraire par émission et souscription d'ABSA tranche 1	17/12/2013, 16/01/2014, 14/02/2014	58	58,00 €	146 914,00 €
Augmentation de capital en numéraire, suite à l'exercice des BSA tranche 2, par émission et souscription d'ABSA tranche 2	30/06/2014	256	256,00 €	648 448,00 €
AGE du 28 mars 2014				
Emission de BSA 2014	28/03/2014			11,40 €
Imputation des coûts d'émission des opérations				
Augmentations de capital - exercice clos le 31/12/2014				- 76 939,74 €
AGE du 13 juin 2017				
Exercice des BSA 2014	13/06/2017	114	114,00 €	288 762,00 €
AGE du 20 décembre 2017				
Division de la valeur nominale des actions pour la ramener à 0,01 € et multiplication corrélative du nombre d'actions par 100	20/12/2017	210 474	- €	- €
Augmentation de capital en numéraire par émission et souscription d'ABSA B tranche 1	20/12/2017	81 949	819,49 €	3 849 144,53 €
AGM du 20 décembre 2017 - Imputation de reports à nouveau déficitaires et de la perte intercalaire				
Imputation des pertes antérieures mises en report à nouveau après affectation du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2016	20/12/2017			-2 971 776,55 €
Imputation de la perte intercalaire correspondant à la perte comptable constatée dans l'arrêté comptable semestriel au 30 juin 2017	20/12/2017			- 763 961,00 €
Imputation des coûts d'émission des opérations				
Augmentations de capital - exercice clos le 31/12/2017				- 145 550,57 €
AGM 26 juin 2018				
Affectation du solde la perte de l'exercice clos le 31/12/2017	26/06/2018			- 238 834,00 €
PV des décisions du Président du 27 juin 2018 suite à l'AGM du 20 décembre 2017				
Emission de BSA 2017	27/06/2018			3 600,00 €
PV des décisions du Président du 14 novembre 2018 suite à l'AGM du 20 décembre 2017				
Augmentation de capital en numéraire par émission et souscription d'ABSA B tranche 2	14/11/2018	68 103	681,03 €	3 198 797,91 €
Imputation des coûts d'émission des opérations				
Augmentation de capital - exercice clos le 31/12/2018				- 14 842,82 €
PV des décisions du Président du 18 décembre 2018 suite à l'AGM du 20 décembre 2017				
Emission de BSA 2018	18/12/2018			675,00 €
AGM du 18 décembre 2018 - Imputation de reports à nouveau déficitaires et de la perte intercalaire				
Imputation de l'estimé de la perte comptable de l'exercice 2018.	18/12/2018			-2 400 000,00 €
		362 652	3 626,52 €	2 230 807,16 €

AECCELIS	SAS AELIS FARMA	

Annexe libre

Bons de souscription d'actions

Le tableau ci-après récapitule les principales caractéristiques des bons de souscription d'actions émis au 31/12/2018.

	Nombre de bons attribués	Nombre de bons exercés	Nombre d'actions potentielles	Valeur unitaire des bons	Valeur unitaire de l'action à émettre	Conditions d'exercice remplies (nb de bons)	Délai maximal d'exercice
BSA - AGE 19/11/2013	355	0	35 500	15,00 €	4,00 €	355	19/11/2023
BSA R2017 - AGE 20/12/2017	81 949	0	Selon formule, maximum 327 796	-	0,01 €	0	20/12/2022
BSA IF 2017 - AGE 20/12/2017	81 949	0	Maximum 81 949	-	46,98 €	0	31/12/2020
BSA Tranche 2 - AGE 20/12/2017	81 949	81 949	Maximum 68 103	-	46,98 €	81 949	31/08/2019
BSA Tranche 3 - AGE 20/12/2017	81 949	0	Maximum 21 252	-	46,98 €	0	30/06/2020
BSA 2017 - AGE 20/12/2017	800	0	Maximum 800	4,50 €	46,98 €	200	20/12/2027
BSA 2018 - AGE 18/12/2018	150	0	Maximum 150	4,50 €	46,98 €	150	20/12/2027

Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise

Le tableau ci-après récapitule les principales caractéristiques des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise émis au 31/12/2018.

	Nombre de bons attribués	Nombre de bons exercés	Nombre d'actions potentielles	Valeur unitaire des bons	Valeur unitaire de l'action à émettre	Conditions d'exercice remplies (nb de bons)	Délai maximal d'exercice
BSPCE - AGE 13/06/2017	40	0	Maximum 4 000	- €	25,34 €	0	13/06/2023
BSPCE 2017 - AGE 20/12/2017	15 000	0	Maximum 15 000	- €	46,98 €	3 750	20/12/2027

Obligations convertibles

Le tableau ci-après récapitule les principales caractéristiques des obligations convertibles émises au 31/12/2018.

	Nombre d'obligations attribuées	Nombre d'obligations exercées	Nombre d'actions potentielles	Valeur unitaire des obligations	Valeur unitaire de l'action à émettre	Conditions d'exercice remplies (nb d'obligations)	Délai maximal d'exercice
OC - AGE 29/06/2017	149	0	14 900	4 698,00 €	46,98 €	0	29/06/2022

18.1.3. Changement de date de référence comptable

Néant.

18.2. Informations financières intermédiaires et autres

18.2.1. Etats financiers établis en normes IFRS relatifs aux périodes du 1er janvier au 30 juin 2020 et 2021 ayant fait l'objet d'un examen modifié

TABLEAU 115 - ETAT RESUME DU RESULTAT NET

En Keuros	Note	30/06/21	30/06/20
Chiffre d'affaires	18.2.1.5.2	7 921	-
Autres produits des activités	18.2.1.5.3	450	430
Produits des activités ordinaires		8 371	431
Frais de Recherche et Développement	18.2.1.5.4	(3 157)	(1 374)
Frais généraux et administratifs	18.2.1.5.5	(569)	(403)
Résultat opérationnel courant		**4 647**	**(1 346)**
Autres charges et produits opérationnels	18.2.1.5.6	-	70
Résultat opérationnel		**4 647**	**(1 276)**
Résultat financier	18.2.1.5.7	497	(122)
Résultat avant impôt		**5 145**	**(1 398)**
Impôts sur les bénéfices	18.2.1.5.8	(1 365)	-
Résultat net		**3 781**	**(1 398)**
Résultat par action (€/action)	**18.2.1.5.9**	**9,46**	**(3,50)**
Résultat dilué par action (€/action)	**18.2.1.5.9**	**7,56**	**(3,50)**

TABLEAU 116 - ETAT RESUME DU RESULTAT GLOBAL

En Keuros	30/06/21	30/06/20
Résultat net	3 781	(1 398)
Éléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat	**(4)**	**1**
Réévaluation du passif net des régimes à prestations définies	(4)	1
Effet d'impôt	-	-
Éléments pouvant être reclassés ultérieurement en résultat	**-**	**-**
Profit (perte) lié à la juste valeur découlant des instruments de couverture au cours de la période	-	-
Effet d'impôt	-	-
Résultat global	**3 777**	**(1 397)**

TABLEAU 117 - ETAT RESUME DE LA SITUATION FINANCIERE

En Keuros	Note	30/06/21	31/12/20
Immobilisations incorporelles		60	60
Immobilisations corporelles		35	48
Autres actifs financiers non courants		-	-
Actifs d'impôts différés		-	956
Total actifs non courants		**95**	**1 064**
Créances et charges constatées d'avance	18.2.1.4.2	1 860	1 397
Actifs financiers courants		-	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	18.2.1.4.3	29 258	4 538
Total actifs courants		**31 118**	**5 935**
TOTAL ACTIF		**31 213**	**6 999**
Capitaux propres		**3 276**	**(709)**
Engagements envers les employés		119	110
Dettes financières non courantes	18.2.1.4.6	5 033	5 787
Provisions-autres dettes non courantes	18.2.1.4.7	10 938	-
Dérivés passifs	18.2.1.4.6	222	222
Impôts différés passifs		-	-
Total passifs non courants		**16 311**	**6 119**
Dettes financières courantes	18.2.1.4.6	1 040	328
Provisions courantes		-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	18.2.1.4.7	2 524	927
Dettes fiscales et sociales	18.2.1.4.7	496	304
Dette d'impôt exigible	18.2.1.4.7	409	-
Produits constatés d'avance courants	18.2.1.4.7	7 139	-
Autres dettes courantes	18.2.1.4.7	18	32
Total passifs courants		**11 625**	**1 590**
TOTAL PASSIF		**31 213**	**6 999**

TABLEAU 118 - RESUME DES FLUX DE TRESORERIE

En Keuros	30/06/21	30/06/20
Résultat net	**3 781**	**(1 398)**
(+) Amortissements et dépréciations des immobilisations incorporelles et corporelles	16	16
(+) Charge liée aux paiements fondés sur des actions	183	94
(+) Charge liée aux indemnités de fin de carrière	12	13
(+) Neutralisation de l'impact du retraitement des subventions publiques sur le résultat net	38	10
(+) Reclassement des produits et charges d'intérêts	(511)	75
(+) Charge d'impôt sur le résultat	1 364	-
Flux net de trésorerie lié aux activités opérationnelles avant variation du besoin en fonds de roulement, intérêts financiers et impôts sur le résultat	**4 883**	**(1 191)**
Variation du besoin en fonds de roulement (nette des dépréciations de créances clients et stocks)	19 515	(663)
(-) CIR et impôts sociétés de l'exercice	(130)	-
(+) Crédit d'impôt recherche encaissé	-	-
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles	**24 268**	**(1 854)**
Acquisitions d'immobilisations incorporelles et corporelles	(3)	(32)
Intérêts financiers reçus sur placement	0	2
Flux net provenant des investissements	**(2)**	**(30)**
Augmentation de capital nette de la conversion des obligations	-	-
Frais relatifs à l'augmentation de capital	-	-
Emission d'emprunt obligataire net de frais	-	48
Souscription de BSA	22	-
Emission d'emprunts bancaires	-	-
Encaissement d'avances et de prêts à l'innovation, net de frais	-	250
Remboursement d'avances et de prêts à l'innovation	(70)	-
Remboursement de la dette sur obligations locatives	(12)	(10)
Remboursements d'emprunts bancaires	(63)	
Intérêts financiers bruts versés	(20)	(55)
Flux net provenant du financement	**(143)**	**233**
Effet des variations du cours de change	598	-
Variation de trésorerie	**24 721**	**(1 651)**
Trésorerie d'ouverture	4 538	5 771
Trésorerie de clôture	29 258	4 122

18.2.1.1. Informations générales

En date d'établissement des comptes, la société par actions simplifiée Aelis Farma (ci-après « Aelis Farma » ou « la Société »), constituée en octobre 2013, est une entreprise domiciliée en France, dont le siège social est situé à Bordeaux (33000) au 146, rue Léo Saignat, et inscrite au RCS de Bordeaux sous le numéro 797 707 627.

Aelis Farma est une société de biotechnologies spécialisée dans la recherche et le développement de traitements contre des maladies du cerveau.

Il est précisé que la Société n'a, depuis sa création, pris le contrôle d'aucune autre entité au sens de la norme IFRS 10 « États financiers consolidés ». Les présents états financiers ne sont donc pas des états financiers consolidés mais bien des états financiers individuels de la société Aelis Farma uniquement, établis en normes IFRS.

Le Président a arrêté et autorisé la publication des présent états financiers résumés le 19 novembre 2021.

18.2.1.2. Faits marquants de la période

Au cours de la période semestrielle close au 30 juin 2021, la Société a conclu un partenariat industriel sous forme d'un accord d'option de sous-licence exclusive de la propriété industrielle de AEF0117 dans le domaine des troubles liés au cannabis, avec Indivior PLC.

Cet accord prévoit :

- Dans un premier temps, une option exclusive de sous-licence accordée à Indivior PLC, jusqu'à la fin de la phase 2b. A l'issue, le partenaire pourra ou non exercer l'option. Pendant cette période, Aelis Farma s'engage à faire ses meilleurs efforts pour réaliser la phase 2b et en communiquer les résultats à Indivior PLC. Cette option est rémunérée par un paiement à la signature du contrat d'un montant de 30 millions d'USD, non remboursable et sans rétrocession à Indivior PLC.
- Si Indivior PLC exerce cette option à l'issue de la phase 2b, il jouira d'une sous-licence exclusive lui permettant d'achever le développement du projet, puis de produire et commercialiser le médicament. Aelis Farma licencierait alors notamment ses brevets, résultats de recherche, connaissances, et savoir-faire acquis depuis l'origine du projet. Indivior PLC versera alors un montant de 100 millions d'USD à la signature du contrat de sous-licence puis différentes sommes incluant notamment des versements à l'atteinte de jalons techniques, règlementaires et commerciaux, ainsi que des redevances proportionnelles aux produits des ventes de médicaments.

Cet accord permet à la Société de générer sur la période, pour la première fois, un chiffre d'affaires significatif. Le traitement de ce contrat au regard de la norme IFRS 15 « Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients » est précisé ci-après dans la Section 18.2.1.5.2 « Chiffre d'affaires ».

18.2.1.3. Règles et méthodes comptables générales

18.2.1.3.1. Référentiel applicable

Les états financiers de la Société ont été établis selon les principes définis par l'IASB (International Accounting Standards Board), tels qu'adoptés par l'Union Européenne. Ce référentiel normatif est disponible sur le site Internet de la Commission européenne :http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A02008R1126-20160101

Le référentiel international comprend les normes IFRS (International Financial Reporting Standards), les normes IAS (International Accounting Standards), ainsi que leurs interprétations SIC (Standing Interpretations Committee) et IFRIC (International Financial Reporting Interpretations Committee).

Les présents états financiers semestriels résumés au 30 juin 2021 ont été établis conformément à la norme IAS 34 « Information financière intermédiaire ». Les principales règles et méthodes comptables appliquées dans les états financiers semestriels sont similaires à celles utilisées par la Société dans les états financiers au 31 décembre 2020, à l'exception des normes et interprétations adoptées par l'Union Européenne, applicables à compter du 1er janvier 2021 et décrites ci-après :

- Amendements à IFRS 9, IAS 39, IFRS 7 et IFRS 4 : « Réforme des taux d'intérêts de référence » - phase 2 ;
- Amendements à IFRS 16 relatif aux Concessions de loyers – Covid-19.

Ces amendements de normes ou interprétations n'ont pas d'impact significatif sur les états financiers semestriels clos au 30 juin 2021.

Interprétation IFRIC concernant IAS 19 – Période d'attribution du coût des services rendus :

En décembre 2020, le comité d'interprétation IFRS IC a initié une discussion concernant les périodes de service auxquelles une entité attribue des prestations pour un régime à prestations définies particulier. Sur ce point, l'IFRS IC a rendu le 24 mai 2021 la décision définitive « Attributing Benefit to Periods of Service (IAS 19 Employee Benefits) ». Le comité a indiqué qu'en application de la norme, la période d'acquisition des droits devait être la période précédant immédiatement l'âge de départ à la retraite et était plafonnée au nombre d'années de service défini pour le régime. L'impact, peu significatif, est pris en compte dans les états financiers au 30 juin 2021.

Aelis Farma n'est pas concerné par l'interprétation IFRIC concernant IAS 38 – Comptabilisation des coûts de démarrage des contrats en mode SaaS (Software as a Service).

Pour l'exercice 2021, la Société n'a décidé l'application anticipée d'aucune norme, interprétation ou amendement. Les normes, interprétations et amendements publiés d'application obligatoire après le 1er janvier 2021 pouvant avoir un impact sur les comptes la Société sont les suivants :

- Amendements à IAS 1 : Présentation des états financiers - Classement des passifs en tant que passifs courants ou non courants– report de la date d'entrée en vigueur à janvier 2023;
- Amendements à IFRS 3 : Référence au cadre conceptuel des normes IFRS ;
- Amendements à IAS 16 : « Immobilisations corporelles - produit antérieur à l'utilisation prévue » ;
- Amendements à IAS 37 : Contrats déficitaires - Coûts à retenir lors de l'analyse du contrat;
- Amendements à IAS 1 et à l'énoncé de pratiques en IFRS 2 : Informations à fournir sur les méthodes comptables ;
- Amendements à IAS 8 : « Définition des estimations comptables » ;
- Amendements à IAS 12 : impôt différé lié à des actifs et passifs découlant d'une transaction unique
- « Améliorations annuelles des normes IFRS 2018 – 2020 ».

18.2.1.3.2. Principes spécifiques aux états financiers semestriels

Pour préparer les présents états financiers semestriels résumés, les principaux jugements effectués par la direction ainsi que les principales hypothèses retenues sont les mêmes que ceux appliqués dans le cadre de la préparation des états financiers annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2020, à l'exception des estimations nouvellement réalisées dans le cadre de la reconnaissance du chiffre d'affaires.

Les modalités de détermination du chiffre d'affaires font l'objet d'estimations pour allouer les 30 millions d'USD de paiement d'avance reçus entre les deux obligations de performance au 30 juin 2021. Les règles et méthodes comptables relatives à la comptabilisation du chiffre d'affaires sont détaillées en Section 18.2.1.5.2. « Chiffre d'affaires ».

Ces estimations sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement.

La Société est structurellement déficitaire depuis sa création, à l'exception de l'exercice 2021 à la suite de la signature du contrat d'option de licence. La trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 29,2 millions d'euros au 30 juin 2021 contre 4,1 millions d'euros au 30 juin 2020, traduisant le financement généré par le contrat signé avec Indivior PLC en juin 2021 et le versement de l'option de licence d'un montant de 30 millions d'USD.

Les phases ultérieures de développement des candidats-médicaments de la Société vont nécessiter des besoins de financement importants. Compte tenu de ses plans actuels de développement, la Société estime que la trésorerie et les équivalents de trésorerie dont elle disposait au 30 juin 2021, soit 29,2 millions d'euros, lui permettront de couvrir ses besoins de trésorerie au-delà des douze mois suivant l'Enregistrement du document de référence.

Dans ce contexte, le principe de continuité d'exploitation a été retenu pour l'élaboration des comptes au 30 juin 2021.

En outre, les activités de la Société n'admettent pas de caractère saisonnier ou cyclique.

Sauf indication contraire, les données financières sont présentées en milliers d'euros sans décimale, l'euro étant la monnaie de présentation de la Société.

18.2.1.4. Notes relatives à l'état de la situation financière

18.2.1.4.1. Dépréciation des actifs immobilisés

Au cours de la période, la Société n'a relevé aucun indice de perte de valeur.

18.2.1.4.2. Créances et charges constatées d'avance

TABLEAU 119 - CREANCES ET CHARGES CONSTATEES D'AVANCE

En Keuros	30/06/21	31/12/20
Créances fiscales	395	108
Charges constatées d'avance	66	57
Crédit d'impôt recherche	970	692
Subventions à recevoir	430	538
Autres	-	2
Total autres actifs courants	**1 860**	**1 397**

Les autres actifs courants incluent principalement :

- La créance de CIR 2020 pour 692 Keuros, et celle au titre du 1er semestre 2021 pour 277 Keuros,
- Des créances de TVA déductibles pour 395 Keuros,
- Des subventions à recevoir pour 430 Keuros.

18.2.1.4.3. Trésorerie et équivalents de trésorerie

TABLEAU 120 - TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

En Keuros	30/06/21	31/12/20
Disponibilités	29 258	4 538
Sous-total trésorerie et équivalents de trésorerie	29 258	4 538
Concours bancaires	-	(63)
Trésorerie nette	29 258	4 475

L'augmentation de la trésorerie s'explique principalement par l'encaissement du paiement d'avance reçu d'Indivior PLC de 30 millions d'USD correspondant pour partie à un passif sur contrat (produits constatés d'avance) et pour partie à du chiffre d'affaires.

18.2.1.4.4. Capitaux propres

TABLEAU 121 - CAPITAUX PROPRES

En euros	Nombre d'actions	Capital social	Primes liées au capital
Au 31 décembre 2020	399 480	**3 995**	**934 959**
Affectation du résultat Souscription (BSA)			(934 959) 22 250
30 juin 2021	399 480	**3 995**	**22 250**

La Société n'a procédé à aucune distribution de dividende au cours du premier semestre 2021.

Comme décrit au paragraphe suivant, des attributions de valeurs donnant accès au capital ont donné lieu au versement d'une prime de souscription de bons de 22 Keuros.

18.2.1.4.5. Paiements fondés sur des actions

18.2.1.4.5.1. Détail des nouveaux plans

TABLEAU 122 - DETAIL DES NOUVEAUX PLANS

Nom	BSA 2021	BSPCE 2021
Instruments	Action ordinaire	Action ordinaire
Nombre d'instruments	1 500 (1 pour 1)	1 789 (1 pour 1)
Bénéficiaires	Consultant stratégique	Salariés ou mandataires sociaux
Date d'attribution	29/04/2021	29/04/2021
Période de vesting	Par tranches mensuelles jusqu'au 29/04/25	Par tranches mensuelles selon le calendrier indiqué pour chaque bénéficiaire
Condition de présence	Oui	Oui
Date limite d'exercice	23/12/2030	23/12/2030
Prix d'exercice	58,73 €	58,73 €
Prix d'émission	8,90 €	-

TABLEAU 123 - CARACTERISTIQUES DES PLANS BENEFICIANT DE L'EXEMPTION IFRS1

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans bénéficiant de l'exemption IFRS 1			
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice	Période maximum d'acquisition en année
BSA	19/12/13	355	31/12/23	400,00 €	immédiatement
TOTAL		**355**			

TABLEAU 124 - CARACTERISTIQUES DES PLANS ET HYPOTHESES DE VALORISATION DES PLANS

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans							
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice	Période maximum d'acquisition en années	Valeur de l'action sous-jacente (en euros)	Volatilité	Taux sans risque	Valorisation initiale du plan en Keuros (1)
BSA 2017	27/06/18	800	20/12/27	46,98 €	4 ans	46,98 €	73,16 %	0,74 %	2
BSA 2018	18/12/18	150	20/12/27	46,98 €	immédiat	46,98 €	73,16 %	0,74 %	-
BSA 2019	19/03/19	600	20/12/27	46,98 €	4 ans	56,66 €	61,80 %	0,71 %	10
BSA 2020	23/10/20	2 400	23/10/30	58,73 €	4 ans	58,73 €	62,07 %	-0,10 %	35
BSA 2021	29/04/21	1 500	21/10/30	58,73 €	4 ans	173,77 €	46 %	-0,19 %	160
BSPCE *	13/06/17	40	13/06/23	25,34 €	2,5 ans	40,04 €	61,07 %	0,62 %	68
BSPCE 2017	27/06/18	15 000	20/12/17	46,98 €	4 ans	46,98 €	73,16 %	0,74 %	92
BSPCE 2019	04/03/19	9 400	20/12/27	46,98 €	4 ans	56,66 €	61,80 %	0,71 %	159
BSPCE 02.2020	21/02/20	6 200	20/12/27	58,73 €	4 ans	58,73 €	62,07 %	-0,10 %	125
BSPCE 10.2020	21/10/20	4 400	20/12/27	58,73 €	4 ans	58,73 €	62,07 %	-0,10 %	72
BSPCE 2021	29/04/21	1 789	21/10/30	58,73 €	4 ans	173,77 €	45,63 %	-0,19 %	179
TOTAL		**42.279**							**904**

(*) montants exprimés après changement de Parité du capital

(1) Modèle Black & Scholes

TABLEAU 125 - EVOLUTION DU NOMBRE DE BONS EN CIRCULATION

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/20	Attribués	Exercés	Caducs	30/06/21	
BSA	19/12/13	315	-	-	-	315	31 500
BSA 2017	27/06/18	800	-	-	-	800	800
BSA 2018	18/12/18	150	-	-	-	150	150
BSA 2019	19/03/19	600	-	-	-	600	600
BSA 2020	23/10/20	2 400	-	-	-	2 400	2 400
BSA 2021	29/04/21	-	1 500	-	-	1 500	1 500
BSPCE	13/06/17	20	-	-	-	20	2 000
BSPCE 2017	27/06/18	15 000	-	-	-	15 000	15 000
BSPCE 2019	04/03/19	3 917	-	-	-	3 917	3 917
BSPCE 02.2020	21/02/20	6 200	-	-	-	6 200	6 200
BSPCE 10.2020	21/10/20	4 400	-	-	-	4 400	4 400
BSPCE 2021	29/04/21	-	1 789	-	-	1 789	1 789
TOTAL		**33 802**	**3 289**	**-**	**-**	**37 091**	**70 256**

TABLEAU 126 - EVOLUTION DU NOMBRE DE BONS EN CIRCULATION

	30/06/21	
	Nombre d'options	Prix moyen pondéré d'exercice
En circulation à l'ouverture	**33 802**	**54,78 €**
Déchues pendant la période	-	-
Exercées pendant la période	-	-
Attribuées pendant la période	3 289	58,73 €
En circulation à la clôture	37 091	55,13 €
Exerçable à la clôture	**29 966**	**53,21 €**

La charge de paiements fondés sur des actions comptabilisée en charges de personnel inclut les montant suivants :

TABLEAU 127 - CHARGE DE PAIEMENTS FONDES SUR DES ACTIONS

(En Keuros)	30/06/21	30/06/20
BSA 2017	0	0
BSA 2018	-	-
BSA 2019	2	2
BSA 2020	15	-
BSA 2021	20	-
BSPCE	-	-
BSPCE 2017	4	10
BSPCE 2019	-	40
BSPCE 02.2020	30	31
BSPCE 10.2020	20	10
BSPCE 2021	92	-
Paiements fondés sur des actions	**183**	**94**

Compte tenu du projet d'introduction en bourse de la Société, la période d'acquisition des droits relative aux différents instruments de paiements fondés sur des actions a été revue. Cela a pour conséquence l'accélération du rythme de reconnaissance de la charge liée.

18.2.1.4.6. Financement et instruments financiers

TABLEAU 128 - ENDETTEMENT FINANCIER BRUT

En Keuros	30/06/21	31/12/20
Emprunts obligataires non courants	1 374	1 991
Dettes bancaires	2 050	2 050
Dettes locatives	9	21
Avances remboursables	1 573	1 705
Dérivés passifs	222	222
Intérêts courus	27	19
Sous-total autres passifs financiers non courants	**5 255**	**6 008**
Emprunts obligataires courants	666	-
Dettes bancaires	-	-
Avances remboursables	340	240
Dettes locatives	25	25
Préfinancement CICE	-	-
Concours bancaires	-	63
Intérêts courus	9	0
Sous-total autres passifs financiers courants	**1 040**	**328**
Endettement financier brut	**6 295**	**6 336**

TABLEAU 129 - DETTES FINANCIERES

En Keuros	30/06/21	31/12/20
A moins d'un an	1 040	328
Entre 1 et 5 ans	5 155	5 908
A plus de 5 ans	100	100
Total	**6 295**	**6 336**

TABLEAU 130 - DETTES LOCATIVES

En Keuros	30/06/21	31/12/20
A moins d'un an	25	25
Entre 1 et 5 ans	9	21
A plus de 5 ans	-	
Total	**34**	**46**

TABLEAU 131 - DETTES FINANCIERES HORS DETTES LOCATIVES

En Keuros	30/06/21	31/12/20
Total emprunts obligataires et dettes bancaires	1 016	303
Total dettes locatives	5 146	5 887
Dettes fournisseurs	100	100
Total	**6 261**	**6 290**

Réconciliation des variations de l'endettement financier brut avec les flux de trésorerie liés aux activités de financement

La variation des emprunts et des dettes financières peut s'analyser comme suit :

TABLEAU 132 - VARIATION DE L'ENDETTEMENT

	30/06/21
Solde à l'ouverture	**6 336**
Souscription d'emprunts	
Remboursements d'emprunts	(133)
Remboursement des dettes de loyer	(12)
Intérêts financiers payés	(20)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement par les dettes financières	(145)
Coût de l'endettement financier	38
Variation des dérivés	50
Autres	17
Solde à la clôture	**6 295**

18.2.1.4.7. Autres passifs courants et non courants

TABLEAU 133 - AUTRES PASSIFS

En Keuros	30/06/21	31/12/20
Passifs sur contrats non courants	10 938	-
Sous-total autres passifs non courants	10 938	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 524	928
Dettes sociales	355	254
Dettes fiscales	141	50
Dettes d'impôts exigibles	409	-
Autres	18	32
Passifs sur contrats courants	7 139	-
Sous-total autres passifs courants	**10 585**	**1 263**
Total autres passifs	**21 523**	**1 263**

Les passifs sur contrats courants et non courants se composent de :

- La part du revenu Indivior PLC correspondant à l'obligation de performance de prestation de service de recherche. Elle sera reconnue à l'avancement par les coûts pendant l'exécution de la phase 2b du programme AEF0117, soit entre le 2ème semestre 2021 et 2023.
- La subvention ICOD reçue d'avance en 2021 pour laquelle les dépenses sont engagées à partir du premier semestre 2021.

La hausse des dettes fournisseurs provient notamment de l'obligation contractuelle issue du contrat de licence de brevet de AEF0117, en rémunération de ce contrat lorsque la Société perçoit des revenus sur les brevets licenciés, ce qui fut le cas au 30 juin 2021 à la suite de la réception des 30 millions d'USD d'Indivior PLC.

La hausse des dettes d'impôts exigibles est liée à la comptabilisation d'une dette d'impôt sur les sociétés en lien avec le résultat bénéficiaire sur la période.

18.2.1.5. Notes relatives à l'état du résultat net

18.2.1.5.1. Information sectorielle

La Société n'opère que sur un seul segment opérationnel correspondant à la recherche et au développement de traitements contre des maladies neurologiques. Les actifs, les passifs et la perte opérationnelle présentés dans les états financiers sont relatifs aux activités de la Société, localisée en France.

18.2.1.5.2. Chiffre d'affaires

En juin 2021, la Société a conclu un contrat d'option de sous-licence de AEF0117 avec le groupe leader dans le traitement des addictions, Indivior PLC, par lequel Aelis Farma a consenti une option pour une sous-licence exclusive sur les familles de brevets EP12194704.8 et EP18305177.0 et sur le savoir-faire associé. Cette sous-licence permettra à Indivior PLC d'exploiter dans le monde entier un produit pharmaceutique comprenant le composé AEF0117 ou certains autres dérivés de prégnénolone visés par ces familles de brevets, dans les troubles liés à la consommation de cannabis, les addictions et d'autres comportements compulsifs.

Les rémunérations pour Aelis sont les suivantes :

- A la signature du contrat, la société a reçu un paiement forfaitaire de 30 millions d'USD ;
- Si l'option est exercée par Indivior PLC, la Société recevra un second paiement forfaitaire de 100 millions d'USD ;
- Des paiements conditionnels en fonction d'étapes d'avancement techniques puis commerciales ;
- Des royalties sur les ventes aux tiers si le projet aboutit à la commercialisation du candidat-médicament.

Les principes comptables appliqués aux revenus issus de ces contrats sont issus de la norme IFRS 15. L'analyse détaillée du contrat a permis l'identification de deux obligations de performance au sein de ce contrat :

- 1 : La communication des données relatives à la réalisation des études prévues contractuellement, et en particulier l'étude de phase 2b, pendant la période de l'option, pour laquelle Aelis Farma doit engager ses meilleurs efforts, et dont les données complémentaires permettront à Indivior PLC d'exercer l'option. Le revenu a été alloué à cette obligation de performance en projetant les coûts futurs relatifs à la réalisation de la phase 2b, incluant les coûts directs de sous-traitance, les coûts directs des équipes affectées à la réalisation de ces études et une quote-part des coûts indirects de structure, ainsi qu'une marge afin de rémunérer la prestation ainsi réalisée.
- 2 : La sous-licence consentie à Indivior PLC avec droit de retour, impliquant la mise à disposition, en date de signature du contrat, de l'information relative au programme de Recherche et Développement élaborée depuis l'origine du projet. Selon la méthode résiduelle, le revenu lié à cette obligation de performance est évalué comme la différence entre le montant total reçu de 30 millions d'USD et le revenu associé à l'obligation 1. Il est reconnu en chiffre d'affaires à la signature du contrat.

Ainsi, le revenu d'option de 30 millions d'USD, soit 24.616 Keuros, est reconnu selon le calendrier suivant :

- A signature du contrat : 7.921 Keuros
- Et, pour le solde, soit 16.695 Keuros, au fur et à mesure de la reconnaissance des coûts afférents à la réalisation de l'étude de phase 2b, soit à partir du 2e semestre 2021 pour les phases préparatoires, et jusqu'à l'obtention des résultats prévue au premier semestre 2024.

TABLEAU 134 - CHIFFRE D'AFFAIRES

En Keuros	30/06/21	30/06/20
Ventes de services	7 921	-
Total chiffre d'affaires	**7 921**	**-**

18.2.1.5.3. Autres produits des activités ordinaires

TABLEAU 135 - VENTILATION DES AUTRES PRODUITS DES ACTIVITES ORDINAIRES

En Keuros	30/06/21	30/06/20
Crédit d'Impôt Recherche	278	283
Subventions	172	147
Autres produits des activités ordinaires	**450**	**430**

18.2.1.5.4. Frais de Recherche et Développement

TABLEAU 136 - VENTILATION DES FRAIS DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

En Keuros	30/06/21	30/06/20
Autres achats et charges externes	(474)	(739)
Charges de personnel	(866)	(432)
Propriété intellectuelle	(1 817)	(203)
Frais de Recherche et Développement	**(3 157)**	**(1 374)**

Au 30 juin 2021, les redevances de licence correspondent notamment à un versement d'un montant de 1,2 million d'euros dans le cadre du contrat par lequel l'INSERM et l'Université de Bordeaux licencient à la Société le brevet de AEF0117. Ce versement est lié à l'encaissement d'un premier montant forfaitaire de 30 millions d'USD d'option de licence du contrat d'option de licence avec Indivior PLC.

18.2.1.5.5. Frais généraux et administratifs

TABLEAU 137 - VENTILATION DES FRAIS GENERAUX ET ADMINISTRATIFS

En Keuros	30/06/21	30/06/20
Charges de personnel	(318)	(186)
Autres achats et charges externes	(251)	(217)
Divers	0	0
Frais généraux et administratifs	**(569)**	**(403)**

18.2.1.5.6. Produits et charges opérationnels non courants

TABLEAU 138 - AUTRES CHARGES ET PRODUITS OPERATIONNELS

En Keuros	30/06/21	30/06/20
Autres produits	-	183
Autres charges	-	(113)
Total autres charges et produits opérationnels	**-**	**70**

Les produits et charges opérationnels non courants enregistrés en 2020 correspondent à une indemnité perçue à la suite d'une rupture de pourparlers commerciaux et aux charges associées (frais de conseils).

18.2.1.5.7. Résultat financier

TABLEAU 139 - COUT DE L'ENDETTEMENT FINANCIER NET

En Keuros	30/06/21	30/06/20
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	(1)	2
Charges d'intérêts sur emprunts	(75)	(68)
Charges d'intérêts sur dettes locatives	(1)	(1)
Total coût de l'endettement financier net	**(77)**	**(67)**

TABLEAU 140 - AUTRES PRODUITS ET CHARGES FINANCIERS

En Keuros	30/06/21	30/06/20
Gains (pertes) de change	624	(7)
Variations de la juste valeur des instruments financiers	(50)	(48)
Amortissements des frais d'émission de la dette	-	-
Coût financier net lié à l'actualisation des provisions pour retraites	(0)	-
Plus ou moins-value de cessions de valeurs mobilières de placement	-	-
Autres produits et charges financiers	-	-
Total autres produits et charges financiers	**574**	**(55)**

Le résultat financier du semestre est principalement composé d'effets de change, notamment dans le cadre de la réception du paiement d'avance de 30 millions d'USD dans le cadre du contrat d'option de licence conclu avec Indivior PLC.

18.2.1.5.8. Impôt sur le résultat

TABLEAU 141 - IMPOTS SUR LES BENEFICES

En Keuros	30/06/21	30/06/20
Impôt courant	(409)	-
Impôts différés	(956)	-
Total impôts sur les bénéfices	**(1 365)**	**-**

18.2.1.5.9. Résultat par action

TABLEAU 142 - RESULTAT PAR ACTION

	30/06/21	30/06/20
Résultat net (euros)	3 780 893	(1 397 700)
Nombre moyen pondéré d'actions émises	399 480	399 480
Résultat de base par action (euros /action)	**9,46**	**(3,50)**

TABLEAU 143 - RESULTAT DILUE PAR ACTION

	30/06/21	30/06/20
Résultat net (euros)	3 780 893	(1 397 700)
Nombre moyen pondéré d'actions émises	399 480	399 480
Actions potentielles dilutives	107 976	-
Nombre moyen pondéré d'actions diluées	507 456	-
Résultat dilué par action (euros /action)	**7,56**	**(3,50)**

18.2.1.6. Note relative aux tableaux de flux de trésorerie

La période de 6 mois close au 30 juin 2021 s'est soldée par un excédent net de trésorerie lié à l'encaissement de l'option sur le contrat de sous-licence signé avec Indivior PLC, qui a généré un excédent de trésorerie opérationnelle de 24.616 Keuros en juin 2021. En conséquence, Au 30 juin 2021, la trésorerie et équivalent de trésorerie s'élevait à 29.258 Keuros en augmentation de 24.721 Keuros par rapport au 31 décembre 2020.

18.2.1.7. Transactions avec les parties liées

Le contrat entre la Société et GerselconsultApS dont le Directeur Général est M. Anders Gersel Pedersen a été résilié courant 2021 et n'a pas d'effet sur cet exercice. Il n'y a pas d'autre évolution significative des transactions et des soldes de la Société avec ses autres parties liées ni dans les modalités de rémunération des dirigeants par rapport aux éléments décrits dans le présent Document d'Enregistrement en Section 18.1.1.10.

18.2.1.8. Evènements postérieurs à la clôture

Aucun évènement postérieur à la clôture n'est susceptible d'affecter les évaluations retenues dans les comptes semestriels arrêtés au 30 juin 2021.

Le 18 octobre 2021, la Société a annoncé avoir initié l'essai clinique de phase 1 (dose ascendante unique) de AEF0217.

Le 12 octobre 2021, la Société a encaissé l'intégralité du Crédit Impôt Recherche déclaré au titre de l'exercice 2020 pour un montant de 691,7 Keuros.

18.2.1.9. Engagements hors bilan

La Société n'a pas donné ou reçu de nouveaux engagements hors bilan au cours du semestre.

18.3. Audit des informations financières annuelles et intermédiaires historiques

Les rapports d'audit sur les Etats financiers annuels historiques de la Société établis conformément aux principes comptables français pour les exercices clos les 31 décembre 2018, 2019, 2020 figurent à la Section 18.1.2. Les rapports d'audit sur les états financiers annuels de la Société établis conformément au référentiel IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2018, 2019, 2020 ainsi que le rapport d'examen limité relatif aux états financiers pour la période du 1er janvier au 30 juin 2021 figurent ci-dessous.

18.3.1. Rapport d'audit sur les états financiers retraités en normes IFRS relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2018, 2019, 2020

Aelis Farma

Exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020

Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes

ERNST & YOUNG Audit

ERNST & YOUNG Audit
Hangar 16, Entrée 1
Quai de Bacalan
33070 Bordeaux cedex

Tél. : +33 (0) 5 57 85 46 00
www.ey.com/fr

Aelis Farma

Exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020

Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes

Au Président,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société Aelis Farma et en application du règlement (UE) n°2017/1129 complété par le règlement délégué (UE) n°2019/980 dans le cadre du projet d'offre au public et d'admission de titres de capital ou de créance de la société à la négociation sur le marché réglementé d'Euronext Paris, nous avons effectué un audit des comptes de la société Aelis Farma relatifs aux exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020, établis pour les besoins du prospectus et, présentés conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

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

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France et la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Société de Commissaires aux Comptes
Société d'expertise comptable inscrite au Tableau
de l'ordre de la Région Aquitaine

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

A notre avis, les comptes établis pour les besoins du prospectus, présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, le patrimoine et la situation financière aux 31 décembre 2018, 2019 et 2020 ainsi que le résultat de la société Aelis Farma pour chacun des exercices clos à ces dates.

Bordeaux, le 11 janvier 2022

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG Audit

Laurent Chapoulaud

18.3.2. Rapport d'examen limité relatif aux états financiers pour la période du 1er janvier au 30 juin 2021

Aelis Farma

Période du 1er janvier au 30 juin 2021

Rapport d'examen limité du commissaire aux comptes
sur les comptes intermédiaires résumés

ERNST & YOUNG Audit

ERNST & YOUNG Audit
Hangar 16, Entrée 1
Quai de Bacalan
33070 Bordeaux cedex

Tél. : +33 (0) 5 57 85 46 00
www.ey.com/fr

Aelis Farma

Période du 1er janvier au 30 juin 2021

Rapport d'examen limité du commissaire aux comptes sur les comptes intermédiaires résumés

Au Président,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société Aelis Farma et en réponse à votre demande dans le cadre du projet d'offre au public et d'admission de titres de capital ou de créance de la société à la négociation sur le marché réglementé d'Euronext Paris, nous avons effectué un examen limité des comptes intermédiaires résumés de la société Aelis Farma, relatifs à la période du 1er janvier au 30 juin 2021, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous précisons que s'agissant des premiers comptes intermédiaires résumés établis au 30 juin 2021, les informations relatives à la période du 1er au 30 juin 2020 présentées à titre comparatif n'ont pas fait l'objet d'un audit ou d'un examen limité.

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'examen limité des comptes intermédiaires résumés. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre de nos travaux.

Ces comptes intermédiaires résumés ont été établis sous votre responsabilité. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre examen limité selon les normes d'exercice professionnel applicables en France et la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Un examen limité consiste essentiellement à s'entretenir avec les membres de la direction en charge des aspects comptables et financiers et à mettre en œuvre des procédures analytiques. Ces travaux sont moins étendus que ceux requis pour un audit effectué selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. En conséquence, l'assurance que les comptes intermédiaires résumés, pris dans leur ensemble, ne comportent pas d'anomalies significatives obtenue dans le cadre d'un examen limité est une assurance modérée, moins élevée que celle obtenue dans le cadre d'un audit.

S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Société de Commissaires aux Comptes
Société d'expertise comptable inscrite au Tableau
de l'ordre de la Région Aquitaine

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

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la conformité des comptes intermédiaires résumés avec la norme IAS 34 - norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

Bordeaux, le 11 janvier 2022

Le Commissaire aux Comptes
ERNST & YOUNG Audit

Laurent Chapoulaud

18.4. Informations financières pro forma

Néant.

18.5. Politique en matière de dividendes

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court ou moyen terme, compte tenu de stade de développement de la Société, afin de mobiliser les ressources disponibles au financement de son plan de développement. La Société n'est pas partie à un accord limitant le versement de dividendes.

Au titre des trois derniers exercices clos, la Société n'a pas procédé à des distributions de dividendes.

18.6. Procédures judiciaires et d'arbitrage

A la date du Document d'Enregistrement, il n'existe pas de procédure administrative, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure en cours ou menace de procédure dont la Société a connaissance, susceptible d'avoir ou ayant eu, au cours des douze derniers mois, des effets significatifs sur la situation financière, l'activité ou les résultats de la Société.

18.7. Changement significatif de la situation financière de l'émetteur

Les changements significatifs de la situation financière de la Société sont décrits à la Section 10 du présent Document d'Enregistrement.

A l'exception des changements significatifs de la situation financière de la Société qui sont décrits à la Section 10 du présent Document d'Enregistrement, il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 30 juin 2021.

Section 19 - Informations supplémentaires

19.1. Capital social

19.1.1. Capital social actuel

L'évolution du nombre d'actions au cours de la période présentée a été la suivante :

Au jour de l'approbation du présent Document d'Enregistrement, le capital de la Société s'élève à 38 371,01 euros divisé en 9 592 752 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,004 euro chacune, intégralement libérées.

L'évolution du nombre d'actions au cours de la période présentée figure dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 144 - EVOLUTION DU NOMBRE D'ACTIONS AU COURS DE LA PERIODE PRESENTEE

Date de réalisation définitive	Nature des opérations	Nombre d'actions émises	Nombre cumulé d'actions en circulation	Capital social émis (euros)	Prime d'émission ou d'apport ou réserves (euros)	Valeur nominale par action / ADP (euro)	Capital social après opération (euros)
Capital social au 31 décembre 2017			294 549		1 681 411		2 945,49
14 novembre 2018	Augmentation de capital d'un montant nominal de 681,03 euros	Emission de 68.103 ABSA B Tranche2	362 652	681,03	3 198 797,81	0,01	3 626,52
Capital social au 31 décembre 2018			362 652		2 230 807		3 626,52
11 juillet 2019	Augmentation de capital d'un montant nominal de 40 euros (exercice des BSA_{2013})	Emission de 4.000 actions ordinaires	366 652	40	Prime d'émission de 15 960 euros	0,01	3 666,52
25 septembre 2019	Augmentation de capital d'un montant nominal de 221,36 euros	Emission de 22.136 ABSA B	388 788	221,36	Prime d'émission de 1 299 825,92 euros	0,01	3 887,88
18 décembre 2019	Augmentation de capital N°3 d'un montant nominal de 106,92 euros	Emission de 10.692 ABSA $B_{Tranche3}$	399 480	106,92	Prime d'émission de 502 203,24 euros	0,01	3 994,80
Capital social au 31 décembre 2019			399 480		1 051 440		3 994,80
Aucune opération sur le capital de la Société n'est intervenue en 2020.							

Date de réalisation définitive	Nature des opérations	Nombre d'actions émises	Nombre cumulé d'actions en circulation	Capital social émis (euros)	Prime d'émission ou d'apport ou réserves (euros)	Valeur nominale par action / ADP (euro)	Capital social après opération (euros)
Capital social au 31 décembre 2020			399 480		934 958		3 994,80
Décembre 2021	Exercice de BSA	Emission de 218 actions ordinaires	399 698	2,18	Prime d'émission de 12 798	0,01	3 996,98
Capital social au 31décembre 2021			399 698				3 996,98
11 Janvier 2022 (à l'issue de l'assemblée générale du même jour)	Augmentation de capital d'un montant nominal de 34 374,03 euros avec incorporation de prime d'émission et division par 24 de la valeur nominale des titres de la Société	0	9 592 752	34 374,03	N/A	0,004	38 371, 01
Capital social à la date d'approbation du document d'Enregistrement actuel		N/A	9 592 752	N/A	N/A	0,004	38 371,01

19.1.2. Capital social autorisé

L'Assemblée Générale des actionnaires de la Société s'est réunie le 11 janvier 2022, préalablement à l'approbation par l'AMF du Document d'Enregistrement, aux fins d'adopter les délégations financières décrites ci-dessous. Certaines de ces délégations financières seront adoptées sous condition suspensive de l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris, tel qu'indiqué dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 145 - DELEGATIONS FINANCIERES

Objet de la résolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Sous condition suspensive de l'introduction en bourse
Autorisation à donner au Conseil d'Administration en vue de l'achat par la Société de ses propres actions (22ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	18 mois	Prix maximum d'achat par action : 300% du prix par action retenu dans le cadre de l'introduction en bourse Plafond global de 10.000.000 euros	-	oui
Autorisation à donner au Conseil d'Administration en vue de réduire le capital social par voie d'annulation d'actions dans le cadre de l'autorisation de rachat de ses propres actions (23ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	18 mois	Prix maximum d'achat par action : 300% du prix par action retenu dans le cadre de l'introduction en bourse Annulation dans la limite maximum de 10 % du montant du capital social par période de 24 mois	-	oui
Délégation de compétence au Conseil d'Administration afin d'augmenter le capital social par émission d'actions ordinaires et/ou d'autres valeurs mobilières, sans droit de souscription préférentiel de souscription des actionnaires, au moyen d'une offre au public autre que celles visées à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier (24ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2022).	26 mois	80% du capital social à la date de la décision d'augmentation de capital par le Conseil d'Administration (2)	Se référer au (1)	
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 qui sont des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, et/ou des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (26ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	26 mois	100% du capital social à la date de la décision d'augmentation de capital par le Conseil d'Administration (1)	à la discrétion du Conseil d'Administration	oui

Objet de la résolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Sous condition suspensive de l'introduction en bourse
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 qui sont des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à émettre dans le cadre d'une offre au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs visée au 1° de l'article L.411-2 du code monétaire et financier (26ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	26 mois	dans la limite de 20 % du capital social par période de 12 mois (2)	Se référer au (3)	oui
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 qui sont des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (27ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2021)	18 mois	80% du capital social à la date de la décision d'augmentation de capital par le Conseil d'Administration (1)	Se référer au (4)	oui
Délégation de compétence 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 (28ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2021)	26 mois	Dans la limite de 15 % de l'émission initiale (1)	Même prix que l'émission initiale	oui
Autorisation au Conseil d'Administration, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite annuelle de 10 % du capital social et dans les limites prévues par l'Assemblée Générale (29ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2021)	26 mois	Dans la limite de 10 % du capital social	Se référer au (5)	oui

Objet de la résolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Sous condition suspensive de l'introduction en bourse
Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société (30ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	26 mois	Augmentation de capital : 10% du capital social tel qu'existant à la date de l'opération considérée (1) Titres de créances : 50.000.000euros		oui
Délégation de pouvoir à consentir au Conseil d'Administration à l'effet de décider l'émission d'actions ordinaires de la Société ou de valeurs mobilières donnant accès par tous moyens, immédiatement et/ou à terme, à des actions ordinaires de la Société, dans la limite de 10 % du capital, pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange (31ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	26 mois	Dans la limite de 10 % du capital social tel qu'existant à la date de l'opération considérée (1)	-	oui
Délégation de compétence à consentir au Conseil d'Administration à l'effet de décider toute opération de fusion-absorption, scission ou apport partiel d'actifs (32ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	26 mois			oui
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 donnant accès au capital dans le cadre d'une opération de fusion-absorption, scission ou apport partiel d'actifs décidée par le Conseil d'Administration en vertu de la délégation visée à la 32meème résolution (33ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	26 mois	10% du capital social à la date de la décision d'augmentation de capital par le Conseil d'Administration		oui

Objet de la résolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Sous condition suspensive de l'introduction en bourse
Limitation globale du montant des émissions effectuées en vertu de la 24ème résolution, de la 25ème résolution, de la 26ème résolution et de la 27ème résolution, de la 30ème résolution, de la 31ème résolution, de la 32ème et de la 33ème résolution (34ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	-	100% du capital social à la date de la décision d'augmentation de capital par le Conseil d'Administration Titres de créances : 50.000.000 euros	-	oui
Délégation de compétence consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres (35ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	26 mois	10 % du capital social à la date de la décision d'augmentation de capital par le Conseil d'Administration	-	oui
Autorisation à donner au Conseil d'Administration de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société (36 èmerésolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	38 mois	4% du capital social au jour de l'usage de la délégation (6)	Se référer au (7)	oui
Autorisation à donner au Conseil d'Administration de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre à tout ou partie des salariés et/ou des mandataires sociaux de la Société ou des sociétés du groupe, conformément aux dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce avec suppression automatique du droit préférentiel de souscription des actionnaires (37ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	38 mois	4% du capital social au jour de l'usage de la délégation (6)	-	non

Objet de la résolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Sous condition suspensive de l'introduction en bourse
Délégation de compétence à consentir 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 (le cas échéant) ou (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou à l'une de ses filiales (le cas échéant) 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 (le cas échéant) (38ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	18 mois	4% du capital social au jour de l'usage de la délégation (6)	Les BSA éventuellement attribués aux personnes des catégories visées ci-contre seront attribués à des conditions de marché, tant en ce qui concerne leur prix d'émission que leur prix d'exercice – Se référer au (8)	oui
Délégation de compétence à conférer au Conseil d'Administration à l'effet de décider l'émission de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (les « BSPCE2022 ») avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personne (39 ème) résolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	18 mois	4% du capital social tel qu'il sera constaté immédiatement l'admission aux négociation des actions de la société sur le marché réglementé d'Euronext Paris (6)	(9)	oui
Limitation globale du montant des émissions effectuées en vertu de la 36ème résolution, de la 37ème résolution, de la 38ème résolution et de la 39ème résolution (40 ème résolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	-	4% du capital social au jour de l'usage de la délégation	-	oui

Objet de la résolution	Durée	Plafonds	Modalités de détermination du prix	Sous condition suspensive de l'introduction en bourse
Délégation consentie au Conseil d'Administration en vue d'augmenter le capital social par émission d'actions de la Société au profit des salariés adhérant au plan d'épargne groupe (41e résolution de l'AGM du 11 janvier 2022)	18 mois	3 % du capital social	Déterminé par le Conseil d'Administration, étant toutefois précisé que si, lors de l'utilisation de la délégation, les actions de la Société étaient admises à la négociation sur Euronext Paris, le prix serait fixé conformément aux dispositions de l'article L. 3332-19 du Code du travail	oui

.
(1) Le prix d'émission des actions et des valeurs mobilières, susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation, sera fixé par le Conseil d'Administration, et selon les modalités suivantes :
au titre de l'introduction en bourse, le prix de souscription d'une action nouvelle résultera de la confrontation de l'offre des actions et des demandes de souscription émises par les investisseurs dans le cadre de la technique dite de « construction du livre d'ordres », telle que développée par les usages professionnels ;
postérieurement à l'introduction en bourse, le prix sera fixé conformément aux dispositions des articles L. 225-136-1°, L.22-10-52 et R.22-10-32 du code de commerce du Code de commerce (c'est-à-dire au jour de la présente assemblée au moins égal à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre au public au sens du règlement (UE) n° 2017/1129 du 14 juin 2017, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10 %).
(2) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'Assemblée Générale des augmentations de capital est fixé à 100% du capital social à la date de la décision d'augmentation de capital par le Conseil d'administration.
(3) Le prix d'émission des actions et des valeurs mobilières, susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation, sera fixé par le Conseil d'Administration, conformément aux dispositions de l'article L. 225-136-1° du Code de commerce et sera en conséquence au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés des trois derniers jours de bourse précédant le lancement de l'offre, telle que le cas échéant diminuée de la décote maximale autorisée par la législation (soit, actuellement, 10 %) et corrigée en cas de différence de 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 d'Administration, 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 d'Administration le juge opportun, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix de l'émission), et que (ii) le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital émises en vertu de la présente résolution sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle lors de l'exercice, la conversion ou l'échange desdites valeurs mobilières, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'exercice, la conversion ou l'échange de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus.
(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, au choix du Conseil d'Administration, (i) soit au cours de clôture de l'action de la Société sur le marché réglementé Euronext Paris lors de la dernière séance de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 20 %, (ii) soit à la moyenne pondérée par les volumes (dans le carnet d'ordre central et hors blocs hors marché) des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé Euronext Paris lors des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 20 %, (iii) soit au cours moyen pondéré de l'action de la Société le jour précédant la fixation du prix de l'offre, éventuellement diminué d'une décote maximale de 20 %, (iv) soit à la moyenne de 5 cours consécutifs côtés de l'action choisis parmi les 30 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'offre, éventuellement diminué d'une décote maximale de 20 %, en tenant compte, le cas échéant, de la date de jouissance éventuelle et étant précisé que le prix d'émission des titres donnant accès au capital, éventuellement émis en vertu de la présente délégation, devra être tel que la somme perçue immédiatement par la Société,

majorée du montant susceptible d'être perçu par cette dernière lors de l'exercice ou de la conversion de ces titres, est, pour chaque action émise suite à l'émission de ces titres, au moins égale au montant minimum susvisé, étant enfin précisé que le jour de fixation du prix pourra s'entendre, au choix du Conseil d'Administration notamment de la date de décision de l'émission des actions ordinaires par émission directe ou par émission à la suite de l'exercice ou de la conversion de valeurs mobilières.
Il est par ailleurs précisé que pour la mise en œuvre de ladite délégation, le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions ordinaires et autres valeurs mobilières donnant accès au capital à émettre en vertu de l'article L. 228-91 du Code de commerce sera supprimé au profit d'une ou plusieurs personne(s) faisant partie d'une ou plusieurs des catégories de personnes suivantes :
-personne(s) physique(s) ou morale(s), en ce compris des sociétés, trusts, fonds d'investissement ou autres véhicules de placement quelle que soit leur forme, de droit français ou étranger, investissant à titre habituel dans le secteur pharmaceutique, biotechnologique, ou des technologies médicales, le cas échéant à l'occasion de la conclusion d'un accord industriel, commercial, de licence, de recherche ou d'un partenariat avec la Société ; et/ou
-société(s), institution(s) ou entité(s) quelle que soit leur forme, française(s) ou étrangère(s), exerçant une part significative de leur activité dans ces secteurs ou dans le domaine cosmétique ou chimique ou des dispositifs médicaux ou de la recherche dans ces domaines ou ayant conclu un accord industriel, commercial, de licence, de recherche ou d'un partenariat avec la Société ; et/ou
-tout établissement de crédit, tout prestataire de services d'investissement français ou étranger ou membre d'un syndicat bancaire de placement ou toute société ou tout fonds d'investissement s'engageant à souscrire à toute émission susceptible d'entraîner une augmentation de capital à terme qui pourrait être réalisée en vertu de la présente délégation dans le cadre de la mise en place d'une ligne de financement en fonds propres ou obligataire ; et/ou
-prestataire(s) de services d'investissements français ou étranger(s), ou tout établissement étranger(s) ayant un statut équivalent, susceptible(s) de garantir la réalisation d'une émission destinée à être placée auprès des personnes visées au (i) et/ou (ii) ci-dessus et, dans ce cadre, de souscrire aux titres émis.
(5) Dans la limite de 10 % du capital de la Société (tel qu'existant à la date de l'opération) par période de 12 mois, à déroger aux conditions de fixation du prix prévues par les résolutions susvisées et à fixer le prix d'émission des actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital émises, selon les modalités suivantes. Le prix d'émission des actions ordinaires pouvant être émises dans le cadre desdites délégations de compétence post-introduction en bourse sera fixé par le Conseil d'Administration et devra être au moins égal :

- soit au cours moyen pondéré de l'action de la Société le jour précédant la fixation du prix de l'offre, éventuellement diminué d'une décote maximale de 20 %,
- soit à la moyenne pondérée par les volumes (dans le carnet d'ordre central et hors blocs hors marché) des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé Euronext Paris lors des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 20%,
- soit à la moyenne de 5 cours consécutifs côtés (soit cours à la clôture, soit cours moyen pondéré, pour les 5 cours consécutifs) de l'action de la Société choisis parmi les 30 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'offre, éventuellement diminué d'une décote maximale de 20 %.

(6) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'Assemblée Générale des émissions de valeurs mobilières donnant accès au capital est fixé à 4% du capital social de la Société au jour de l'usage par le Conseil d'Administration de la délégation concernée.
(7) Le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le Conseil d'administration, avec faculté de subdéléguer dans les conditions prévues par la loi, à un prix au moins égal au cours de clôture d'une action ordinaire de la Société admise aux négociations sur le marché réglementé Euronext Paris, éventuellement diminué d'une décote maximale de 20%, le jour précédant celui lors duquel les options sont consenties, étant précisé que son prix d'exercice, conformément aux dispositions de l'article L. 225-177 du Code de commerce, ne peut être inférieur à 80% de la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour où les options sont consenties (8) Le prix d'émission d'un BSA sera déterminé par le Conseil d'Administration au jour de l'émission dudit BSA en fonction des caractéristiques de ce dernier sera au moins égal à la moyenne pondérée (dans le carnet d'ordre central et hors blocs hors marché) par les volumes des cours de clôture d'une action ordinaire de la Société admise aux négociations sur le marché réglementé Euronext Paris constatés pendant une période de cinq jours de bourse consécutifs au minimum à trente jours de bourse consécutifs au maximum parmi les trente jours de bourse précédant la fixation du prix de souscription, éventuellement diminué d'une décote maximale de 15%.
(9) chaque $BSPCE_{2022}$ permettra la souscription, aux conditions de l'article 163 bis G III du code général des impôts ainsi qu'aux conditions ci-après définies, d'une action ordinaire d'une valeur nominale de quatre millièmes (0,004 €) d'euro à un prix d'exercice, déterminé par le Conseil d'Administration à la date d'attribution des $BSPCE_{2022}$, étant précisé que ce prix devra être au moins égal :

- au prix d'introduction des actions de la Société aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris tel que ce dernier sera fixé par le Conseil d'Administration à l'issue de la période de placement et résultant de la confrontation du nombre d'actions offertes à la souscription et des demandes de souscription émanant des investisseurs dans le cadre du placement global, selon la technique dite de « construction du livre d'ordres » et ce, pour toute attribution intervenant dans les 6 mois de la réalisation de l'augmentation de capital de la Société qui sera réalisée dans le cadre de l'admission de ses actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et sous réserve des dispositions prévues au point ci-dessous en cas de survenance

d'une augmentation de capital dans les 6 mois précédant la mise en œuvre de la présente délégation par le Conseil d'Administration

- en cas de réalisation d'une ou de plusieurs augmentations de capital dans les 6 mois précédant la mise en œuvre de la présente délégation par le Conseil d'Administration, au prix de souscription de l'action ordinaire retenu lors de la plus récente desdites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE2022, diminué le cas échéant d'une décote correspondant à la perte de valeur économique de l'action ordinaire depuis cette émission ;

pour toute attribution qui interviendrait hors des hypothèses visées aux deux points ci-dessus, à la moyenne pondérée des cours des 20 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSPCE2022 par le Conseil d'Administration.

19.1.3. Actions non représentatives du capital

Néant.

19.1.4. Actions détenues par l'émetteur lui-même

A la date d'approbation du Document d'Enregistrement, la Société ne détient aucune de ses actions et aucune action de la Société n'est détenue par un tiers pour son compte.

19.1.5. Valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital

La Société a émis les valeurs mobilières ouvrant droit à une quote-part de capital suivantes en circulation à la date du Document d'Enregistrement :

- 31.326 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE), décrits en Section 19.1.5.1 ;
- 37.091 bons de souscription d'actions (BSA) autres que les bons de souscription « Ratchet » décrits en Section 19.1.5.2 ;
- 182.880 bons de souscription d'actions dits « Ratchet » décrits en Section 19.1.5.3 ;
- 149 obligations convertibles en actions B^2 décrites en Section 19.1.5.5 (les actions B^2 sont dénommées ainsi à des fins d'identification uniquement. Elles seront assimilées à des actions ordinaires dès la résiliation du pacte de d'actionnaires devant intervenir à la date de réalisation de l'introduction en bourse de la Société.
- 25.541 obligations convertibles en actions B^3 décrites en Section 19.1.5.5 (les actions B^3 sont dénommées ainsi à des fins d'identification uniquement. Elles seront assimilées à des actions ordinaires dès la résiliation du pacte de d'actionnaires devant intervenir à la date de réalisation de l'introduction en bourse de la Société.

Certains titulaires de VMDAC (BSA ratchet et OC2019) devaient approuver la transformation de la Société en SA. Les AG de ces masses ont été tenues en décembre et début janvier et ont approuvé cette transformation. Certaines VMDAC (BSA 2013) devenaient caduques en cas d'IPO. Leurs termes et conditions ont donc été modifiés pour éviter cette caducité.

19.1.5.1. Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)

TABLEAU 146 - BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR D'ENTREPRISE (BSPCE)

Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)	$BSPCE_{2017-1}$	$BSPCE_{2017-2}$	$BSPCE_{2019}$	$BSPCE_{2020}$	$BSPCE_{oct-2020}$
Date d'Assemblée	13 juin 2017	20 décembre 2017	20 décembre 2017	20 juin 2019 19 juillet 2019	21 octobre 2020
Date de décisions du Président	16 juin 2017	27 juin 2018	28 février 2019	21 février 2020	23 octobre 2020 et 29 avril 2021
Bénéficiaires	Salariés	Salariés de la Société et/ou mandataires sociaux de la Société soumis au régime fiscal des salaries	Salarié	Salariés de la Société et membres du Conseil d'Administration	Salariés de la Société et membres du Conseil d'Administration
Nombre total de BSPCE souscrits	40	15 000	9 400	6 200, dont : • 2 200 (autorisés par l'AG du 20 juin 2019) • 4 000 (autorisés par l'AG du 19 juillet 2019)	6 189
Nombre total de BSPCE caducs	20	0	5 483	0	0
Nombre total de BSPCE restant à exercer	20**	15 000	3 917	6 200	6189**
Prix d'exercice	1,0558 €	1,9575 €*	1,9575 €*	1,9575 €*	1,9575 €*
Nombre de titres exerçables et modalités d'exercice (1)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Date d'expiration	15 juin 2023	20 décembre 2027	20 décembre 2027	20 décembre 2027	23 octobre 2030

* Après prise en compte de la division du nominal par 24 intervenue lors de l'assemblée générale des associés de la Société le 11 janvier 2022. (ainsi que pour les $BSPCE_{2017-1}$ uniquement d'une division préalable du nominal par 100 intervenue en Décembre 2017)

** Il est précisé que la Société a reçu préalablement à l'approbation du Document d'Enregistrement des engagements irrévocables d'exercice par leurs bénéficiaires respectifs de 20 BSPCE-2017-1 et 300 BSPCEoct-2020 devant intervenir, uniquement en cas d'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris, le jour du règlement-livraison de l'offre d'actions nouvelles envisagée par la Société dans le cadre de cette admission. Ces exercices donneront dans ce cas lieu à la création d'un nombre total de 141 816 actions nouvelles de la Société. A l'issue, le cas échéant, de ces exercices, le nombre total de BSPCE2017-1 restant à exercer sera nul et celui des BSPCEoct-2020 sera de 5 889.

(1) Termes et conditions des $BSPCE_{2017-1}$

Les BSPCE seront exerçables à compter du 1er janvier 2020 et jusqu'au 15 juin 2023, pour autant que les conditions visées ci-dessous soient remplies. Passé ce délai, les BSPCE seront caducs et ne pourront plus être exercés.
Les BSPCE ne pourront être exercés qu'à condition :

- que l'Attributaire ait la qualité de salarié de la Société ou de dirigeant de la Société soumis au régime fiscal des salariés jusqu'au 31 décembre 2019 au moins, et n'ait pas fait l'objet d'une procédure de licenciement ou n'ait pas été démissionnaire ou en période de préavis avant cette date ;
- que le Titulaire exerce ses BSPCE pour la totalité des BSPCE qu'il détient et qui sont exerçables en application de ce qui précède ;

- ***Modalités d'exercice des BSPCE$_{2017-1}$***

L'exercice des BSPCE s'effectuera par l'envoi ou la remise à la Société d'un bulletin de souscription qui devra être adressé par lettre recommandée avec demande d'avis de réception ou remis en main propre et parvenue à la Société au plus tard le 15 juin 2023 à minuit ou, si cette date lui est antérieure, au plus tard avant la première cotation des actions de la Société sur un marché réglementé de l'Union Européenne, d'Angleterre ou sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux États-Unis d'Amérique. Lorsque le prix de souscription des actions sur exercice des BSPCE sera libéré par chèque, le chèque sera joint à la demande. S'il ne s'agit pas d'un chèque de banque, il ne vaudra libération à sa date de réception que s'il est dûment provisionné. Lorsque le prix de souscription des actions sera libéré par virement bancaire, le prix de souscription devra être parvenu sur le compte de la Société au plus tard dans les vingt et un (21) jours calendaires suivant la date de réception de ladite demande de souscription. La libération de la souscription pourra se faire par compensation avec une créance certaine, liquide et exigible sur la Société.

- ***Conséquences de l'émission des BSPCE$_{2017-1}$ et protection des porteurs de BSPCE$_{2017-1}$***

Par dérogation aux dispositions de l'article L 228-98 du code de commerce, la Société pourra, tant qu'existeront des BSPCE :

- modifier sa forme ou son objet social,
- modifier les règles de répartition de ses bénéfices,
- amortir son capital,
- créer des actions de préférence entraînant une telle modification des règles de répartition de ses bénéfices ou un tel amortissement du capital,

Sous réserve, s'agissant des trois dernières hypothèses, de prendre les dispositions nécessaires au maintien des droits des titulaires des BSPCE dans les conditions prévues à l'article L. 228-99 du Code de commerce ou par le présent Contrat d'Emission.

(i) Au cas où, tant que les BSPCE n'auront pas été entièrement exercés, la Société procéderait à l'une des opérations mentionnées ci-après :
   - émission sous quelque forme que ce soit, de nouveaux titres de capital ou de valeurs mobilières y donnant accès, avec maintien du droit préférentiel de souscription réservé à ses associés,
   - distribution de réserves en espèces ou en nature,
   - distribution des primes d'émission,
   - modification de la répartition de ses bénéfices par la création d'actions de préférence,

   les droits de chaque titulaire de BSPCE seraient réservés dans les conditions prévues aux articles L. 228-99, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce, au choix du Président de la Société, étant précisé :

   (a) que s'agissant de la mesure prévue au 1° de l'article L. 228-99, si la Société opte pour celle-ci, la Société demandera aux titulaires des BSPCE de les exercer ;

   (b) qu'en cas d'option par la Société de recourir aux mesures visées au 2° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, la réserve de droits de chaque titulaire sera effectuée sur la base du nombre d'actions auquel aurait eu droit ce titulaire s'il avait exercé ses BSPCE à la date de réalisation de l'opération concernée. Les nouveaux droits ainsi alloués à chaque titulaire de BSPCE par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des BSPCE et uniquement si lesdits titulaires venaient ultérieurement à exercer leurs droits.

   (c) que si la Société décide de procéder à l'ajustement des bases d'attribution des BSPCE en application du 3° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, cet ajustement sera réalisé conformément aux modalités et pour les opérations indiquées en Annexe des termes et conditions. En cas d'ajustements réalisés conformément aux mentions visées en Annexe des termes et conditions, le nouveau ratio d'attribution d'actions sera déterminé avec trois décimales et arrondi au millième le plus proche (0,0005 étant arrondi au millième supérieur). Les éventuels ajustements ultérieurs seront effectués à partir du ratio d'attribution d'actions précèdent ainsi arrondi. Toutefois il est rappelé que les BSPCE ne pourront donner lieu qu'à livraison d'un nombre entier d'actions ; celui-ci sera en conséquence arrondi au nombre entier immédiatement inférieur à charge pour la Société de verser au titulaire de BSPCE concerné une soulte en numéraire égale au prix d'exercice formant rompu.

(ii) en cas de réduction de capital motivée par des pertes, les droits des titulaires des BSPCE, quant au nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons, seront réduits en conséquence, comme si les dits titulaires avaient exercé les BSPCE en totalité à la date de réduction de capital, que la réduction de capital soit effectuée par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci ;

(iii) en cas de réduction de capital non motivée par des pertes par voie de diminution du montant nominal des actions, le prix de souscription des actions auxquelles les BSPCE donnent droit sera réduit à due concurrence ;

(iv) en cas de réduction de capital non motivée par des pertes par voie de diminution du nombre des actions (hypothèse d'un rachat d'actions par la Société), les titulaires des BSPCE, s'ils exercent leurs BSPCE, pourront demander le rachat de leurs actions dans les mêmes conditions que s'ils avaient été associés au moment de la réduction de capital ;

(v) dans le cas où la Société serait absorbée par une autre société, ou fusionnerait avec une ou plusieurs autres sociétés pour former une société nouvelle ou procéderait à une scission au sens de l'Article L 236-1 du Code de Commerce, par apport à des sociétés existantes ou nouvelles, les titulaires de BSPCE exerceront leurs droits dans la société absorbante ou nouvelle. Le nombre d'actions de la société absorbante ou nouvelle qu'ils auront le droit de souscrire sera déterminé en corrigeant le nombre d'actions de la Société auquel ils avaient droit par le rapport d'échange de la société absorbante ou nouvelle. La société absorbante ou nouvelle assumera les obligations incombant à la Société en vertu de la présente émission de BSPCE.

(vi) en cas de modification de la valeur nominale des actions de la Société par suite d'un regroupement ou d'une division, (i) le nombre d'actions à recevoir sur exercice des BSPCE sera ajusté en le multipliant par le rapport (le "**Rapport**") dont le numérateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement avant une telle modification et le dénominateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement après une telle modification, et (ii) le prix de souscription des actions au titre des BSPCE sera ajusté en le divisant par le Rapport.

Les conditions de souscription des BSPCE pourront être modifiées après autorisation de l'Assemblée Générale des titulaires de BSPCE, conformément à l'article L. 228-103 du Code de commerce.

(2) Termes et conditions des $BSPCE_{2017-2}$

Chaque BSPCE donnera droit, dans les conditions ci-après définies, à la souscription d'une (1) action ordinaire de la Société au prix de quarante-six euros et quatre-vingt-dix-huit centimes (46,98 €) par action, correspondant au total de la valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 €) et d'une prime d'émission de quarante-six euros et quatre-vingt-dix-sept centimes (46,97 €) par action.

Les BSPCE seront exerçables jusqu'au 20 décembre 2027.

Les BSPCE seront exerçables selon les conditions et le calendrier suivant (les BSPCE étant réparties en tranches) :

- à hauteur de 25 % des BSPCE Tranche 1 attribués à un titulaire, à l'expiration d'une période de douze (12) mois à compter de la date de l'Assemblée Générale Mixte du 20 décembre 2017 pour les BSPCE Tranche 1, le solde restant, à hauteur de 1/36ème des BSPCE Tranche 1 ainsi attribués à un titulaire à l'expiration de chaque mois écoulé à l'issue de la période initiale de douze (12) mois visée ci-dessus, pendant une période de trente-six (36) mois ;
- à hauteur de 1/36ème des BSPCE Tranche 2 (soumis à l'exercice par leurs titulaires des BSA Tranche 2 attachés aux ABSA B Tranche 1 émises suivant décision de l'Assemblée Générale Mixte du 20 décembre 2017) attribués à un titulaire, à l'expiration de chaque mois écoulé à compter du mois suivant l'exercice par leurs titulaires de tout ou partie des BSA Tranche 2 attachés aux ABSA B Tranche 1 émises suivant décision de l'Assemblée Générale Mixte du 20 décembre 2017, pendant une période de trente-six (36) mois ;
- à hauteur de 1/36ème des BSPCE Tranche 3 (soumis à l'exercice par leurs titulaires des BSA Tranche 3 attachés aux ABSA B Tranche 1 émises suivant décision de l'Assemblée Générale Mixte du 20 décembre 2017) attribués à un titulaire à l'expiration de chaque mois écoulé à compter du mois suivant l'exercice par leurs titulaires de tout ou partie des BSA Tranche 3 attachés aux ABSA B Tranche 1 émises suivant décision de l'Assemblée Générale Mixte du 20 décembre 2017, pendant une période de trente-six (36) mois.

- ***Exercice anticipé des $BSPCE_{2017-2}$***

Les BSPCE seront en tout état de cause exerçables par anticipation par leurs titulaires à tout moment (sur décision de chacun de leurs titulaires), si leur période d'exercice n'est pas ouverte dans le cadre du calendrier visé en Annexe des termes et conditions, dans les hypothèses suivantes :

- en cas de vente de titres de la Société portant sur au moins cinquante pour cent (50 %) du capital de la Société ;
- en cas (i) d'apport de cinquante pour cent (50 %) ou plus du capital de la Société ou (ii) d'absorption de la Société par voie de fusion (y compris par voie d'échange de titres) (l'une et l'autre opération étant ci-après

désignées « Fusion ») à l'issue duquel ou de laquelle les associés qui détenaient la majorité du capital de la Société immédiatement avant la Fusion ne détiendraient plus la majorité du capital de la société bénéficiaire de l'apport ou absorbante ;

- en cas de vente de la totalité ou de la quasi-totalité des actifs de la Société ;
- en cas de lancement d'un projet d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non, régulé ou non (de type Alternext) en France ou à l'étranger (l'« **Introduction en Bourse** »), immédiatement avant l'Introduction en Bourse

(individuellement un « **Evènement de Liquidité** »)

Afin de mettre les titulaires de BSPCE en mesure de les exercer, la Société devra informer les titulaires de BSPCE de la survenance d'un Evènement de Liquidité au moins trente (30) jours avant la réalisation de celui-ci.
Chaque titulaire de BSPCE aura la possibilité d'exercer ses BSPCE à compter de la date de l'information faite par la Société de l'Evènement de Liquidité concerné et, en tout état de cause, au plus tard, jusqu'à la date de réalisation de l'Evènement de Liquidité concerné. A défaut d'exercice des BSPCE à cette date, les BSPCE seront de nouveau soumis à leurs conditions d'exercice antérieures, sans préjudice pour leurs titulaires de les exercer le cas échéant de nouveau par anticipation dans le cadre d'un nouvel Evènement de Liquidité.
Les BSPCE seront également exerçables par anticipation, si leur période d'exercice n'est pas ouverte dans le cadre du calendrier visé en Annexe des termes et conditions, dans les hypothèses suivantes :

- en cas de cessation des fonctions du titulaire des BSPCE à la suite d'une invalidité permanente correspondant au classement dans la deuxième ou la troisième des catégories prévues à l'article L. 341-4 du Code de la Sécurité Sociale ou
- en cas de cessation des fonctions du titulaire des BSPCE du fait de son décès

Dans ces hypothèses, le Titulaire (ou ses héritiers) pourra exercer en totalité les BSPCE qu'il détient de manière anticipée.

- ***Exercice obligatoire des BSPCE$_{2017\text{-}2}$***

Dès lors que :

(i) une Partie ou un Tiers, agissant seul ou de concert au sens de l'article L. 233- 10 du Code de commerce (l' « Acquéreur ») viendrait à faire une offre d'achat portant sur au moins quatre-vingt-dix pour cent (90 %) du capital social (sur une base non diluée) de la Société (l' « Offre »), et que
(ii) l'Offre serait acceptée à la Majorité des Investisseurs (tel que ce terme est défini dans le Pacte d'Associés en date du 20 décembre 2017), et que
(iii) L'une des conditions de l'Offre serait un exercice obligatoire des BSPCE.

Chaque titulaire de BSPCE devra exercer ses BSPCE au plus tard le jour de la réalisation du Transfert des titres de la Société à l'Acquéreur dans le cadre de son Offre.
A cet effet, la Société devra, trente (30) jours avant la réalisation du Transfert des titres au bénéfice de l'Acquéreur, notifier la survenance de cet évènement au titulaire de BSPCE.

- ***Conséquences de l'émission des BSPCE$_{2017\text{-}2}$ et protection des porteurs de BSPCE$_{2017\text{-}2}$***

A défaut de procéder à cet exercice obligatoire, les BSPCE seront caducs de plein droit le jour suivant la réalisation de la cession des titres au bénéfice de l'Acquéreur.

(i) Par dérogation aux dispositions de l'article L 228-98 du code de commerce, la Société pourra, tant qu'existeront des BSPCE :

  - modifier sa forme ou son objet,
  - modifier les règles de répartition de ses bénéfices,
  - amortir son capital,
  - créer des actions de préférence,

  à la condition, toutefois, pour les trois dernières hypothèses d'y être autorisée dans les conditions prévues à l'article L. 228-103 du Code de commerce et sous réserve de prendre les dispositions nécessaires au maintien des droits des titulaires des BSPCE dans les conditions prévues aux articles L. 228-98, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce.

(ii) Au cas où, tant que les BSPCE n'auront pas été entièrement exercés, la Société procéderait à l'une des opérations mentionnées ci-après :

  - émission sous quelque forme que ce soit, de nouveaux titres de capital ou de valeurs mobilières y donnant accès, avec maintien du droit préférentiel de souscription réservé à ses associés,
  - augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission,
  - distribution de réserves en espèces ou en nature,
  - distribution des primes d'émission,

les droits de chaque titulaire de BSPCE seraient réservés dans les conditions prévues aux articles L. 228-99, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce, au choix du Président de la Société, étant précisé :

(a) que s'agissant de la mesure prévue au 1° de l'article L. 228-99, si la Société opte pour celle-ci, la Société demandera aux titulaires des BSPCE de les exercer ;

(b) qu'en cas d'option par la Société de recourir aux mesures visées au 2° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, la réserve de droits de chaque titulaire sera effectuée sur la base du nombre d'actions auquel aurait eu droit ce titulaire s'il avait exercé ses BSPCE à la date de réalisation de l'opération concernée. Les nouveaux droits ainsi alloués à chaque titulaire de BSPCE par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des BSPCE et uniquement si lesdits titulaires venaient ultérieurement à exercer leurs droits.

(c) que si la Société décide de procéder à l'ajustement des bases d'attribution des BSPCE en application du 3° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, cet ajustement sera réalisé conformément aux modalités et pour les opérations indiquées en Annexe au procès-verbal de l'Assemblée Générale Mixte. En cas d'ajustements réalisés conformément aux mentions visées en Annexe audit procès-verbal, le nouveau ratio d'attribution d'actions sera déterminé avec trois décimales et arrondi au millième le plus proche (0,0005 étant arrondi au millième supérieur). Les éventuels ajustements ultérieurs seront effectués à partir du ratio d'attribution d'actions précèdent ainsi arrondi. Toutefois il est rappelé que les $BSPCE_{2019}$ ne pourront donner lieu qu'à livraison d'un nombre entier d'actions ; celui-ci sera en conséquence arrondi au nombre entier immédiatement inférieur à charge pour la Société de verser au titulaire de BSPCE concerné une soulte en numéraire égale au prix d'exercice formant rompu.

Les nouveaux droits ainsi alloués à chaque titulaire de BSPCE par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des bons.

(iii) en cas de réduction de capital motivée par des pertes, les droits des titulaires des BSPCE, quant au nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons, seront réduits en conséquence, comme si les dits titulaires avaient exercé les bons en totalité à la date de réduction de capital, que la réduction de capital soit effectuée par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci ;

(iv) en cas de réduction de capital non motivée par des pertes, par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci, les droits des titulaires de BSPCE seront réservés de manière analogue aux conditions prévues à l'article R.228-89 du Code de commerce, de sorte que lesdits titulaires se trouvent dans la même situation que s'ils avaient été associés au moment de la réduction de capital.

(v) dans le cas où la Société serait absorbée par une autre société, ou fusionnerait avec une ou plusieurs autres sociétés pour former une société nouvelle ou procéderait à une scission au sens de l'Article L 236-1 du Code de Commerce, par apport à des sociétés existantes ou nouvelles, les titulaires de BSPCE pourront souscrire à des actions de la société absorbante ou nouvelle. Le nombre d'actions de la société absorbante ou nouvelle qu'ils auront le droit de souscrire sera déterminé en corrigeant le nombre d'actions de la Société auquel ils avaient droit par le rapport d'échange de la société absorbante ou nouvelle. La société absorbante ou nouvelle assumera les obligations incombant à la Société en vertu de la présente émission de BSPCE.

(vi) en cas de modification de la valeur nominale des actions de la Société par suite d'un regroupement ou d'une division, (i) le nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons sera ajusté en le multipliant par le rapport (le "**Rapport**") dont le numérateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement avant une telle modification et le dénominateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement après une telle modification, et (ii) le prix de souscription des actions au titre des BSPCE sera ajusté en le divisant par le Rapport.

Les conditions de souscription des BSPCE pourront être modifiées après autorisation de l'Assemblée Générale des titulaires de BSPCE, conformément à l'article L. 228-103 du Code de commerce ainsi que du Conseil d'Administration de la Société.

(3) Termes et conditions des $BSPCE_{2019}$

Les $BSPCE_{2019}$ seront exerçables jusqu'au 20 décembre 2027.

Les souscriptions aux actions résultant de l'exercice des $BSPCE_{2019}$ seront reçues au siège social, selon les modalités visées au 6 ci-dessous.

Les actions nouvelles émises en exercice des $BSPCE_{2019}$ devront être libérées en numéraire. Elles devront être libérées en intégralité lors de la souscription en espèces ou par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.

Les $BSPCE_{2019}$ seront exerçables selon les conditions et le calendrier suivant, comme indiqué à la section « Attribution des $BSPCE_{2019}$ » ci-dessous (les $BSPCE_{2019}$ étant réparties, ainsi qu'il est indiqué aux paragraphes (a), (b), et (c) ci-dessous, en 4.497 $BSPCE_{2019}$ « Tranche 1 », 3.737 $BSPCE_{2019}$ « Tranche 2 », et 1.166 $BSPCE_{2019}$ « Tranche 3 ») :

(a) BSPCE$_{2019}$ Tranche 1

Sur les neuf mille quatre cents (9.400) BSPCE$_{2019}$ attribués, quatre mille quatre cent quatre-vingt-dix-sept (4.497) seront exerçables dans les conditions suivantes (ci-après les « **BSPCE$_{2019}$ Tranche 1** ») :

- Deux mille trois cent cinquante (2.350) BSPCE$_{2019}$Tranche 1 attribués (soit 25 % des BSPCE$_{2019}$ attribué à l'Attributaire) seront exerçables à compter du 7 janvier 2020 et jusqu'au 20 décembre 2027, fin du délai d'exercice des BSPCE$_{2019}$, sauf exercice anticipé (dans les conditions visées dessous) ou exercice obligatoire (dans les conditions visées au 4.3) ci-dessous), à condition que l'Attributaire ait la qualité de salarié de la Société ou de mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date du 7 janvier 2020.

Aux fins de clarté, il est précisé que si l'Attributaire perd la qualité de salarié ou de mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés postérieurement à la date à laquelle les BSPCE$_{2019}$ Tranche 1 deviennent exerçables, il ne perdra pas le bénéfice desdits BSPCE$_{2019}$ Tranche 1 qui demeureront exerçables.

- Deux mille cent quarante-sept (2.147) BSPCE$_{2019}$ Tranche 1 attribués deviendront exerçables à compter du 7 février 2020 et jusqu'au 20 décembre 2027, fin du délai d'exercice des BSPCE$_{2019}$, dans les proportions et selon le calendrier indiqués dans le tableau figurant en Annexe des termes et conditions, sauf exercice anticipé, (dans les conditions visées ci-dessous) ou exercice obligatoire (dans les conditions visées au 4.3) ci-dessous), à condition que l'Attributaire ait la qualité de salarié de la Société ou de mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date à laquelle les BSPCE$_{2019}$ Tranche 1 deviennent exerçables.

Aux fins de clarté, il est précisé que si l'Attributaire perd la qualité de salarié ou de mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés postérieurement à la date à laquelle les BSPCE$_{2019}$ Tranche 1 deviennent exerçables, il ne perdra pas le bénéfice desdits BSPCE$_{2019}$ Tranche 1 qui demeureront exerçables.

(b) BSPCE$_{2019}$ Tranche 2

Sur les neuf mille quatre cents (9.400) BSPCE$_{2019}$ attribués, trois mille sept cent trente-sept (3.737) seront exerçables dans les conditions suivantes (ci-après les « **BSPCE$_{2019}$ Tranche 2** ») :

- Les BSPCE$_{2019}$ Tranche 2 deviendront exerçables à compter du 7 décembre 2020 et jusqu'au 20 décembre 2027, fin du délai d'exercice des BSPCE$_{2019}$, dans les proportions et selon le calendrier indiqués dans le tableau figurant en Annexe des termes et conditions, sauf exercice anticipé (dans les conditions visées ci-dessous) ou exercice obligatoire (dans les conditions visées au 4.3) ci-dessous), et à condition que l'Attributaire ait la qualité de salarié de la Société ou de mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date à laquelle les BSPCE$_{2019}$ Tranche 2 deviennent exerçables.

Aux fins de clarté, il est précisé que si l'Attributaire perd la qualité de salarié ou de mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés postérieurement à la date à laquelle les BSPCE$_{2019}$ Tranche 2 deviennent exerçables, il ne perdra pas le bénéfice desdits BSPCE$_{2019}$ Tranche 2 qui demeureront exerçables.

(c) BSPCE$_{2019}$ Tranche 3

Sur les neuf mille quatre cents (9.400) BSPCE$_{2019}$ attribués, mille cent soixante-six (1.166) BSPCE$_{2019}$ seront exerçables dans les conditions suivantes (ci-après les « **BSPCE$_{2019}$ Tranche 3** ») :

- Les BSPCE$_{2019}$ Tranche 3 deviendront exerçables, à compter du 7 août 2022 et jusqu'au 20 décembre 2027, fin du délai d'exercice des BSPCE$_{2019}$, dans les proportions et selon le calendrier indiqués dans le tableau figurant en Annexe des termes et conditions, sauf exercice anticipé (dans les conditions visées ci-dessous) ou exercice obligatoire (dans les conditions visées au 4.3) ci-dessous), et à condition que :
    - l'Attributaire ait la qualité de salarié de la Société ou de mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date à laquelle les BSPCE$_{2019}$ Tranche 3 deviennent exerçables, et
    - tout ou partie des BSA$_{\text{Tranche 3}}$ attachés aux ABSA B $_{\text{Tranche 1}}$ émises suivant décision de l'Assemblée Générale Mixte aient été exercés par leur(s) titulaire(s).

Aux fins de clarté, il est précisé que si l'Attributaire perd la qualité de salarié ou de mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés postérieurement à la date à laquelle les BSPCE$_{2019}$ Tranche 3 deviennent exerçables, il ne perdra pas le bénéfice desdits BSPCE$_{2019}$ Tranche 3 qui demeureront exerçables.

- ***Exercice anticipé des BSPCE$_{2019}$***

Les BSPCE$_{2019}$ seront en tout état de cause exerçables par anticipation par son Titulaire à tout moment (sur décision du Titulaire), et ce y compris s'agissant des BSPCE$_{2019}$ Tranche 3 si les BSA$_{\text{Tranche 3}}$ n'ont pas été exercés en tout ou partie par leur titulaire, si leur période d'exercice n'est pas ouverte dans le cadre du calendrier visé en Annexe des termes et conditions, dans les hypothèses suivantes :

- en cas de vente de titres de la Société portant sur au moins cinquante pour cent (50 %) du capital de la Société ;
- en cas (i) d'apport de cinquante pour cent (50 %) ou plus du capital de la Société ou (ii) d'absorption de la Société par voie de fusion (y compris par voie d'échange de titres) (l'une et l'autre opération étant ci-après désignées « Fusion ») à l'issue duquel ou de laquelle les associés qui détenaient la majorité du capital de la Société immédiatement avant la Fusion ne détiendraient plus la majorité du capital de la société bénéficiaire de l'apport ou absorbante ;

en cas de vente de la totalité ou de la quasi-totalité des actifs de la Société ;

- en cas de lancement d'un projet d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non, régulé ou non (de type Alternext) en France ou à l'étranger (l' « Introduction en Bourse »), immédiatement avant l'Introduction en Bourse ;

(individuellement un « **Evènement de Liquidité** »)
Afin de mettre le Titulaire de $BSPCE_{2019}$ en mesure de les exercer, la Société devra informer le Titulaire de $BSPCE_{2019}$ de la survenance d'un Evènement de Liquidité au moins trente (30) jours avant la réalisation de celui-ci.
Le Titulaire de $BSPCE_{2019}$ aura la possibilité d'exercer ses $BSPCE_{2019}$ à compter de la date de l'information faite par la Société de l'Evènement de Liquidité concerné et, en tout état de cause, au plus tard, jusqu'à la date de réalisation de l'Evènement de Liquidité concerné. A défaut d'exercice des $BSPCE_{2019}$ à cette date, les $BSPCE_{2019}$ seront de nouveau soumis à leurs conditions d'exercice antérieures, sans préjudice du droit pour son Titulaire de les exercer le cas échéant de nouveau par anticipation dans le cadre d'un nouvel Evènement de Liquidité.
Les $BSPCE_{2019}$ seront également exerçables par anticipation, si leur période d'exercice n'est pas ouverte dans le cadre du calendrier visé en Annexe des termes et conditions, dans les hypothèses suivantes :

- en cas de cessation des fonctions du Titulaire des BSPCE2019 à la suite d'une invalidité permanente correspondant au classement dans la deuxième ou la troisième des catégories prévues à l'article L. 341-4 du Code de la Sécurité Sociale ou
- en cas de cessation des fonctions du Titulaire des BSPCE2019 du fait de son décès

Dans les hypothèses visées ci-dessus, le Titulaire (ou ses héritiers) pourra exercer en totalité les $BSPCE_{2019}$ qu'il détient de manière anticipée.

- ***Exercice obligatoire des $BSPCE_{2019}$***

Dès lors que :

(i) une Partie ou un Tiers, agissant seul ou de concert au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce (l'« **Acquéreur** ») viendrait à faire une offre d'achat portant sur au moins quatre-vingt-dix pour cent (90 %) du capital social (sur une base non diluée) de la Société (l'« **Offre »**), et que
(ii) l'Offre serait acceptée à la Majorité des Investisseurs (tel que ce terme est défini dans le Pacte d'Associés en date du 22 décembre 2017), et que
(iii) l'une des conditions de l'Offre serait un exercice obligatoire des $BSPCE_{2019}$,

le Titulaire de $BSPCE_{2019}$ devra exercer ses $BSPCE_{2019}$ au plus tard le jour de la réalisation du Transfert des titres de la Société à l'Acquéreur dans le cadre de son Offre.
A cet effet, la Société devra, trente (30) jours avant la réalisation du Transfert des titres au bénéfice de l'Acquéreur, notifier la survenance de cet évènement au Titulaire de $BSPCE_{2019}$.
Aux fins de clarté, il est précisé que tous les $BSPCE_{2019}$ seront considérés comme exerçables, et ce y compris s'agissant des $BSPCE_{2019}$ Tranche 3 si les $BSA_{Tranche\ 3}$ n'ont pas été exercés en tout ou partie par son Titulaire.
A défaut de procéder à cet exercice obligatoire, les $BSPCE_{2019}$ seront caducs de plein droit le jour suivant la réalisation de la cession des titres au bénéfice de l'Acquéreur.

- ***Conséquences de l'émission des BSPCE2019 et protection des porteurs de BSPCE2019***

(i) Par dérogation aux dispositions de l'article L 228-98 du code de commerce, la Société pourra, tant qu'existeront des $BSPCE_{2019}$:

  - modifier sa forme ou son objet,
  - modifier les règles de répartition de ses bénéfices,
  - amortir son capital,
  - créer des actions de préférence,

  à la condition, toutefois, pour les trois dernières hypothèses d'y être autorisée dans les conditions prévues à l'article L. 228-103 du Code de commerce et sous réserve de prendre les dispositions nécessaires au maintien des droits des titulaires des $BSPCE_{2019}$ dans les conditions prévues aux articles L. 228-98, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce.

(ii) Au cas où, tant que les $BSPCE_{2019}$ n'auront pas été entièrement exercés, la Société procéderait à l'une des opérations mentionnées ci-après :

  - émission sous quelque forme que ce soit, de nouveaux titres de capital ou de valeurs mobilières y donnant accès, avec maintien du droit préférentiel de souscription réservé à ses associés,
  - augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission,
  - distribution de réserves en espèces ou en nature,
  - distribution des primes d'émission,

les droits du Titulaire de BSPCE$_{2019}$ seraient réservés dans les conditions prévues aux articles L. 228-99, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce, au choix du Président de la Société, étant précisé :

(a) que s'agissant de la mesure prévue au 1° de l'article L. 228-99, si la Société opte pour celle-ci, la Société demandera aux titulaires des BSPCE$_{2020}$ de les exercer ;

(b) qu'en cas d'option par la Société de recourir aux mesures visées au 2° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, la réserve de droits de chaque titulaire sera effectuée sur la base du nombre d'actions auquel aurait eu droit ce titulaire s'il avait exercé ses BSPCE à la date de réalisation de l'opération concernée. Les nouveaux droits ainsi alloués à chaque titulaire de BSPCE$_{2019}$ par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des BSPCE$_{2019}$ et uniquement si lesdits titulaires venaient ultérieurement à exercer leurs droits.

(c) que si la Société décide de procéder à l'ajustement des bases d'attribution des BSPCE$_{2019}$ en application du 3° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, cet ajustement sera réalisé conformément aux modalités et pour les opérations indiquées en Annexe au procès-verbal de l'Assemblée Générale Mixte. En cas d'ajustements réalisés conformément aux mentions visées en Annexe audit procès-verbal, le nouveau ratio d'attribution d'actions sera déterminé avec trois décimales et arrondi au millième le plus proche (0,0005 étant arrondi au millième supérieur). Les éventuels ajustements ultérieurs seront effectués à partir du ratio d'attribution d'actions précèdent ainsi arrondi. Toutefois il est rappelé que les BSPCE$_{2019}$ ne pourront donner lieu qu'à livraison d'un nombre entier d'actions ; celui-ci sera en conséquence arrondi au nombre entier immédiatement inférieur à charge pour la Société de verser au titulaire de BSPCE$_{2019}$ concerné une soulte en numéraire égale au prix d'exercice formant rompu.

Les nouveaux droits ainsi alloués à chaque titulaire de BSPCE$_{2019}$ par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des bons.

(iii) en cas de réduction de capital motivée par des pertes, les droits des titulaires des BSPCE$_{2019}$, quant au nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons, seront réduits en conséquence, comme si les dits titulaires avaient exercé les bons en totalité à la date de réduction de capital, que la réduction de capital soit effectuée par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci ;

(iv) en cas de réduction de capital non motivée par des pertes, par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci, les droits des titulaires de BSPCE$_{2019}$ seront réservés de manière analogue aux conditions prévues à l'article R.228-89 du Code de commerce, de sorte que lesdits titulaires se trouvent dans la même situation que s'ils avaient été associés au moment de la réduction de capital.

(v) dans le cas où la Société serait absorbée par une autre société, ou fusionnerait avec une ou plusieurs autres sociétés pour former une société nouvelle ou procéderait à une scission au sens de l'Article L 236-1 du Code de Commerce, par apport à des sociétés existantes ou nouvelles, les titulaires de BSPCE$_{2019}$ pourront souscrire à des actions de la société absorbante ou nouvelle. Le nombre d'actions de la société absorbante ou nouvelle qu'ils auront le droit de souscrire sera déterminé en corrigeant le nombre d'actions de la Société auquel ils avaient droit par le rapport d'échange de la société absorbante ou nouvelle. La société absorbante ou nouvelle assumera les obligations incombant à la Société en vertu de la présente émission de BSPCE$_{2019}$.

(vi) en cas de modification de la valeur nominale des actions de la Société par suite d'un regroupement ou d'une division, (i) le nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons sera ajusté en le multipliant par le rapport (le "**Rapport**") dont le numérateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement avant une telle modification et le dénominateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement après une telle modification, et (ii) le prix de souscription des actions au titre des BSPCE sera ajusté en le divisant par le Rapport.

Les conditions de souscription des BSPCE$_{2019}$ pourront être modifiées après autorisation de l'Assemblée Générale des titulaires de BSPCE$_{2019}$, conformément à l'article L. 228-103 du Code de commerce ainsi que du Conseil d'Administration de la Société.

(4) Termes et conditions des BSPCE$_{2020}$

Les BSPCE$_{2020}$ seront exerçables selon les conditions et le calendrier spécifique de chaque attributaire.

Les BSPCE$_{2020}$ deviendront exerçables à compter de la date indiquée dans le calendrier d'exercice, et jusqu'au 20 décembre 2027, fin du délai d'exercice des BSPCE$_{2020}$, dans les proportions et selon le calendrier indiqués dans le tableau figurant en Annexe des termes et conditions, sauf exercice anticipé (dans les conditions visées ci-dessous) ou exercice obligatoire (dans les conditions visées ci-dessous), et à condition que l'Attributaire ait la qualité de salarié de la Société ou de mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date à laquelle les BSPCE$_{2020}$ deviennent exerçables.

Aux fins de clarté, il est précisé que si l'Attributaire perd la qualité de salarié ou de mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés postérieurement à la date à laquelle les BSPCE$_{2020}$ deviennent exerçables, il ne perdra pas le bénéfice desdits BSPCE$_{2020}$ qui demeureront exerçables.

- ***Exercice anticipé des BSPCE$_{2020}$***

Les BSPCE$_{2020}$ seront en tout état de cause exerçables par anticipation par son Titulaire à tout moment (sur décision du Titulaire), si leur période d'exercice n'est pas ouverte dans le cadre du calendrier visé en Annexe des termes et conditions, dans les hypothèses suivantes :

- en cas de vente de titres de la Société portant sur au moins cinquante pour cent (50 %) du capital de la Société ;
- en cas (i) d'apport de cinquante pour cent (50 %) ou plus du capital de la Société ou (ii) d'absorption de la Société par voie de fusion (y compris par voie d'échange de titres) (l'une et l'autre opération étant ci-après désignées « **Fusion** ») à l'issue duquel ou de laquelle les associés qui détenaient la majorité du capital de la Société immédiatement avant la Fusion ne détiendraient plus la majorité du capital de la société bénéficiaire de l'apport ou absorbante ;
- en cas de vente de la totalité ou de la quasi-totalité des actifs de la Société ;
- en cas de lancement d'un projet d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non, régulé ou non (de type Alternext) en France ou à l'étranger (l' « **Introduction en Bourse** »), immédiatement avant l'Introduction en Bourse ;

(individuellement un « **Evènement de Liquidité** »)

Afin de mettre le Titulaire de BSPCE$_{2020}$ en mesure de les exercer, la Société devra informer le Titulaire de BSPCE$_{2020}$ de la survenance d'un Evènement de Liquidité au moins trente (30) jours avant la réalisation de celui-ci.

Le Titulaire de BSPCE$_{2020}$ aura la possibilité d'exercer ses BSPCE$_{2020}$ à compter de la date de l'information faite par la Société de l'Evènement de Liquidité concerné et, en tout état de cause, au plus tard, jusqu'à la date de réalisation de l'Evènement de Liquidité concerné. A défaut d'exercice des BSPCE$_{2020}$ à cette date, les BSPCE$_{2020}$ seront de nouveau soumis à leurs conditions d'exercice antérieures, sans préjudice du droit pour son Titulaire de les exercer le cas échéant de nouveau par anticipation dans le cadre d'un nouvel Evènement de Liquidité.

Les BSPCE$_{2020}$ seront également exerçables par anticipation, si leur période d'exercice n'est pas ouverte dans le cadre du calendrier visé en Annexe des termes et conditions, dans les hypothèses suivantes :

- en cas de cessation des fonctions du Titulaire des BSPCE2020 à la suite d'une invalidité permanente correspondant au classement dans la deuxième ou la troisième des catégories prévues à l'article L. 341-4 du Code de la Sécurité Sociale ou
- en cas de cessation des fonctions du Titulaire des BSPCE2020 du fait de son décès.

Dans les hypothèses visées au présent ci-dessus, le Titulaire (ou ses héritiers) pourra exercer en totalité les BSPCE$_{2020}$ qu'il détient de manière anticipée.

- ***Exercice obligatoire des BSPCE$_{2020}$***

Dès lors que :

(i) une Partie ou un Tiers, agissant seul ou de concert au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce (l'« **Acquéreur** ») viendrait à faire une offre d'achat portant sur au moins quatre-vingt-dix pour cent (90 %) du capital social (sur une base non diluée) de la Société (l'« **Offre »**), et que

(ii) l'Offre serait acceptée à la Majorité des Investisseurs (tel que ce terme est défini dans le Pacte d'Associés en date du 22 décembre 2017 et son avenant en date du 26 juillet 2019), et que

(iii) l'une des conditions de l'Offre serait un exercice obligatoire des BSPCE$_{2020}$,

le Titulaire de BSPCE$_{2020}$ devra exercer ses BSPCE$_{2020}$ au plus tard le jour de la réalisation du Transfert des titres de la Société à l'Acquéreur dans le cadre de son Offre.

A cet effet, la Société devra, trente (30) jours avant la réalisation du Transfert des titres au bénéfice de l'Acquéreur, notifier la survenance de cet évènement au Titulaire de BSPCE$_{2020}$.

A défaut de procéder à cet exercice obligatoire, les BSPCE$_{2020}$ seront caducs de plein droit le jour suivant la réalisation de la cession des titres au bénéfice de l'Acquéreur.

- ***Conséquences de l'émission des BSPCE$_{2020}$ et protection des porteurs de BSPCE$_{2020}$***

(i) Par dérogation aux dispositions de l'article L 228-98 du code de commerce, la Société pourra, tant qu'existeront des BSPCE$_{2020}$:
   - modifier sa forme ou son objet,
   - modifier les règles de répartition de ses bénéfices,
   - amortir son capital,
   - créer des actions de préférence,

   à la condition, toutefois, pour les trois dernières hypothèses d'y être autorisée dans les conditions prévues à l'article L. 228-103 du Code de commerce et sous réserve de prendre les dispositions nécessaires au maintien des droits des titulaires des BSPCE$_{2020}$ dans les conditions prévues aux articles L. 228-98, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce.

(ii) Au cas où, tant que les BSPCE$_{2020}$ n'auront pas été entièrement exercés, la Société procéderait à l'une des opérations mentionnées ci-après :

- émission sous quelque forme que ce soit, de nouveaux titres de capital ou de valeurs mobilières y donnant accès, avec droit préférentiel de souscription réservé à ses associés,
- augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission,
- distribution de réserves en espèces ou en nature,
- distribution des primes d'émission,

les droits du Titulaire de $BSPCE_{2020}$ seraient réservés dans les conditions prévues aux articles L. 228-99, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce, au choix du Président de la Société, étant précisé :

(a) que s'agissant de la mesure prévue au 1° de l'article L. 228-99, si la Société opte pour celle-ci, la Société demandera aux titulaires des $BSPCE_{2020}$ de les exercer ;

(b) qu'en cas d'option par la Société de recourir aux mesures visées au 2° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, la réserve de droits de chaque titulaire sera effectuée sur la base du nombre d'actions auquel aurait eu droit ce titulaire s'il avait exercé ses $BSPCE_{2020}$ à la date de réalisation de l'opération concernée. Les nouveaux droits ainsi alloués à chaque titulaire de $BSPCE_{2020}$ par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des $BSPCE_{2020}$ et uniquement si lesdits titulaires venaient ultérieurement à exercer leurs droits.

(c) que si la Société décide de procéder à l'ajustement des bases d'attribution des $BSPCE_{2020}$ en application du 3° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, cet ajustement sera réalisé conformément aux modalités et pour les opérations indiquées en Annexe au procès-verbal de l'Assemblée Générale Mixte. En cas d'ajustements réalisés conformément aux mentions visées en Annexe audit procès-verbal, le nouveau ratio d'attribution d'actions sera déterminé avec trois décimales et arrondi au millième le plus proche (0,0005 étant arrondi au millième supérieur). Les éventuels ajustements ultérieurs seront effectués à partir du ratio d'attribution d'actions précèdent ainsi arrondi. Toutefois il est rappelé que les $BSPCE_{2020}$ ne pourront donner lieu qu'à livraison d'un nombre entier d'actions ; celui-ci sera en conséquence arrondi au nombre entier immédiatement inférieur à charge pour la Société de verser au titulaire de $BSPCE_{2020}$ concerné une soulte en numéraire égale au prix d'exercice formant rompu.

Les nouveaux droits ainsi alloués à chaque titulaire de $BSPCE_{2020}$ par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des bons.

(iii) en cas de réduction de capital motivée par des pertes, les droits des titulaires des $BSPCE_{2020}$, quant au nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons, seront réduits en conséquence, comme si les dits titulaires avaient exercé les bons en totalité à la date de réduction de capital, que la réduction de capital soit effectuée par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci ;

(iv) en cas de réduction de capital non motivée par des pertes, par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci, les droits des titulaires de $BSPCE_{2020}$ seront réservés de manière analogue aux conditions prévues à l'article R.228-89 du Code de commerce, de sorte que lesdits titulaires se trouvent dans la même situation que s'ils avaient été associés au moment de la réduction de capital.

(v) dans le cas où la Société serait absorbée par une autre société, ou fusionnerait avec une ou plusieurs autres sociétés pour former une société nouvelle ou procéderait à une scission au sens de l'Article L 236-1 du Code de Commerce, par apport à des sociétés existantes ou nouvelles, les titulaires de $BSPCE_{2020}$ pourront souscrire à des actions de la société absorbante ou nouvelle. Le nombre d'actions de la société absorbante ou nouvelle qu'ils auront le droit de souscrire sera déterminé en corrigeant le nombre d'actions de la Société auquel ils avaient droit par le rapport d'échange de la société absorbante ou nouvelle. La société absorbante ou nouvelle assumera les obligations incombant à la Société en vertu de la présente émission de $BSPCE_{2020}$.

(vi) en cas de modification de la valeur nominale des actions de la Société par suite d'un regroupement ou d'une division, (i) le nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons sera ajusté en le multipliant par le rapport (le "**Rapport**") dont le numérateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement avant une telle modification et le dénominateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement après une telle modification, et (ii) le prix de souscription des actions au titre des bons sera ajusté en le divisant par le Rapport.

Les conditions de souscription des $BSPCE_{2020}$ pourront être modifiées après autorisation de l'Assemblée Générale des titulaires de $BSPCE_{2020}$, conformément à l'article L. 228-103 du Code de commerce ainsi que du Conseil d'Administration de la Société.

(5) Termes et conditions des $BSPCE_{oct\text{-}2020}$

Chaque BSPCE donnera droit à son titulaire, dans les conditions ci-après définies, à la souscription d'une (1) action ordinaire de la Société au prix de cinquante-huit euros et soixante-treize centimes (58,73 €) par action, correspondant au total de la valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 €) et d'une prime d'émission de cinquante-huit euros et soixante-douze centimes (58,72 €) par action.

Les BSPCE auront la forme nominative et seront incessibles.

Les BSPCE seront exerçables à compter du 20 novembre 2020 jusqu'au 23 octobre 2030. Si l'attributaire ne remplit pas la qualité d'une des catégories des bénéficiaires des BSPCE postérieurement à la date à laquelle les BSPCE deviennent exerçables, il ne perdra pas le bénéfice desdits BSPCE qui demeureront exerçables, à condition qu'ils soient exercés dans une période de deux (2) ans suivant la date à laquelle l'attributaire a cessé de remplir la qualité d'une des catégories de bénéficiaires des BSPCE.

- ***Exercice anticipé des BSPCE$_{oct\text{-}2020}$***

Les BSPCE seront en tout état de cause exerçables par anticipation par son titulaire à tout moment (sur décision du titulaire), si leur période d'exercice n'est pas ouverte, dans les hypothèses suivantes :

- en cas de vente de titres de la Société portant sur au moins cinquante pour cent (50 %) du capital de la Société ;
- en cas (i) d'apport de cinquante pour cent (50 %) ou plus du capital de la Société ou (ii) d'absorption de la Société par voie de fusion (y compris par voie d'échange de titres) (l'une et l'autre opération étant ci-après désignées « **Fusion** ») à l'issue duquel ou de laquelle les associés qui détenaient la majorité du capital de la Société immédiatement avant la Fusion ne détiendraient plus la majorité du capital de la société bénéficiaire de l'apport ou absorbante ;
- en cas de vente de la totalité ou de la quasi-totalité des actifs de la Société ;
- en cas de lancement d'un projet d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non, régulé ou non (de type Alternext) en France ou à l'étranger (l'« **Introduction en Bourse** »), immédiatement avant l'Introduction en Bourse ;

(individuellement un « **Evènement de Liquidité** »).
Afin de mettre le titulaire de BSPCE en mesure de les exercer, la Société devra informer le titulaire de BSPCE de la survenance d'un Evènement de Liquidité au moins trente (30) jours avant la réalisation de celui-ci.
Le titulaire de BSPCE aura la possibilité d'exercer ses BSPCE à compter de la date de l'information faite par la Société de l'Evènement de Liquidité concerné et, en tout état de cause, au plus tard, jusqu'à la date de réalisation de l'Evènement de Liquidité concerné. A défaut d'exercice des BSPCE à cette date, les BSPCE seront de nouveau soumis à leurs conditions d'exercice antérieures, sans préjudice du droit pour son titulaire de les exercer le cas échéant de nouveau par anticipation dans le cadre d'un nouvel Evènement de Liquidité.
Les BSPCE seront également exerçables par anticipation, si leur période d'exercice n'est pas ouverte, dans les hypothèses suivantes :

- en cas de cessation des fonctions du titulaire des BSPCE à la suite d'une invalidité permanente correspondant au classement dans la deuxième ou la troisième des catégories prévues à l'article L.341-4 du Code de la Sécurité Sociale ; ou
- en cas de cessation des fonctions du Titulaire des BSPCE du fait de son décès.

- ***Exercice obligatoire des BSPCE$_{oct\text{-}2020}$***

Dès lors que :

- une partie ou un tiers, agissant seul ou de concert au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce (l'« **Acquéreur** ») viendrait à faire une offre d'achat portant sur au moins quatre-vingt-dix pour cent (90 %) du capital social (sur une base non diluée) de la Société (l'« **Offre** ») ; et que
- l'Offre serait acceptée à la majorité des investisseurs ; et que
- l'une des conditions de l'Offre serait un exercice obligatoire des BSPCE ;
  le titulaire de BSPCE devra exercer ses BSPCE au plus tard le jour de la réalisation du transfert des titres de la Société à l'Acquéreur dans le cadre de son Offre.

A cet effet, la Société devra, trente (30) jours avant la réalisation du Transfert des titres au bénéfice de l'Acquéreur, notifier la survenance de cet évènement au titulaire de BSPCE.
A défaut de procéder à cet exercice obligatoire, les BSPCE seront caducs de plein droit le jour suivant la réalisation de la cession des titres au bénéfice de l'Acquéreur.

- ***Conséquences de l'émission des BSPCE$_{oct\text{-}2020}$ et protection des porteurs de BSPCE$_{oct\text{-}2020}$***

(i) Par dérogation aux dispositions de l'article L 228-98 du code de commerce, la Société pourra, tant qu'existeront des BSPCE$_{oct\text{-}2020}$:
   - modifier sa forme ou son objet,
   - modifier les règles de répartition de ses bénéfices,
   - amortir son capital,
   - créer des actions de préférence,

   à la condition, toutefois, pour les trois dernières hypothèses d'y être autorisée dans les conditions prévues à l'article L. 228-103 du Code de commerce et sous réserve de prendre les dispositions nécessaires au maintien des droits des titulaires des BSPCE$_{oct\text{-}2020}$ dans les conditions prévues aux articles L. 228-98, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce.

(ii) Au cas où, tant que les BSPCE$_{oct\text{-}2020}$ n'auront pas été entièrement exercés, la Société procéderait à l'une des opérations mentionnées ci-après :

- émission sous quelque forme que ce soit, de nouveaux titres de capital ou de valeurs mobilières y donnant accès, avec maintien du droit préférentiel de souscription réservé à ses associés,
- augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission,
- distribution de réserves en espèces ou en nature,
- distribution des primes d'émission,

les droits du Titulaire de $BSPCE_{oct\text{-}2020}$ seraient réservés dans les conditions prévues aux articles L. 228-99, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce, au choix du Président de la Société, étant précisé :

(a) que s'agissant de la mesure prévue au 1° de l'article L. 228-99, si la Société opte pour celle-ci, la Société demandera aux titulaires des $BSPCE_{oct\text{-}2020}$ de les exercer ;

(b) qu'en cas d'option par la Société de recourir aux mesures visées au 2° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, la réserve de droits de chaque titulaire sera effectuée sur la base du nombre d'actions auquel aurait eu droit ce titulaire s'il avait exercé ses $BSPCE_{oct\text{-}2020}$ à la date de réalisation de l'opération concernée. Les nouveaux droits ainsi alloués à chaque titulaire de $BSPCE_{oct\text{-}2020}$ par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des $BSPCE_{oct\text{-}2020}$ et uniquement si lesdits titulaires venaient ultérieurement à exercer leurs droits.

(c) que si la Société décide de procéder à l'ajustement des bases d'attribution des $BSPCE_{oct\text{-}2020}$ en application du 3° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, cet ajustement sera réalisé conformément aux modalités et pour les opérations indiquées en Annexe au procès-verbal de l'Assemblée Générale Extraordinaire. En cas d'ajustements réalisés conformément aux mentions visées en Annexe audit procès-verbal, le nouveau ratio d'attribution d'actions sera déterminé avec trois décimales et arrondi au millième le plus proche (0,0005 étant arrondi au millième supérieur). Les éventuels ajustements ultérieurs seront effectués à partir du ratio d'attribution d'actions précèdent ainsi arrondi. Toutefois il est rappelé que les $BSPCE_{oct\text{-}2020}$ ne pourront donner lieu qu'à livraison d'un nombre entier d'actions ; celui-ci sera en conséquence arrondi au nombre entier immédiatement inférieur à charge pour la Société de verser au titulaire de $BSPCE_{oct\text{-}2020}$ concerné une soulte en numéraire égale au prix d'exercice formant rompu.

Les nouveaux droits ainsi alloués à chaque titulaire de $BSPCE_{oct\text{-}2020}$ par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des bons.

(iii) en cas de réduction de capital motivée par des pertes, les droits des titulaires des $BSPCE_{oct\text{-}2020}$, quant au nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons, seront réduits en conséquence, comme si les dits titulaires avaient exercé les bons en totalité à la date de réduction de capital, que la réduction de capital soit effectuée par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci ;

(iv) en cas de réduction de capital non motivée par des pertes, par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci, les droits des titulaires de $BSPCE_{oct\text{-}2020}$ seront réservés de manière analogue aux conditions prévues à l'article R.228-89 du Code de commerce, de sorte que lesdits titulaires se trouvent dans la même situation que s'ils avaient été associés au moment de la réduction de capital.

(v) dans le cas où la Société serait absorbée par une autre société, ou fusionnerait avec une ou plusieurs autres sociétés pour former une société nouvelle ou procéderait à une scission au sens de l'Article L 236-1 du Code de Commerce, par apport à des sociétés existantes ou nouvelles, les titulaires de $BSPCE_{oct\text{-}2020}$ pourront souscrire à des actions de la société absorbante ou nouvelle. Le nombre d'actions de la société absorbante ou nouvelle qu'ils auront le droit de souscrire sera déterminé en corrigeant le nombre d'actions de la Société auquel ils avaient droit par le rapport d'échange de la société absorbante ou nouvelle. La société absorbante ou nouvelle assumera les obligations incombant à la Société en vertu de la présente émission de $BSPCE_{oct\text{-}2020}$.

(vi) en cas de modification de la valeur nominale des actions de la Société par suite d'un regroupement ou d'une division, (i) le nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons sera ajusté en le multipliant par le rapport (le "**Rapport**") dont le numérateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement avant une telle modification et le dénominateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement après une telle modification, et (ii) le prix de souscription des actions au titre des bons sera ajusté en le divisant par le Rapport.

Les conditions de souscription des $BSPCE_{oct\text{-}2020}$ pourront être modifiées après autorisation de l'Assemblée Générale des titulaires de $BSPCE_{oct\text{-}2020}$, conformément à l'article L. 228-103 du Code de commerce ainsi que du Conseil d'Administration de la Société.

19.1.5.2. Bons de souscription d'actions (BSA)

TABLEAU 147 - BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS (BSA)

Bons de souscription d'actions (BSA)	BSA 2013	BSA 2017	BSA 2018	BSA 2019	BSA oct-2020
Date d'Assemblée	19 novembre 2013	20 décembre 2017	20 décembre 2017	20 décembre 2017	21 octobre 2020
Date de décisions du Président	3 décembre 2013	27 juin 2018	18 décembre 2018	28 février 2019	23 octobre 2020 et 29 avril 2021
Bénéficiaires	Salariés, mandataires sociaux, consultants stratégiques	Consultants stratégiques	Membres du Conseil d'Administration	Membres du Conseil d'Administration	Consultants stratégiques et membres du Conseil d'Administration
Nombre total de BSA souscrits	179 (BSA 1) 176 (BSA 2)	800	150	600	3 900
Nombre total de BSA caducs	0	0	0	0	0
Nombre total de BSA restant à exercer	315	800	150	600	3 900
Prix d'émission	15 €	4,50 €	4,50 €	4,50 €	8,90 €
Prix d'exercice*	0,1667 €*	1,9575 €*	1,9575 €*	1,9575 €*	2,4471€*
Nombre de titres exerçables et modalités d'exercice	315 (1)	800 (2)	150 (3)	600 (4)***	3 900 (5)***
Date d'expiration	31 décembre 2023**	20 décembre 2027	20 décembre 2027	20 décembre 2027	21 octobre 2030

* Après prise en compte de la division du nominal par 24 intervenue lors de l'assemblée générale des associés de la Société le 11 janvier 2022 (ainsi que pour les BSA2013 uniquement d'une division préalable du nominal par 100 intervenue en Décembre 2017)

** Le terme des BSA 2013 a été prorogé du 31 décembre 2020 au 31 décembre 2023 par une décision de l'Assemblée Générale des associés du 21 octobre 2020.

*** Il est précisé que la Société a reçu préalablement à l'approbation du Document d'Enregistrement des engagements irrévocables d'exercice par leurs bénéficiaires respectifs de 600 BSA 2019 et 2 682 BSAoct-2020 devant intervenir, uniquement en cas d'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris, le jour du règlement-livraison de l'offre d'actions nouvelles envisagée par la Société dans le cadre de cette admission. Ces exercices donneront dans ce cas lieu à la création d'un nombre total de 78 768 actions nouvelles de la Société. A l'issue, le cas échéant, de ces exercices, le nombre total de BSA 2019 restant à exercer sera nul et celui des BSAoct-2020 sera de 1218.

<u>Termes et conditions des BSA2013 :</u>

Les BSA pourront être exercés dans les conditions suivantes :

A concurrence de 179 BSA (ci-après désignés les « BSA 1 »)

Les BSA l pourront être exercés uniquement clans l'hypothèse suivante :

(i) leur exercice intervient dans les conditions de forme visées au 3 ci-dessous, et avant le 31 décembre 2020, et

(ii) si et seulement si des financeurs publics (par exemple Oseo ou le Conseil Régional d' Aquitaine) ont apporté à la Société des financements ou subventions à hauteur d'un montant au minimum égal a un million six cent mi lie euros (1.600.000 €).

A défaut de remplir ces conditions, les BSA1 seront caducs. Il précisé que le terme des BSA1 a été prorogé au 31 décembre 2023 par une décision de l'Assemblée Générale des associés du 21 octobre 2020.

En outre, sauf décision contraire du Conseil d'Administration prise à l'occasion des évènements ci-dessous (qui constituent une liste limitative de cas d'exercice obligatoire), les BSA1 pouvant l'être devront être exercés par leurs titulaires ou leurs ayants droits, a peine de caducité :

a) dans les trente (30) jours suivant, selon le cas, et pour autant que les évènements listés en (i), (ii), (iii), et (iv) ci-après surviennent avant le 19 novembre 2017 : (i) la date de démission du titulaire ou (ii) pour un salarié de la Société, la date à laquelle la décision de licenciement pour cause réelle et sérieuse, ou pour faute grave, ou pour faute lourde, a été notifiée ou la date à laquelle l'administration a homologué la rupture conventionnelle ou (iii) pour un mandataire social de la Société, la date de la révocation de celui-ci pour un motif assimilable à une faute grave ou lourde au sens du droit du travail, ou (iv) pour les personnes apportant leurs concours scientifique à la Société, la date de cessation de ce concours scientifique par le titulaire, si cette cessation intervient à l'initiative du titulaire et survient avant le terme initialement prévue de la convention conclue dans ce cadre (étant précisé ainsi pour éviter toute ambigüité que si le concours scientifique est conclu pour une durée expirant avant le 19 novembre 2017, l'arrivée du terme de ce concours n'entrainera pas obligation pour son titulaire d'exercer ses BSA1).

   Etant précisé :

   (i) En cas d'exercice simultané par un même titulaire des fonctions de salarié et mandataire social au sein de la Société, l'exercice des BSA1 ne sera obligatoire que lorsque ledit titulaire aura cesse l'exercice de ses deux fonctions. Ainsi, par exemple, n'entrainera pas un exercice obligatoire des BSA 1 la cessation de ses fonctions de mandataire social par un titulaire si ledit titulaire demeure salarié de la Société.

   (ii) Si un titulaire de BSA1 exerçant un mandat social (y compris un mandat de membre du Conseil d'Administration) cesse ses fonctions car son mandat n'est pas renouvelé par l'organe compétent (Assemblée Générale, Conseil d'Administration) a l'arrivée du terme dudit mandat, la cessation de ce mandat pour cause de non-renouvellement n'entrainera pas l'exercice des BSA1.

b) au plus tard immédiatement avant la réalisation d'une opération de fusion par voie d'absorption de la Société par une autre société, ou de cession par un ou plusieurs associés de la Société a un ou plusieurs tiers agissant seul(s) ou de concert, 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 a ce OU ces tiers (ci-après dénommée dans chaque cas une **« Opération »),** étant précisé que la Société aura l'obligation d'informer le titulaire de BSA1 de la réalisation de toute Opération dont ii n 'aurait pas connaissance au moins trente (30) jours à l'avance, (c) dans les six (6) mois suivant la survenance de l'incapacité ou du décès du titulaire.

- *A concurrence de 176 BSA (ci-après désignés les « BSA 2 »)*

Les BSA2 pourront être exercés uniquement dans l'hypothèse suivante :

(i) leur exercice intervient dans les conditions de forme visées au 3 ci-dessous, et avant le 31 décembre 2020, et

(ii) si et seulement si des financeurs publics (par exemple Oseo ou le Conseil Régional d' Aquitaine, des organismes européens ou nord-américains (NIDA)) ont apporté à la Société des financements ou subventions complémentaires à ceux vises au 2.1 (ii) ci-dessus à hauteur d'un montant au minimum égal à un million trois cent mille euros (1.300.000 €), que ceux-ci soient apportés directement à la société, ou indirectement dans le cadre du contrat de co-développement en cours d'établissement avec l'Institut Magendie.

A défaut de remplir ces conditions, les BSA2 seront caducs. Il est précisé qu'en date du Document d'Enregistrement, ces conditions ont été remplies.

Il est également précisé que le terme des BSA2 a été prorogé au 31 décembre 2023 par une décision de l'Assemblée Générale des associés du 21 octobre 2020.

En outre, sauf décision contraire du Conseil d'Administration prise à l'occasion des évènements ci-dessous (qui constituent une liste limitative de cas d'exercice obligatoire), les BSA2 pouvant l'être devront être exercés par leurs titulaires ou leurs ayants droits, a peine de caducité :

(a) dans les trente (30) jours suivant, selon le cas, et pour autant que les évènements listes en (i), (ii), (iii), et (iv) ci-après surviennent avant le 19 novembre 2017 : (i) la date de démission du titulaire ou (ii) pour un salarie de la Société, la date à laquelle la décision de licenciement pour cause réelle et sérieuse, ou pour faute grave, ou pour faute lourde, a été notifiée ou la date à laquelle l'administration a homologue la rupture conventionnelle ou (iii) pour un mandataire social de la Société, la date de la révocation de celui-ci pour un motif assimilable à une faute grave ou lourde au sens du droit du travail, ou (iv) pour les personnes apportant leurs concours scientifique a la Société, la date de cessation de ce concours scientifique par le titulaire, si cette cessation intervient à l' initiative du titulaire et survient avant le terme initialement prévue de la convention conclue dans ce cadre (étant précisé ainsi pour éviter toute ambiguïté que si le concours scientifique est conclu pour une durée expirant avant le 19 novembre 2017, l'arrivée du terme de ce concours n'entrainera pas obligation pour son titulaire d'exercer ses BSA2).

Etant précisé :

(i) En cas d'exercice simultané par un même titulaire des fonctions de salarie et mandataire social au sein de la Société, l'exercice des BSA2 ne sera obligatoire que lorsque ledit titulaire aura cesse l'exercice de ses deux fonctions. Ainsi, par exemple, n'entrainera pas un exercice obligatoire des BSA2 la cessation de ses fonctions de mandataire social par un titulaire si ledit titulaire demeure salarie de la Société.

(ii) Si un titulaire de BSA2 exerçant un mandat social (y compris un mandat de membre du Conseil d'Administration) cesse ses fonctions car son mandat n'est pas renouvelé par l'organe compétent (Assemblée Générale, Conseil d'Administration) a l'arrivée du terme dudit mandat, la cessation de ce mandat pour cause de non-renouvellement n'entrainera pas l'exercice des BSA2.

(b) au plus tard immédiatement avant la réalisation d'une Opération, étant précisé que la Société aura l'obligation d'informer le titulaire de BSA2 de la réalisation de toute Opération dont ii n'aurait pas connaissance au moins trente (30) jours à l'avance,

(c) dans les six (6) mois suivant la survenance de l'incapacité ou du décès du titulaire.

- ***Conséquences de l'émission des BSA 2013***

(i) Par dérogation aux dispositions de l'article L 228-98 du Code de commerce, la Société pourra, tant qu'existeront des BSA :

- modifier sa forme ou son objet social,
- modifier les règles de répartition de ses bénéfices,
- amortir son capital,
- créer des actions de préférence entraînant une telle modification des règles de répartition des bénéfices ou un tel amortissement de son capital,

à la condition, toutefois, pour les trois dernières hypothèses d'y être autorisée dans les conditions prévues à l'article L. 228-103 du Code de commerce et sous réserve de prendre les dispositions nécessaires au maintien des droits des titulaires des BSA dans les conditions prévues aux articles L. 228-99 du Code de commerce ou par le contrat d'émission.

(ii) Au cas où, tant que les BSA n'auront pas été entièrement exercés, la Société procéderait à l'une des opérations mentionnées ci-après :

- Emission, sous quelque forme que ce soit, de nouveaux titres de capital ou de valeurs mobilières y donnant accès, avec maintien du droit préférentiel de souscription réservé à ses associés,
- distribution de réserves en espèces ou en nature,
- distribution des primes d'émission,
- modification de la répartition de ses bénéfices par la création d'actions de préférence,

les droits de chaque titulaire de BSA seraient réservés dans les conditions prévues aux articles L. 228-99, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce, étant précisé toutefois que cette réserve de droits sera effectuée sur la base du nombre d'actions auquel aurait eu droit ce titulaire s'il avait exercé ses BSA à la date de réalisation de l'opération concernée. Les nouveaux droits ainsi alloués à chaque titulaire de BSA par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des bons.

(iii) en cas de réduction de capital motivée par des pertes, les droits des titulaires des BSA, quant au nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons, seront réduits en conséquence, comme si les dits titulaires avaient exercé les bons en totalité à laquelle la réduction de capital est devenue définitive, que ladite réduction de capital soit effectuée par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci ;

(iv) en cas de réduction de capital non motivée par des pertes par diminution du montant nominal des actions, le prix de souscription des actions auxquelles les BSA donnent droit sera réduit à due concurrence ;

(v) en cas de réduction non motivée par des pertes par voie de diminution du nombre des actions, les titulaires des BSA, s'ils exercent leurs BSA, pourront demander le rachat de leurs actions dans les mêmes conditions que s'ils avaient été associés au moment de la réduction de capital ;

(vi) dans le cas où la Société serait absorbée par une autre société, ou fusionnerait avec une ou plusieurs autres sociétés pour former une société nouvelle, ou procéderait à une scission au sens de l'Article L 236-1 du Code de Commerce, par apport à des sociétés existantes ou nouvelles, les titulaires de BSA pourront souscrire à des actions de la société absorbante ou nouvelle. Le nombre d'actions de la société absorbante ou nouvelle qu'ils auront le droit de souscrire sera déterminé en corrigeant le nombre d'actions de la Société auquel ils avaient droit par le rapport d'échange de la société absorbante ou nouvelle. La société absorbante ou nouvelle ou bénéficiaire des apports assumera les obligations incombant à la Société en vertu de la présente émission de bons.

(vii) en cas de modification de la valeur nominale des actions de la Société par suite d'un regroupement ou d'une division, (i) le nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons sera ajusté en le multipliant par le rapport (le "**Rapport**") dont le numérateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement avant une telle modification et le dénominateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement après une telle modification, et (ii) le prix de souscription des actions au titre des bons sera ajusté en le divisant par le Rapport.

Il est précisé que les porteurs de BSA2013 ont été réunis en assemblée générale de masse des porteurs afin de modifier les termes et conditions et de prévoir ainsi que les BSA2013 ne deviendront pas caducs à la suite de l'admission des titres de la société à la négociation sur le marché réglementé Euronext à Paris.

(2) Termes et conditions des BSA 2017

- ***Conditions d'exercice et souscription des BSA 2017***

Les BSA 2017 seront exerçables jusqu'au 20 décembre 2027.

Les souscriptions aux actions résultant de l'exercice des BSA 2017 seront reçues au siège social, selon les modalités visées au 6 ci-dessous.

Les actions nouvelles émises en exercice des BSA 2017 devront être libérées en numéraire. Elles devront être libérées en intégralité lors de la souscription en espèces ou par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.

Les BSA 2017 seront exerçables selon les conditions et le calendrier suivant (les BSA 2017 étant réparties, ainsi qu'il est indiqué aux paragraphes (a), (b), et (c) ci-dessous, en 2.297 BSA 2017 « Tranche 1 », 1.909 BSA 2017 « Tranche 2 », et 594 BSA 2017 « Tranche 3 ») :

(a) BSA 2017 Tranche 1

Sur les quatre mille huit cent (4.800) BSA 2017 attribués, deux mille deux cent quatre-vingt-dix-sept (2.297) seront exerçables dans les conditions suivantes (ci-après les « **BSA 2017 Tranche 1** ») :

- Mille deux cents (1.200) BSA 2017 Tranche 1 attribués (soit 25 % des BSA 2017 attribués à l'Attributaire comme indiqué ci-dessous) seront exerçables à compter du 20 décembre 2017 et jusqu'au 20 décembre 2027, fin du délai d'exercice des BSA 2017, dans les proportions indiquées pour chaque attributaire sauf exercice anticipé (dans les conditions visées ci-dessous) à condition que l'attributaire, selon le cas, au 20 décembre 2018 (a) ait la qualité de membre du Conseil d'Administration de la Société ou de mandataire social d'une personne morale du Conseil d'Administration ou (b) apporte son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche.

Aux fins de clarté, il est précisé que si l'attributaire perd la qualité lui ayant permis d'être attributaire de BSA 2017 Tranche 1 (*c'est-à-dire, selon le cas, (a) s'il cesse d'être membre du Conseil d'Administration de la Société ou mandataire social d'une personne morale membre du Conseil d'Administration de la Société ou (b) s'il cesse d'apporter son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche*) postérieurement à la date du 20 décembre 2018, il ne perdra pas le bénéfice desdits BSA 2017 Tranche 1 qui demeureront exerçables.

- Mille quatre-vingt-dix-sept (1.097) BSA Tranche 1 attribués deviendront exerçables à compter du 1er janvier 2019 et jusqu'au 20 décembre 2027, fin du délai d'exercice des BSA 2017, dans les proportions et selon le calendrier indiqués pour chaque attributaire, sauf exercice anticipé, dans les conditions visées ci-dessous) ou exercice obligatoire (dans les conditions visées ci-dessous), à condition que l'attributaire, selon le cas, à la date à laquelle les BSA 2017 Tranche 1 deviennent exerçables (a) ait la qualité de membre du Conseil d'Administration de la Société ou de mandataire social d'une personne morale membre du Conseil d'Administration de la Société ou (b) apporte son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche.

Aux fins de clarté, il est précisé que si l'attributaire perd la qualité lui ayant permis d'être attributaire de BSA 2017 Tranche 1 (*c'est-à-dire, selon le cas, (a) s'il cesse d'être membre du Conseil d'Administration de la Société ou mandataire social d'une personne morale membre du Conseil d'Administration de la Société ou (b) s'il cesse d'apporter son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche*) postérieurement à la date à laquelle les BSA 2017 Tranche 1 deviennent exerçables, il ne perdra pas le bénéfice desdits BSA 2017 Tranche 1 qui demeureront exerçables.

(b) BSA 2017 Tranche 2

Sur les quatre mille huit cents (4.800) BSA 2017 attribués, mille neuf cent neuf (1.909) seront exerçables dans les conditions suivantes (ci-après les « **BSA 2017 Tranche 2** ») :

- Les BSA 2017 Tranche 2 deviendront exerçables à compter du 1er novembre 2018 et jusqu'au 20 décembre 2027, fin de délai d'exercice des BSA 2017, dans les proportions et selon le calendrier indiqué pour chaque attributaire, sauf exercice anticipé (dans les conditions visées ci-dessous) ou exercice obligatoire (dans les conditions visées ci-dessous), et à condition que :

(i) l'attributaire, selon le cas, (a) ait la qualité de membre du Conseil d'Administration de la Société ou de mandataire social d'une personne morale membre du Conseil d'Administration de la Société ou (b) apporte son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche, à la date à laquelle les BSA 2017 Tranche 2 deviennent exerçables, et

(ii) tout ou partie des $BSA_{Tranche\ 2}$ attachés aux ABSA $B_{Tranche\ 1}$ émises suivant décision de l'Assemblée Générale Mixte du 20 décembre 2017 aient été exercé par leur(s) titulaire(s).

Aux fins de clarté, il est précisé que si l'attributaire perd la qualité lui ayant permis d'être attributaire de BSA 2017 Tranche 2 (*c'est-à-dire, selon le cas, (a) s'il cesse d'être membre du Conseil d'Administration de la Société ou mandataire social d'une personne morale membre du Conseil d'Administration de la Société ou (b) s'il cesse d'apporter son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche*) postérieurement à la date à laquelle les BSA 2017 Tranche 2 deviennent exerçables, il ne perdra pas le bénéfice desdits BSA 2017 Tranche 2 qui demeureront exerçables.

(c) BSA 2017 Tranche 3

Sur les quatre mille huit cents (4.800) BSA 2017 attribués, cinq cent quatre-vingt-quatorze (594) seront exerçables dans les conditions suivantes (ci-après les « **BSA 2017 Tranche 3** ») :

- Les BSA 2017 Tranche 3 deviendront exerçables à compter du 1er juillet 2021 et jusqu'au 20 décembre 2027, fin de délai d'exercice des BSA 2017, dans les proportions et selon le calendrier indiqué pour chaque

attributaire, sauf exercice anticipé (dans les conditions visées ci-dessous) ou exercice obligatoire (dans les conditions visées ci-dessous), et à condition que :

(i) l'attributaire, selon le cas, (a) ait la qualité de membre du Conseil d'Administration de la Société ou de mandataire social d'une personne morale membre du Conseil d'Administration de la Société ou (b) apporte son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche, à la date à laquelle les BSA 2017 Tranche 3 deviennent exerçables, et

(ii) tout ou partie des $BSA_{Tranche\ 3}$ attachés aux ABSA $B_{Tranche\ 1}$ émises suivant décision de l'Assemblée Générale Mixte du 20 décembre 2017 aient été exercé par leur(s) titulaire(s).

Aux fins de clarté, il est précisé que si l'attributaire perd la qualité lui ayant permis d'être attributaire de BSA 2017 Tranche 3 (*c'est-à-dire, selon le cas, (a) s'il cesse d'être membre du Conseil d'Administration de la Société ou mandataire social d'une personne morale membre du Conseil d'Administration de la Société ou (b) s'il cesse d'apporter son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche*) postérieurement à la date à laquelle les BSA 2017 Tranche 3 deviennent exerçables, il ne perdra pas le bénéfice desdits BSA 2017 Tranche 3 qui demeureront exerçables.

- ***Exercice anticipé des BSA 2017***

Les BSA 2017 seront en tout état de cause exerçables par anticipation par leurs titulaires à tout moment (sur décision de chacun de leurs titulaires), en ce y compris s'agissant des BSA 2017 Tranche 2 et des BSA 2017 Tranche 3 si les $BSA_{Tranche\ 2}$ et les $BSA_{Tranche\ 3}$ n'ont pas été respectivement exercés en tout ou partie de leurs titulaires, si leur période d'exercice n'est pas ouverte dans le cadre du calendrier, dans les hypothèses suivantes :

- en cas de vente de titres de la Société portant sur au moins cinquante pour cent (50 %) du capital de la Société ;
- en cas **(i)** d'apport de cinquante pour cent (50 %) ou plus du capital de la Société ou **(ii)** d'absorption de la Société par voie de fusion (y compris par voie d'échange de titres) (l'une et l'autre opération étant ci-après désignées « **Fusion** ») a l'issue duquel ou de laquelle les associés qui détenaient la majorité du capital de la Société immédiatement avant la Fusion ne détiendraient plus la majorité du capital de la société bénéficiaire de l'apport ou absorbante ;
- en cas de vente de la totalité ou de la quasi-totalité des actifs de la Société ;
- **en cas de lancement d'un projet d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non, régulé ou non (de type Alternext*)* en France ou à l'étranger** (l' « **Introduction en Bourse** »), immédiatement avant l'Introduction en Bourse ;

(individuellement un « **Evènement de Liquidité** »).

Afin de mettre le Titulaire de BSA 2017 en mesure de les exercer, la Société devra informer les titulaires de BSA 2017 de la survenance d'un Evènement de Liquidité au moins trente (30) jours avant la réalisation de celui-ci.

Chaque titulaire de BSA 2017 aura la possibilité d'exercer ses BSA 2017 à compter de la date de l'information faite par la Société de l'Evènement de Liquidité concerne et, en tout état de cause, au plus tard, jusqu'à la date de réalisation de l'Evènement de Liquidité concerné. A défaut d'exercice des BSA 2017 a cette date, les BSA 2017 seront de nouveau soumis à leurs conditions d'exercice antérieures, sans préjudice du droit pour le Titulaire de les exercer le cas échéant de nouveau par anticipation dans le cadre d'un nouvel Evènement de Liquidité.

Dans les hypothèses visées ci-dessus, le Titulaire pourra exercer en totalité les BSA qu'il détient de manière anticipée.

- ***Exercice obligatoire des BSA 2017***

Dès lors que :

(i) une Partie ou un Tiers, agissant seul ou de concert au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce (l'« **Acquéreur** ») viendrait à faire une offre d'achat portant sur au moins quatre-vingt-dix pour cent (90 %) du capital social (sur une base non diluée) de la Société (l'« **Offre** »), et que

(ii) l'Offre serait acceptée à la Majorité des Investisseurs (tel que ce terme est défini dans le Pacte d'Associés en date du 22 décembre 2017), et que

(iii) l'une des conditions de l'Offre serait un exercice obligatoire des BSA 2017,

Chaque titulaire de BSA 2017 devra exercer ses BSA 2017 au plus tard le jour de la réalisation du Transfert des titres de la Société a l'Acquéreur dans le cadre de son Offre.

A cet effet, la Société devra, trente (30) jours avant la réalisation du Transfert des titres au bénéfice de l'Acquéreur, notifier la survenance de cet évènement au titulaire de BSA 2017.

Aux fins de clarté, il est précisé que tous les BSA 2017 seront considérés comme exerçables, et ce y compris s'agissant des BSA 2017 Tranche 2 et des BSA 2017 Tranche 3 si les $BSA_{Tranche\ 2}$ et les $BSA_{Tranche\ 3}$ n'ont pas été respectivement exercés en tout ou partie par leurs titulaires.

A défaut de procéder à cet exercice obligatoire, les BSA 2017 seront caducs de plein droit le jour suivant la réalisation de la cession des titres au bénéfice de l'Acquéreur.

- ***Conséquences de l'émission des BSA 2017***

(i) Par dérogation aux dispositions de l'article L 228-98 du code de commerce, la Société pourra, tant qu'existeront des BSA 2017 :

  - modifier sa forme ou son objet,
  - modifier les règles de répartition de ses bénéfices,
  - amortir son capital,
  - créer des actions de préférence,

à la condition, toutefois, pour les trois dernières hypothèses d'y être autorisée dans les conditions prévues à l'article L. 228-103 du Code de commerce et sous réserve de prendre les dispositions nécessaires au

maintien des droits des titulaires des BSA 2017 dans les conditions prévues aux articles L. 228-98, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce.

(ii) Au cas où, tant que les BSA 2017 n'auront pas été entièrement exercés, la Société procéderait à l'une des opérations mentionnées ci-après :
- émission sous quelque forme que ce soit, de nouveaux titres de capital ou de valeurs mobilières y donnant accès, avec maintien du droit préférentiel de souscription réservé à ses associés,
- augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission,
- distribution de réserves en espèces ou en nature,
- distribution des primes d'émission,

les droits de chaque titulaire de BSA 2017 seraient réservés dans les conditions prévues aux articles L. 228-99, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce, au choix du Président de la Société, étant précisé :

(a) que s'agissant de la mesure prévue au 1° de l'article L. 228-99, si la Société opte pour celle-ci, la Société demandera aux titulaires des BSA 2017 de les exercer ;

(b) qu'en cas d'option par la Société de recourir aux mesures visées au 2° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, la réserve de droits de chaque titulaire sera effectuée sur la base du nombre d'actions auquel aurait eu droit ce titulaire s'il avait exercé ses BSA 2017 à la date de réalisation de l'opération concernée. Les nouveaux droits ainsi alloués à chaque titulaire de BSA 2017 par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des BSA 2017 et uniquement si lesdits titulaires venaient ultérieurement à exercer leurs droits.

(c) que si la Société décide de procéder à l'ajustement des bases d'attribution des BSA 2017 en application du 3° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, cet ajustement sera réalisé conformément aux modalités et pour les opérations indiquées en Annexe au procès-verbal de l'Assemblée Générale Mixte du 20 décembre 2017. En cas d'ajustements réalisés conformément aux mentions visées en Annexe audit procès-verbal, le nouveau ratio d'attribution d'actions sera déterminé avec trois décimales et arrondi au millième le plus proche (0,0005 étant arrondi au millième supérieur). Les éventuels ajustements ultérieurs seront effectués à partir du ratio d'attribution d'actions précèdent ainsi arrondi. Toutefois il est rappelé que BSA 2017 ne pourront donner lieu qu'à livraison d'un nombre entier d'actions ; celui-ci sera en conséquence arrondi au nombre entier immédiatement inférieur à charge pour la Société de verser au titulaire de BSA 2017 concerné une soulte en numéraire égale au prix d'exercice formant rompu.

Les nouveaux droits ainsi alloués à chaque titulaire de BSA 2017 par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des bons.

(iii) en cas de réduction de capital motivée par des pertes, les droits des titulaires des BSA 2017, quant au nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons, seront réduits en conséquence, comme si les dits titulaires avaient exercé les bons en totalité à la date de réduction de capital, que la réduction de capital soit effectuée par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci ;

(iv) en cas de réduction de capital non motivée par des pertes, par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci, les droits des titulaires de BSA 2017 seront réservés de manière analogue aux conditions prévues à l'article R.228-89 du Code de commerce, de sorte que lesdits titulaires se trouvent dans la même situation que s'ils avaient été associés au moment de la réduction de capital.

(v) dans le cas où la Société serait absorbée par une autre société, ou fusionnerait avec une ou plusieurs autres sociétés pour former une société nouvelle ou procéderait à une scission au sens de l'Article L 236-1 du Code de Commerce, par apport à des sociétés existantes ou nouvelles, les titulaires de BSA 2017 pourront souscrire à des actions de la société absorbante ou nouvelle. Le nombre d'actions de la société absorbante ou nouvelle qu'ils auront le droit de souscrire sera déterminé en corrigeant le nombre d'actions de la Société auquel ils avaient droit par le rapport d'échange de la société absorbante ou nouvelle. La société absorbante ou nouvelle assumera les obligations incombant à la Société en vertu de la présente émission de BSA 2017.

(vi) en cas de modification de la valeur nominale des actions de la Société par suite d'un regroupement ou d'une division, (i) le nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons sera ajusté en le multipliant par le rapport (le "**Rapport**") dont le numérateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement avant une telle modification et le dénominateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement après une telle modification, et (ii) le prix de souscription des actions au titre des bons sera ajusté en le divisant par le Rapport.

Les conditions de souscription des BSA 2017 pourront être modifiées après autorisation de l'Assemblée Générale des titulaires de BSA 2017, conformément à l'article L. 228-103 du Code de commerce, ainsi que du Conseil d'Administration de la Société.

(3) Termes et conditions des BSA 2018

- ***Conditions d'exercice et souscription des BSA 2018***

Les BSA 2018 seront exerçables selon les conditions et le calendrier suivant :

- Les BSA 2018 seront exerçables à compter du jour de leur souscription et jusqu'au 20 décembre 2027, fin du délai d'exercice des BSA 2018, sauf exercice anticipé ou obligatoire (dans les conditions visées ci-dessous).

Aux fins de clarté, il est précisé que si l'Attributaire perd la qualité lui ayant permis d'être Attributaire des BSA 2018 (c'est-à-dire s'il cesse d'être membre du Conseil d'Administration de la Société) postérieurement à la date de la souscription des BSA2018, il ne perdra pas le bénéfice des BSA2018 qui demeureront exerçables.

- Les souscriptions aux actions résultant de l'exercice des BSA 2018 seront reçues au siège social.
- Les actions nouvelles émises en exercice des BSA 2018 devront être libérées en numéraire. Elles devront être libérées en intégralité lors de la souscription en numéraire ou par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la société.

- ***Exercice anticipé des BSA 2018***

Afin de mettre l'Attributaire de BSA 2018 en mesure d'exercer les BSA 2018, la Société devra l'informer de la survenance d'un Evènement de Liquidité (tel que ces termes sont définis ci-dessous) au moins trente (30) jours avant la réalisation de celui-ci, à savoir :

- en cas de vente de titres de la Société portant sur au moins cinquante pour cent (50 %) du capital de la Société ;
- en cas **(i)** d'apport de cinquante pour cent (50 %) ou plus du capital de la Société ou **(ii)** d'absorption de la Société par voie de fusion (y compris par voie d'échange de titres) (l'une et l'autre opération étant ci-après désignées « **Fusion** ») a l'issue duquel ou de laquelle les associés qui détenaient la majorité du capital de la Société immédiatement avant la Fusion ne détiendraient plus la majorité du capital de la société bénéficiaire de l'apport ou absorbante ;
- en cas de vente de la totalité ou de la quasi-totalité des actifs de la Société ; et

- en cas de lancement d'un projet d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non, régulé ou non (de type Alternext*)* en France ou à l'étranger (l' « **Introduction en Bourse** »), immédiatement avant l'introduction en Bourse ;

(individuellement un « **Evènement de Liquidité** »).

L'Attributaire aura la possibilité d'exercer ses BSA 2018 à compter de la date de l'information faite par la Société de l'Evènement de Liquidité concerné, et, en tout état de cause, au plus tard, jusqu'à la date de réalisation de l'Evènement de Liquidité concerné. A défaut d'exercice des BSA 2018 à cette date, les BSA 2018 seront de nouveau soumis à leurs conditions d'exercice antérieures, sans préjudice du droit pour l'Attributaire de les exercer le cas échéant de nouveau par anticipation dans le cadre d'un nouvel Evènement de Liquidité.

Dans les hypothèses visées ci-dessus, le Titulaire pourra exercer en totalité les BSA 2018 qu'il détient de manière anticipée.

- ***Exercice obligatoire des BSA 2018***

Dès lors que :

(i) une Partie ou un Tiers, agissant seul ou de concert au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce (l'« **Acquéreur** ») viendrait à faire une offre d'achat portant sur au moins quatre-vingt-dix pour cent (90 %) du capital social (sur une base non diluée) de la Société (l'« **Offre** »), et que

(ii) l'Offre serait acceptée à la Majorité des Investisseurs (tel que ce terme est défini dans le Pacte d'Associés en date du 22 décembre 2017), et que

(iii) l'une des conditions de l'Offre serait un exercice obligatoire des BSA 2017,

l'Attributaire devra exercer ses BSA 2018 au plus tard le jour de la réalisation du Transfert des titres de la Société à l'Acquéreur dans le cadre de son Offre.

A cet effet, la Société devra, trente (30) jours avant la réalisation du Transfert des titres au bénéfice de l'Acquéreur, notifier la survenance de cet évènement à l'Attributaire.

A défaut de procéder à cet exercice obligatoire, les BSA 22018017 seront caducs de plein droit le jour suivant la réalisation de la cession des titres au bénéfice de l'Acquéreur.

- ***Conséquences de l'émission des BSA 2018***

(i) Par dérogation aux dispositions de l'article L 228-98 du code de commerce, la Société pourra, tant qu'existeront des BSA 2018 :

- modifier sa forme ou son objet,
- modifier les règles de répartition de ses bénéfices,
- amortir son capital,
- créer des actions de préférence,

à la condition, toutefois, pour les trois dernières hypothèses d'y être autorisée dans les conditions prévues à l'article L. 228-103 du Code de commerce et sous réserve de prendre les dispositions nécessaires au maintien des droits des titulaires des BSA 2017 dans les conditions prévues aux articles L. 228-98, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce.

(ii) Au cas où, tant que les BSA 2018 n'auront pas été entièrement exercés, la Société procéderait à l'une des opérations mentionnées ci-après :

- émission sous quelque forme que ce soit, de nouveaux titres de capital ou de valeurs mobilières y donnant accès, avec maintien du droit préférentiel de souscription réservé à ses associés,
- augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission,
- distribution de réserves en espèces ou en nature,
- distribution des primes d'émission,

les droits de chaque titulaire de BSA 2018 seraient réservés dans les conditions prévues aux articles L. 228-99, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce, au choix du Président de la Société, étant précisé :

(a) que s'agissant de la mesure prévue au 1° de l'article L. 228-99, si la Société opte pour celle-ci, la Société demandera aux titulaires des BSA 2018 de les exercer ;

(b) qu'en cas d'option par la Société de recourir aux mesures visées au 2° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, la réserve de droits de chaque titulaire sera effectuée sur la base du nombre d'actions auquel aurait eu droit ce titulaire s'il avait exercé ses BSA 2018 à la date de réalisation de l'opération concernée. Les nouveaux droits ainsi alloués à chaque titulaire de BSA 2018 par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des BSA 2018 et uniquement si lesdits titulaires venaient ultérieurement à exercer leurs droits.

(c) que si la Société décide de procéder à l'ajustement des bases d'attribution des BSA 2018 en application du 3° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, cet ajustement sera réalisé conformément aux modalités et pour les opérations indiquées en Annexe des termes et conditions. En cas d'ajustements réalisés conformément aux mentions visées en Annexe des termes et conditions, le nouveau ratio d'attribution d'actions sera déterminé avec trois décimales et arrondi au millième le plus proche (0,0005 étant arrondi au millième supérieur). Les éventuels ajustements ultérieurs seront effectués à partir du ratio d'attribution d'actions précèdent ainsi arrondi. Toutefois il est rappelé que BSA 2018 ne pourront donner lieu qu'à livraison d'un nombre entier d'actions ; celui-ci sera en conséquence arrondi au nombre entier immédiatement inférieur à charge pour la Société de verser au titulaire de BSA 2018 concerné une soulte en numéraire égale au prix d'exercice formant rompu.
Les nouveaux droits ainsi alloués à chaque titulaire de BSA 2018 par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des BSA 2018.

(iii) en cas de réduction de capital motivée par des pertes, les droits du titulaire des BSA 2018, quant au nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons, seront réduits en conséquence, comme si ledit titulaire avait exercé les bons en totalité à la date de réduction de capital, que la réduction de capital soit effectuée par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci ;

(iv) en cas de réduction de capital non motivée par des pertes, par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci, les droits des titulaires de BSA 2018 seront réservés de manière analogue aux conditions prévues à l'article R.228-89 du Code de commerce, de sorte que ledit titulaire se trouve dans la même situation que s'il avait été associé au moment de la réduction de capital.

(v) dans le cas où la Société serait absorbée par une autre société, ou fusionnerait avec une ou plusieurs autres sociétés pour former une société nouvelle ou procéderait à une scission au sens de l'Article L 236-1 du Code de Commerce, par apport à des sociétés existantes ou nouvelles, le titulaire de BSA 2018 pourront souscrire à des actions de la société absorbante ou nouvelle. Le nombre d'actions de la société absorbante ou nouvelle qu'ils auront le droit de souscrire sera déterminé en corrigeant le nombre d'actions de la Société auquel ils avaient droit par le rapport d'échange de la société absorbante ou nouvelle. La société absorbante ou nouvelle assumera les obligations incombant à la Société en vertu de la présente émission de BSA 2018.

(vi) en cas de modification de la valeur nominale des actions de la Société par suite d'un regroupement ou d'une division, (i) le nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons sera ajusté en le multipliant par le rapport (le "**Rapport**") dont le numérateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement avant une telle modification et le dénominateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement après une telle modification, et (ii) le prix de souscription des actions au titre des bons sera ajusté en le divisant par le Rapport.

Les conditions de souscription des BSA 2018 pourront être modifiées après autorisation de l'Assemblée Générale des titulaires de BSA 2018, conformément à l'article L. 228-103 du Code de commerce, ainsi que du Conseil d'Administration de la Société.

(4) Termes et conditions des BSA 2019

- ***Conditions d'exercice et souscription des BSA 2019***

Les BSA 2019 seront exerçables jusqu'au 20 décembre 2027.
Les souscriptions aux actions résultant de l'exercice des BSA 2019 seront reçues au siège social.
Les actions nouvelles émises en exercice des BSA 2019 devront être libérées en numéraire. Elles devront être libérées en intégralité lors de la souscription en espèces ou par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société.
Les BSA 2019 seront exerçables selon les conditions et le calendrier suivant (les BSA 2019 étant réparties, ainsi qu'il est indiqué aux paragraphes (a), (b), et (c) ci-dessous, en 287 BSA 2019 « Tranche 1 », 239 BSA 2019 « Tranche 2 », et 74 BSA 20197 « Tranche 3 ») :

(d) BSA 2019 Tranche 1

Sur les six cents (600) BSA 2019 attribués, 287 (deux cent quatre-vingt-sept) seront exerçables dans les conditions suivantes (ci-après les « **BSA 2019 Tranche 1** ») :

- 150 (cent cinquante) BSA 2019 Tranche 1 attribués (soit 25 % des BSA 2019 attribués à l'Attributaire) seront exerçables à compter du 27 février 2020 et jusqu'au 20 décembre 2027, fin du délai d'exercice des BSA 2019 sauf exercice anticipé (dans les conditions visées ci-dessous) ou exercice obligatoire (dans les conditions visées ci-dessous), à condition que l'Attributaire, selon le cas, au 27 février 2020 (a) ait la qualité de membre du Conseil d'Administration de la Société ou de mandataire social d'une personne morale du

Conseil d'Administration ou (b) apporte son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche.

Aux fins de clarté, il est précisé que si l'Attributaire perd la qualité lui ayant permis d'être attributaire de BSA 2019 Tranche 1 (*c'est-à-dire, selon le cas, (a) s'il cesse d'être membre du Conseil d'Administration de la Société ou mandataire social d'une personne morale membre du Conseil d'Administration de la Société ou (b) s'il cesse d'apporter son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche*) postérieurement à la date du 27 février 2020, il ne perdra pas le bénéfice desdits BSA 2019 Tranche 1 qui demeureront exerçables.

- 137 (cent trente-sept) BSA 2019 Tranche 1 attribués deviendront exerçables à compter du 27 mars 2020 et jusqu'au 20 décembre 2027, fin du délai d'exercice des BSA 2019, selon le calendrier, sauf exercice anticipé, dans les conditions visées ci-dessous) ou exercice obligatoire (dans les conditions visées ci-dessous), à condition que l'Attributaire, selon le cas, à la date à laquelle les BSA 2019 Tranche 1 deviennent exerçables (a) ait la qualité de membre du Conseil d'Administration de la Société ou de mandataire social d'une personne morale membre du Conseil d'Administration de la Société ou (b) apporte son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche.

Aux fins de clarté, il est précisé que si l'attributaire perd la qualité lui ayant permis d'être attributaire de BSA 2019 Tranche 1 (*c'est-à-dire, selon le cas, (a) s'il cesse d'être membre du Conseil d'Administration de la Société ou mandataire social d'une personne morale membre du Conseil d'Administration de la Société ou (b) s'il cesse d'apporter son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche*) postérieurement à la date à laquelle les BSA 2019 Tranche 1 deviennent exerçables, il ne perdra pas le bénéfice desdits BSA 2019 Tranche 1 qui demeureront exerçables.

(e) BSA 2019 Tranche 2

Sur les six cents (600) BSA 2019 attribués, 239 (deux cent trente-neuf) seront exerçables dans les conditions suivantes (ci-après les « **BSA 2019 Tranche 2** ») :

- Les BSA 2019 Tranche 2 deviendront exerçables à compter du 27 janvier 2021 et jusqu'au 20 décembre 2027, fin de délai d'exercice des BSA 2019, selon le calendrier, sauf exercice anticipé (dans les conditions visées ci-dessous) ou exercice obligatoire (dans les conditions visées ci-dessous), et à condition que l'Attributaire, selon le cas, (a) ait la qualité de membre du Conseil d'Administration de la Société ou de mandataire social d'une personne morale membre du Conseil d'Administration de la Société ou (b) apporte son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche, à la date à laquelle les BSA 2019 Tranche 2 deviennent exerçables.

Aux fins de clarté, il est précisé que si l'attributaire perd la qualité lui ayant permis d'être attributaire de BSA 2019 Tranche 2 (*c'est-à-dire, selon le cas, (a) s'il cesse d'être membre du Conseil d'Administration de la Société ou mandataire social d'une personne morale membre du Conseil d'Administration de la Société ou (b) s'il cesse d'apporter son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche*) postérieurement à la date à laquelle les BSA 2019 Tranche 2 deviennent exerçables, il ne perdra pas le bénéfice desdits BSA 2019 Tranche 2 qui demeureront exerçables.

(f) BSA 2019 Tranche 3

Sur les six cents (600) BSA 2019 attribués, 74 (soixante-quatorze) seront exerçables dans les conditions suivantes (ci-après les « **BSA 2019 Tranche 3** ») :

- Les BSA 2019 Tranche 3 deviendront exerçables à compter du 27 septembre 2022 et jusqu'au 20 décembre 2027, fin de délai d'exercice des BSA 2019, selon le calendrier, sauf exercice anticipé (dans les conditions visées ci-dessous) ou exercice obligatoire (dans les conditions visées ci-dessous), et à condition que :

(i) l'Attributaire, selon le cas, (a) ait la qualité de membre du Conseil d'Administration de la Société ou de mandataire social d'une personne morale membre du Conseil d'Administration de la Société ou (b) apporte son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche, à la date à laquelle les BSA 2019 Tranche 3 deviennent exerçables, et

(ii) tout ou partie des $BSA_{Tranche\ 3}$ attachés aux ABSA $B_{Tranche\ 1}$ émises suivant décision de l'Assemblée Générale Mixte du 20 décembre 2017 aient été exercé par leur(s) titulaire(s).

Aux fins de clarté, il est précisé que si l'Attributaire perd la qualité lui ayant permis d'être attributaire de BSA 2019 Tranche 3 (*c'est-à-dire, selon le cas, (a) s'il cesse d'être membre du Conseil d'Administration de la Société ou mandataire social d'une personne morale membre du Conseil d'Administration de la Société ou (b) s'il cesse d'apporter son concours scientifique à la Société au sens de l'article L. 413-8 du Code de la recherche*) postérieurement à la date à laquelle les BSA 2019 Tranche 3 deviennent exerçables, il ne perdra pas le bénéfice desdits BSA 2019 Tranche 3 qui demeureront exerçables.

- ***Exercice anticipé des BSA 2019***

Les BSA 2019 seront en tout état de cause exerçables par anticipation par leurs titulaires à tout moment (sur décision du Titulaire), en ce y compris s'agissant des BSA 2019 Tranche 3 si les $BSA_{Tranche\ 3}$ n'ont pas été exercés en tout ou partie de leur titulaire, si leur période d'exercice n'est pas ouverte dans le cadre du calendrier, dans les hypothèses suivantes :

- en cas de vente de titres de la Société portant sur au moins cinquante pour cent (50 %) du capital de la Société ;
- en cas **(i)** d'apport de cinquante pour cent (50 %) ou plus du capital de la Société ou **(ii)** d'absorption de la Société par voie de fusion (y compris par voie d'échange de titres) (l'une et l'autre opération étant ci-après

désignées « **Fusion** ») a l'issue duquel ou de laquelle les associés qui détenaient la majorité du capital de la Société immédiatement avant la Fusion ne détiendraient plus la majorité du capital de la société bénéficiaire de l'apport ou absorbante ;

- en cas de vente de la totalité ou de la quasi-totalité des actifs de la Société ;
- en cas de lancement d'un projet d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non, régulé ou non (de type Alternext) en France ou à l'étranger (l' « **Introduction en Bourse** »), immédiatement avant l'introduction en Bourse ;

(individuellement un « **Evènement de Liquidité** »).

Afin de mettre le Titulaire de BSA 2019 en mesure de les exercer, la Société devra informer le Titulaire de BSA 2019 de la survenance d'un Evènement de Liquidité au moins trente (30) jours avant la réalisation de celui-ci.

Le Titulaire de BSA 2019 aura la possibilité d'exercer ses BSA 2019 à compter de la date de l'information faite par la Société de l'Evènement de Liquidité concerne et, en tout état de cause, au plus tard, jusqu'à la date de réalisation de l'Evènement de Liquidité concerné. A défaut d'exercice des BSA 2019 a cette date, les BSA 2019 seront de nouveau soumis à leurs conditions d'exercice antérieures, sans préjudice du droit pour le Titulaire de les exercer le cas échéant de nouveau par anticipation dans le cadre d'un nouvel Evènement de Liquidité.

Dans les hypothèses visées ci-dessus, le Titulaire pourra exercer en totalité les BSA 2019 qu'il détient de manière anticipée.

- ***Exercice obligatoire des BSA 2019***

Dès lors que :

(i) une Partie ou un Tiers, agissant seul ou de concert au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce (l'« **Acquéreur** ») viendrait à faire une offre d'achat portant sur au moins quatre-vingt-dix pour cent (90 %) du capital social (sur une base non diluée) de la Société (l'« **Offre** »), et que

(ii) l'Offre serait acceptée à la Majorité des Investisseurs (tel que ce terme est défini dans le Pacte d'Associés en date du 22 décembre 2017), et que

(iii) l'une des conditions de l'Offre serait un exercice obligatoire des BSA 2019,

Chaque titulaire de BSA 2019 devra exercer ses BSA 2019 au plus tard le jour de la réalisation du Transfert des titres de la Société a l'Acquéreur dans le cadre de son Offre.

A cet effet, la Société devra, trente (30) jours avant la réalisation du Transfert des titres au bénéfice de l'Acquéreur, notifier la survenance de cet évènement au titulaire de BSA 2019.

Aux fins de clarté, il est précisé que tous les BSA 2019 seront considérés comme exerçables, et ce y compris s'agissant des BSA 2019 Tranche 2 et des BSA 2019 Tranche 3 si les $BSA_{Tranche\ 3}$ n'ont pas été respectivement exercés en tout ou partie par leur titulaire.

A défaut de procéder à cet exercice obligatoire, les BSA 2019 seront caducs de plein droit le jour suivant la réalisation de la cession des titres au bénéfice de l'Acquéreur.

- ***Conséquences de l'émission des BSA 2019***

(i) Par dérogation aux dispositions de l'article L 228-98 du code de commerce, la Société pourra, tant qu'existeront des BSA 2019 :
   - modifier sa forme ou son objet,
   - modifier les règles de répartition de ses bénéfices,
   - amortir son capital,
   - créer des actions de préférence,

   à la condition, toutefois, pour les trois dernières hypothèses d'y être autorisée dans les conditions prévues à l'article L. 228-103 du Code de commerce et sous réserve de prendre les dispositions nécessaires au maintien des droits du Titulaire de BSA 2019 dans les conditions prévues aux articles L. 228-98, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce.

(ii) Au cas où, tant que les BSA 2019 n'auront pas été entièrement exercés, la Société procéderait à l'une des opérations mentionnées ci-après :
   - émission sous quelque forme que ce soit, de nouveaux titres de capital ou de valeurs mobilières y donnant accès, avec maintien du droit préférentiel de souscription réservé à ses associés,
   - augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission,
   - distribution de réserves en espèces ou en nature,
   - distribution des primes d'émission,

   les droits de chaque titulaire de BSA 2019 seraient réservés dans les conditions prévues aux articles L. 228-99, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce, au choix du Président de la Société, étant précisé :

(d) que s'agissant de la mesure prévue au 1° de l'article L. 228-99, si la Société opte pour celle-ci, la Société demandera au Titulaire des BSA 2019 de les exercer ;

(e) qu'en cas d'option par la Société de recourir aux mesures visées au 2° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, la réserve de droits de chaque titulaire sera effectuée sur la base du nombre d'actions auquel aurait eu droit ce titulaire s'il avait exercé ses BSA 2019 à la date de réalisation de l'opération concernée. Les nouveaux droits ainsi alloués au titulaire de BSA 2019 par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des BSA 2019 et uniquement si ledit Titulaire venait ultérieurement à exercer ses droits.

(f) que si la Société décide de procéder à l'ajustement des bases d'attribution des BSA 2019 en application du 3° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, cet ajustement sera réalisé conformément aux modalités et

pour les opérations indiquées en Annexe au procès-verbal de l'Assemblée Générale Mixte du 20 décembre 2017. En cas d'ajustements réalisés conformément aux mentions visées en Annexe des termes et conditions, le nouveau ratio d'attribution d'actions sera déterminé avec trois décimales et arrondi au millième le plus proche (0,0005 étant arrondi au millième supérieur). Les éventuels ajustements ultérieurs seront effectués à partir du ratio d'attribution d'actions précèdent ainsi arrondi. Toutefois il est rappelé que les BSA 2019 ne pourront donner lieu qu'à livraison d'un nombre entier d'actions ; celui-ci sera en conséquence arrondi au nombre entier immédiatement inférieur à charge pour la Société de verser au titulaire de BSA 2019 concerné une soulte en numéraire égale au prix d'exercice formant rompu.
Les nouveaux droits ainsi alloués au titulaire de BSA 2019 par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des bons.

(iii) en cas de réduction de capital motivée par des pertes, les droits des titulaires des BSA 2019, quant au nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons, seront réduits en conséquence, comme si les dits titulaires avaient exercé les bons en totalité à la date de réduction de capital, que la réduction de capital soit effectuée par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci ;

(iv) en cas de réduction de capital non motivée par des pertes, par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci, les droits du Titulaire de BSA 2019 seront réservés de manière analogue aux conditions prévues à l'article R.228-89 du Code de commerce, de sorte que ledit Titulaire se trouvent dans la même situation que s'ils avaient été associés au moment de la réduction de capital.

(v) dans le cas où la Société serait absorbée par une autre société, ou fusionnerait avec une ou plusieurs autres sociétés pour former une société nouvelle ou procéderait à une scission au sens de l'Article L 236-1 du Code de Commerce, par apport à des sociétés existantes ou nouvelles, le titulaire de BSA 2019 pourra souscrire des actions de la société absorbante ou nouvelle. Le nombre d'actions de la société absorbante ou nouvelle qu'ils auront le droit de souscrire sera déterminé en corrigeant le nombre d'actions de la Société auquel ils avaient droit par le rapport d'échange de la société absorbante ou nouvelle. La société absorbante ou nouvelle assumera les obligations incombant à la Société en vertu de la présente émission de BSA 2019.

(vi) en cas de modification de la valeur nominale des actions de la Société par suite d'un regroupement ou d'une division, (i) le nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons sera ajusté en le multipliant par le rapport (le "**Rapport**") dont le numérateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement avant une telle modification et le dénominateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement après une telle modification, et (ii) le prix de souscription des actions au titre des bons sera ajusté en le divisant par le Rapport.

Les conditions de souscription des BSA 2019 pourront être modifiées après autorisation de l'Assemblée Générale des titulaires de BSA 2019, conformément à l'article L. 228-103 du Code de commerce, ainsi que du Conseil d'Administration de la Société.

(5) Termes et conditions des $BSA_{oct-2020}$

Chaque $BSA_{oct-2020}$ donnera droit, dans les conditions ci-après définies, a la souscription d'une (1) action ordinaire de la Société au prix de cinquante-huit euros et soixante-treize centimes (58,73 €) par action, correspondant au total de la valeur nominale d'un centime d'euro (0,01 €) et d'une prime d'émission de cinquante-huit euros et soixante-douze centimes (58,72 €) par action.
Les BSAoct-2020 seront exerçables jusqu'au 21 octobre 2030.
Les actions nouvelles émises en exercice des BSAoct-2020 devront être libérées en numéraire. Elles devront être libérées en intégralité lors de la souscription en espèces ou par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la société.
Les BSAoct-2020 deviendront exerçables à compter du 23 novembre 2020 et jusqu'au 23 octobre 2030, fin du délai d'exercice des BSAoct-2020, dans les proportions et selon le calendrier indiques dans le tableau figurant en Annexe des termes et conditions, sauf exercice anticipe (dans les conditions visées ci-dessous) ou exercice obligatoire (dans les conditions visées ci-dessous), et à condition que l'Attributaire ait la qualité d'une des Catégories de Bénéficiaires des BSAoct-2020 a la date à laquelle les BSAoct-2020 deviennent exerçables.
Aux fins de clarté, ii est précisé que si l'Attributaire ne remplit pas la qualité d'une des Catégories de Bénéficiaires des BSAoct-2020 postérieurement à la date à laquelle les BSAoct-2020 deviennent exerçables, il ne perdra pas le bénéfice desdits BSAoct-2020 qui demeureront exerçables, à condition qu'ils soient exercés dans une période de deux (2) ans suivant la date à laquelle l'Attributaire a cessé de remplir la qualité d'une des Catégories de Bénéficiaires des BSAoct-2020.

- ***Exercice anticipé des $BSA_{oct-2020}$***

Les BSAoct-2020 seront en tout état de cause exerçables par anticipation par leur Titulaire à tout moment (sur décision du Titulaire), si leur période d'exercice n'est pas ouverte dans le cadre du calendrier vise en Annexe des termes et conditions, dans les hypothèses suivantes :

- en cas de vente de titres de la Société portant sur au moins cinquante pour cent (50 %) du capital de la Société ;
- en cas **(i)** d'apport de cinquante pour cent (50 %) ou plus du capital de la Société ou **(ii)** d'absorption de la Société par voie de fusion (y compris par voie d'échange de titres) (l'une et l'autre opération étant ci-après désignées « Fusion ») a l'issue duquel ou de laquelle les associés qui détenaient la majorité du capital de la Société immédiatement avant la Fusion ne détiendraient plus la majorité du capital de la société bénéficiaire de l'apport ou absorbante ;

- en cas de vente de la totalité ou de la quasi-totalité des actifs de la Société ;
- en cas de lancement d'un projet d'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non, régulé ou non (de *type Alternext)* en France ou à l'étranger (l' « **Introduction en Bourse** »), immédiatement avant l'introduction en Bourse ;

(individuellement un « **Evenement de Liquidite** »).

Afin de mettre le Titulaire de BSAoct-2020 en mesure de les exercer, la Société devra informer le Titulaire de BSAoct-2020 de la survenance d'un Evènement de Liquidité au moins trente (30) jours avant la réalisation de celui-ci.

Le Titulaire de BSAoct-2020 aura la possibilité d'exercer ses BSAoct-2020 à compter de la date de l'information faite par la Société de l'Evènement de Liquidité concerne et, en tout état de cause, au plus tard, jusqu'à la date de réalisation de l'Evènement de Liquidité concerne. A défaut d'exercice des BSAoct- 2020 a cette date, les BSAoc-202oseront de nouveau soumis à leurs conditions d'exercice antérieures, sans préjudice du droit pour le Titulaire de les exercer le cas échéant de nouveau par anticipation dans le cadre d'un nouvel Evènement de Liquidité.

Dans les hypothèses visées ci-dessus, le Titulaire pourra exercer en totalité les BSAoct-2020 qu'il détient de manière anticipée.

- ***Exercice obligatoire des BSA$_{oct\text{-}2020}$***

Dès lors que :

(iv) une Partie ou un Tiers, agissant seul ou de concert au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce (l'« **Acquéreur** ») viendrait à faire une offre d'achat portant sur au moins quatre-vingt-dix pour cent (90 %) du capital social (sur une base non diluée) de la Société (l'« **Offre** »), et que

(v) l'Offre serait acceptée à la Majorité des investisseurs (tel que ce terme est défini dans le Pacte), et que

(vi) l'une des conditions de l'Offre serait un exercice obligatoire des BSAoct-2020,

Le Titulaire de BSAoct-12020 devra exercer ses BSAoct-2020 au plus tard le jour de la réalisation du Transfert des titres de la Société a l'Acquéreur dans le cadre de son Offre.

A cet effet, la Société devra, trente (30) jours avant la réalisation du Transfert des titres au bénéfice de l'Acquéreur, notifier la survenance de cet évènement au Titulaire de BSAoct-2020.

Aux fins de clarté, il est précisé que tous les BSAoct-2020 seront considérés comme exerçables.

A défaut de procéder à cet exercice obligatoire, les BSAoct-2020 seront caducs de plein droit le jour suivant la réalisation de la cession des titres au bénéfice de l'Acquéreur.

- ***Conséquences de l'émission des BSA$_{oct\text{-}2020}$***

(i) Par dérogation aux dispositions de l'article L 228-98 du code de commerce, la Société pourra, tant qu'existeront des BSAoct-2020:
   - modifier sa forme ou son objet,
   - modifier les règles de répartition de ses bénéfices,
   - amortir son capital,
   - créer des actions de préférence,

   à la condition, toutefois, pour les trois dernières hypothèses d'y être autorisée dans les conditions prévues à l'article L. 228-103 du Code de commerce et sous réserve de prendre les dispositions nécessaires au maintien des droits du Titulaire de BSAoct-2020 dans les conditions prévues aux articles L. 228-98, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce.

(ii) Au cas où, tant que les BSAoct-2020 n'auront pas été entièrement exercés, la Société procéderait à l'une des opérations mentionnées ci-après :
   - émission sous quelque forme que ce soit, de nouveaux titres de capital ou de valeurs mobilières y donnant accès, avec maintien du droit préférentiel de souscription réservé à ses associés,
   - augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission,
   - distribution de réserves en espèces ou en nature,
   - distribution des primes d'émission,

   les droits de chaque titulaire de BSAoct-2020 seraient réservés dans les conditions prévues aux articles L. 228-99, R. 228-87 à R. 228-89, R. 228-91 et R. 228-92 du Code de commerce, au choix du Président de la Société, étant précisé :

   a. que s'agissant de la mesure prévue au 1° de l'article L. 228-99, si la Société opte pour celle-ci, la Société demandera au Titulaire des BSAoct-2020 de les exercer ;
   b. qu'en cas d'option par la Société de recourir aux mesures visées au 2° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, la réserve de droits de chaque titulaire sera effectuée sur la base du nombre d'actions auquel aurait eu droit ce titulaire s'il avait exercé ses BSAoct-2020 à la date de réalisation de l'opération concernée. Les nouveaux droits ainsi alloués au titulaire de BSAoct-2020 par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des BSAoct-2020 et uniquement si ledit Titulaire venait ultérieurement à exercer ses droits.
   c. que si la Société décide de procéder à l'ajustement des bases d'attribution des BSAoct-2020 en application du 3° de l'article L. 228-99 du Code de commerce, cet ajustement sera réalisé conformément aux modalités et pour les opérations indiquées en Annexe au procès-verbal de l'Assemblée Générale Extraordinaire. En cas d'ajustements réalisés conformément aux mentions visées en Annexe audit procès-verbal, le nouveau ratio d'attribution d'actions sera déterminé avec trois décimales et arrondi au millième le plus proche (0,0005 étant arrondi au millième supérieur). Les éventuels ajustements ultérieurs seront effectués à partir du ratio d'attribution d'actions précèdent ainsi arrondi. Toutefois il

est rappelé que les BSAoct-2020 ne pourront donner lieu qu'à livraison d'un nombre entier d'actions ; celui-ci sera en conséquence arrondi au nombre entier immédiatement inférieur à charge pour la Société de verser au titulaire de BSAoct-2020 concerné une soulte en numéraire égale au prix d'exercice formant rompu.

Les nouveaux droits ainsi alloués au titulaire de BSAoct-2020 par l'effet de la loi ne pourront s'exercer que pendant la durée susvisée de validité des bons.

(iii) en cas de réduction de capital motivée par des pertes, les droits des titulaires des BSAoct-2020, quant au nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons, seront réduits en conséquence, comme si les dits titulaires avaient exercé les bons en totalité à la date de réduction de capital, que la réduction de capital soit effectuée par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci ;

(iv) en cas de réduction de capital non motivée par des pertes, par diminution du montant nominal des actions ou par diminution du nombre de celles-ci, les droits du Titulaire de BSAoct-2020 seront réservés de manière analogue aux conditions prévues à l'article R.228-89 du Code de commerce, de sorte que ledit Titulaire se trouvent dans la même situation que s'ils avaient été associés au moment de la réduction de capital.

(v) dans le cas où la Société serait absorbée par une autre société, ou fusionnerait avec une ou plusieurs autres sociétés pour former une société nouvelle ou procéderait à une scission au sens de l'Article L 236-1 du Code de Commerce, par apport à des sociétés existantes ou nouvelles, le Titulaire de BSAoct-2020 pourra souscrire des actions de la société absorbante ou nouvelle. Le nombre d'actions de la société absorbante ou nouvelle qu'ils auront le droit de souscrire sera déterminé en corrigeant le nombre d'actions de la Société auquel ils avaient droit par le rapport d'échange de la société absorbante ou nouvelle. La société absorbante ou nouvelle assumera les obligations incombant à la Société en vertu de la présente émission de BSAoct-2020.

(vi) en cas de modification de la valeur nominale des actions de la Société par suite d'un regroupement ou d'une division, (i) le nombre d'actions à recevoir sur exercice des bons sera ajusté en le multipliant par le rapport (le "**Rapport**") dont le numérateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement avant une telle modification et le dénominateur est égal à la valeur nominale d'une action de la Société immédiatement après une telle modification, et (ii) le prix de souscription des actions au titre des bons sera ajusté en le divisant par le Rapport.

Les conditions de souscription des BSAoct-2020 pourront être modifiées après autorisation de l'Assemblée Générale des titulaires de BSAoct-2020, conformément à l'article L. 228-103 du Code de commerce, ainsi que du Conseil d'Administration de la Société.

19.1.5.3. Actions auxquelles sont rattachés des BSA dits « Ratchet » (ABSA)

TABLEAU 148 - ACTIONS AUXQUELLES SONT RATTACHES DES BSA DITS « RATCHET » (ABSA)

ABSA	BSA_{R2017} attachés aux actions ordinaires B
Date d'Assemblée Générale	20 décembre 2017 / 19 juillet 2019
Date de décision du Président	29 décembre 2017 / 25 septembre 2019
Bénéficiaires	Voir ci-dessous
Nombre total de BSA souscrits	104 085
Nombre total de BSA caducs	0
Nombre total de BSA restant à exercer	104 085
Bénéficiaires	Inserm Transfert Initiative : 7 635 FPS Bpifrance Innovation : 40 720 Région Nouvelle-Aquitaine : 11 918 Aelis Innovation : 16 640 Aquitaine Création Investissement : 6 969 Nouvelle Aquitaine Co-Invest : 20 203
Prix d'émission	-
Prix d'exercice	-
Nombre de titres exerçables et modalités d'exercice	104 085 (1)
Date d'expiration	31 décembre 2023

Il est à noter que des BSA_{R2017} ont été attribués à 2 dates distinctes ((i)à la suite de l'Assemblée Générale du 20 décembre 2017, et (ii) à la suite des décisions des associés du 19 juillet 2019). Les termes et conditions des BSA_{R2017} sont identiques, à l'exception du facteur « Pf » figurant dans la formule décrite ci-dessous (46,98 euros pour l'émission décidée le 20 décembre 2017 et 58,73 euros pour l'émission décidée le 19 juillet 2019).

(1) T&C des BSA_{R2017} :

Les BSA_{R2017} seront exerçables en tout ou en partie par leurs titulaires à tout moment, aux conditions visées ci-dessous et notamment celle indiquée au 3) ci-après, dans l'hypothèse où, dans les 5 ans suivant la date d'émission des ABSA B Tranche 1.soit le 20 décembre 2022, la Société procèderait à une ou plusieurs émission(s) de titres de capital ou de valeurs mobilières que ce soit à titre d'augmentation de capital (prime d'émission incluse) ou à titre d'émission primaire d'un titre de créance, et donnant immédiatement ou à terme accès au capital de la Société, pour un prix par action de la Société que ce soit à titre de valeur d'échange, de conversion, de remboursement ou de souscription et quelle que soit la catégorie d'actions émises, inférieur à 58.73 euros par action d'une valeur nominale de I centime d'euro, ce montant devant le cas échéant être ajusté afin de tenir compte de toute division ou regroupement des actions de la Société qui interviendrait postérieurement à l'émission des **ABSA B** (une « **Emission Nouvelle Qualifiée** »).

Nonobstant les dispositions qui précèdent, ne constitueront pas une Emission Nouvelle Qualifiée au sens du paragraphe précédent et ne permettront donc pas l'exercice des BSA_{R2017}:

a. L'attribution d'actions à titre gratuit, l'émission de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE) ou d'options de souscription d'actions, ou l'émission d'actions sur exercice ou levée de BSPCE ou d'options de souscriptions d'actions dans les limites fixées par le Conseil d'Administration,
b. L'émission d'actions ou de valeurs mobilières sur exercice de valeurs mobilières donnant accès au capital déjà émises à la date de la présente Assemblée Générale,
c. L'émission d'actions sur exercice d'un quelconque bon de souscription d'action de la Société (autonome ou faisant partie d'une valeur mobilière composée) qui garantirait d'une quelconque manière les droits du détenteur de ce bon (ou de la valeur mobilière à laquelle ce bon est attaché) à une protection anti-dilution semblable ou comparable à celle garantie par les BSA_{R2017},
d. Toute Emission Nouvelle Qualifiée dont le montant est inférieur à un million d'euros (1.000.000)

Dans l'hypothèse de réalisation d'une Emission Nouvelle Qualifiée, chaque BSA_{R2017}, donnera à son titulaire le droit de souscrire, à la valeur nominale d'une action de la Société à la date d'exercice, un nombre « N » d'action(s) ordinaire (s) nouvelle(s) (arrêté 4 chiffres après la virgule), dans la limite de 4 actions par BSA_{R2017}, égal au résultat de la formule suivante :

$$N = \frac{Pi - Pr}{Pf - Pn}$$

Pour l'application de cette formule :

« Pf » est égal au prix de souscription d'une ABSA B (prime d'émission incluse), soit 46,98 euros (pour l'émission décidée le 20 décembre 2017) ou 58,73 euros (pour l'émission décidée le 19 juillet 2019).

« Pn » est égal à la valeur unitaire par titre, prime d'émission incluse, émis dans le cadre de l'Emission Nouvelle Qualifiée,

« Pi » est égal à la valeur nominale d'une action de la Société,

Etant précisé que :

- chaque BSA_{R2017} donnera droit de souscrire à un nombre maximum de 4 actions ordinaires,
- dans l'hypothèse où !'Emission Nouvelle Qualifiée consisterait en l'émission d'actions, « Pr » sera égal au prix de souscription unitaire desdites actions, prime d'émission incluse, dans le cadre de l'Emission Nouvelle Qualifiée,
- dans l'hypothèse où !'Emission Nouvelle Qualifiée consisterait en l'émission de valeurs mobilières donnant accès à terme au capital, «Pr» sera déterminé en divisant (x) le montant total des souscriptions liées à l'Emission Nouvelle Qualifiée augmenté des sommes que devront acquitter les titulaires desdites valeurs mobilières afin d'obtenir des actions par souscription ou conversion lesdites valeurs mobilières par (y) le nombre d'actions que les titulaires lesdites valeurs mobilières pourront obtenir sur conversion ou exercice desdites valeurs mobilières (en ne tenant compte que des valeurs mobilières exerçables ou convertibles inconditionnellement à la date considérée mais non de celles dont l'exercice ou la conversion serait conditionnée à la réalisation d'évènements futurs, ces dernières n'étant prises en compte que lorsqu'elles deviendront exerçables ou convertibles).
- un titulaire de BSA_{R2017} pourra librement décider qu'une Emission Nouvelle Qualifiée donnée réalisée sur la base d'un prix par action inférieur à 46,98 euros (pour l'émission décidée le 20 décembre 2017) ou 58,73 euros (pour l'émission décidée le 19 juillet 2019) ne donnera pas lieu, pour ce qui le concerne, au calcul d'un nombre « N » et renoncer à la protection au titre de cette Emission Nouvelle Qualifiée.
- Chaque Titulaire pourra, sur ses seules décisions, n'exercer qu'une partie des BSA_{R2017} qu'il détient à l'occasion d'une Emission Nouvelle Qualifiée.
- les chiffres ci-dessus seront ajustés pour tenir compte de toute division ou regroupement des actions de la Société, ainsi que de toute modification de la valeur nominale des actions de la Société, à l'exception d'une réduction de la valeur nominale motivée par des pertes qui surviendrait postérieurement à l'émission des ABSA B. Les chiffres ci-dessus seront arrêtés à quatre chiffres après la virgule étant au surplus précisé que, dans l'hypothèse ou ils comprendraient plus de quatre chiffres après la virgule, la quatrième décimale (« D ») serait arrondie ainsi qu'il suit : si la cinquième décimale est supérieure à 5, « D » sera égale à la décimale qui lui est immédiatement supérieure, et si la cinquième décimale est inférieure OU égale a 5, « D » demeurera inchangée

-l'application de la formule de détermination du nombre d'actions pouvant être souscrit sur exercice des BSAR2017 pouvant faire apparaitre des décimales après application des règles d'ajustement de « N » prévues ci-dessus), tout titulaire de BSA_{R2017} fera son affaire du regroupement des droits de souscription résultant de l'exercice de tout ou

partie des BSA_{R2017} qu'il détient, et au cas ou ce regroupement ne donnerait pas droit de souscrire un nombre entier d'actions, ce nombre serait arrondi au nombre entier inférieur.
Les BSA_{R2017} ne seront exerçables par leurs titulaires qu'en cas de participation à l'Emission Nouvelle Qualifiée (la **« Quote-Part de Souscription à l'Emission Nouvelle Qualifiée** ») dans la proportion déterminée ainsi qu'il suit.
La Quote-Part de Souscription à l'Emission Nouvelle Qualifiée à laquelle devra souscrire un titulaire de BSA_{R2017} pour exercer tout ou partie des BSA_{R2017} attachés aux Actions B[4] (dénommées ainsi à des fins d'identification uniquement. Elles seront assimilées à des actions ordinaires dès que le pacte d'actionnaire prendra fin de plein droit (notamment en cas d'admission des actions de la Société sur le marché règlementé d'Euronext Paris) La Quote-Part de Souscription à l'Emission Nouvelle Qualifiée qu'il détient sera déterminée en appliquant à la moitié du montant global de l'Emission Nouvelle Qualifiée le rapport existant entre le nombre d'Actions B détenues par ledit titulaire de BSA_{R2017} et le nombre total d' Actions B en circulation, sauf dans l'hypothèse où un tiers investisseur dans le cadre de l'Emission Nouvelle Qualifiée se substituait audit titulaire de BSA_{R2017}, à concurrence de sa Quote Part de Souscription à !'Emission Nouvelle Qualifiée.
Les BSA_{R2017} sont émis sous la forme nominative et feront l'objet d'une inscription en compte au nom de leur titulaire.

- **Délai et Modalités d'Exercice - Caducité**

La durée d'exercice des BSA_{R2017}, sera de cinq ans à compter du jour de l'émission par l'Assemblée Générale Mixte en date du 20 décembre 2017, soit jusqu'au 20 décembre 2022 au plus tard, **étant précisé que les BSA_{R2017}, seront caducs de plein droit immédiatement avant l'admission des actions de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou non, régulé ou non (de type Alternext) en France ou à l'étranger**.
Chaque BSAR2017 ne pourra être exercé qu'une seule fois. Le fait, pour tout titulaire de BSAR2017, de ne pas exercer ses BSAR2017 à l'occasion de la réalisation d'une Emission Nouvelle Qualifiée n'aura pas pour effet de rendre les BSAR2017 non exercés caducs ni d'interdire l'exercice ultérieur de ces BSAR2017, à l'occasion de la survenance d'une autre Emission Nouvelle Qualifiée. Le fait, pour tout titulaire de BSAR2017, de n'exercer qu'une partie de ses BSAR2017 à l'occasion de la réalisation d'une Emission Nouvelle Qualifiée n'aura pas pour effet de rendre les BSAR2017 non exercés dudit titulaire caducs et n'interdira pas leur exercice ultérieur.
Tout titulaire de BSAR2017 souhaitant exercer tout ou partie de ses BSAR2017 devra notifier à la Société par lettre recommandée avec avis de réception ou remettre en main propre dans les 8 jours suivants la date d'une Emission Nouvelle Qualifiée la demande d'attribution d'actions (constituée par un bulletin de souscription). Lorsque le prix de souscription des actions sur exercice des BSAR2017 sera libéré par chèque, le chèque sera joint à la demande. S'il ne s'agit pas d'un chèque de banque, il ne vaudra libération à sa date de réception que s'il est dûment provisionné. Lorsque le prix de souscription des actions sera libéré par virement bancaire, le prix de souscription devra être parvenu sur le compte de la Société au plus tard dans les vingt et un (21) jours calendaires suivant la date de réception de ladite demande de souscription.

Les BSAR2017 ne seront exerçables par leurs titulaires que s'ils participent chacun pour ce qui le concerne à une Quote-Part de Souscription à l'Emission Nouvelle Qualifiée, à proportion de leur participation calculée ainsi qu'il est dit au 3) ci-dessus.
Enfin, dans le cadre de l'application des termes du protocole d'investissement conclu entre les associés de la Société et les souscripteurs à l'augmentation de capital (ci-après le « Protocole d'Investissement »), les BSAR2017 seront automatiquement caducs de plein droit si leur titulaire :

(i) n'exerce pas les BSA Tranche 2 attachés à ses ABSA B Tranche 1 alors que les Objectifs de la Tranche 2 ont été atteints par la Société ou que lesdits BSA Tranche 2 ont fait l'objet d'un Exercice Obligatoire (les termes « Objectifs de la Tranche 2 » et « Exercice Obligatoire » devant s'entendre ainsi qu'ils sont définis au sein du Protocole d'Investissement) et ce, pendant une période de trois (3) ans à compter de la date de la présente assemblée générale, ou

(ii) n'exerce pas les BSA Tranche 3 attachés à ses ABSA B Tranche 1 alors que les Objectifs de la Tranche 3 ont été atteints par la Société ou que lesdits BSA Tranche 3 ont fait l'objet d'un Exercice Obligatoire (tels que les termes Objectifs de la Tranche 3 et Exercice Obligatoire sont définis au sein du Protocole d'Investissement) et ce, pendant une période de trois (3) ans à compter de la date de la présente assemblée générale.

Il est précisé que les porteurs de BSA Ratchets ont été réunis en assemblée générale les 4 et 5 janvier 2021 pour approuver la transformation de la Société en société anonyme.

19.1.5.4. Options de souscription ou d'achat d'actions

Néant.

19.1.5.5. Obligations convertibles

Conformément aux décisions prises par l'Assemblée Générale en date du 29 juin 2017, la Société a émis 149 obligations convertibles en actions (les « **OCA 2017** »). Les termes et conditions des OCA_{2017}, prévoient, à la date du présent Document d'Enregistrement, notamment un cas de

conversion automatique à la date d'admission des actions de la Société sur un marché règlementé de l'Union Européenne et seront donc converties automatiquement en actions ordinaires en cas d'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris tel qu'envisagé par la Société. Les porteurs des OCA 2017 sont décrits ci-dessous.

Par ailleurs, conformément aux décisions prises par l'Assemblée Générale en date du 19 juillet 2019, et la décision du Président du 25 septembre 2019 la Société a émis 25 541 obligations convertibles en actions ordinaires B à chacune desquelles est attaché un $BSA_{Ratchet-2017}$ (les « **OCA 2019** »). Les termes et conditions des OCA2019 prévoient également, notamment, un cas de conversion automatique en actions ordinaires en cas d'admission aux négociations de toute ou partie des actions de la Société sur un marché réglementé ou non, de l'Union Européenne et seront donc converties automatiquement en cas d'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris tel qu'envisagé par la Société. Les porteurs des OCA 2019 sont tels que décrits ci-dessous.

Les OCA_{2017} et OCA_{2019} seront donc automatiquement converties en actions nouvelles immédiatement avant l'admission des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris.

TABLEAU 149 - TITULAIRES DES OCA

Titulaire	OCA2017	OCA2019
Région Nouvelle-Aquitaine	149	22 135
Inserm Transfert Initiative	N/A	3 406

(1) Termes et conditions des OCA 2017

- **Exigibilité anticipée :**

Le Titulaire d'OCA 2017 aura la faculté d'obtenir, dans les conditions et délais stipulés au présent titre III et notamment ci-dessous, la conversion des OCA2017 en actions nouvelles de la Société, qui seront libérées par voie de compensation de sa créance obligataire, à raison d'une (1) action d'un euro (1 €) de nominal, assortie d'une prime d'émission de quatre mille six cent quatre-vingt-dix-sept euros (4.697 €), entièrement libérée, pour une (1) OC présentée.
En conséquence, les cent quarante-neuf (149) OCA2017 seront susceptibles d'entraîner l'émission d'un nombre maximum de cent quarante-neuf (149) actions.

- **Cas de conversion 1 : survenance d'une exigibilité anticipée**

Le Titulaire d'OC pourra convertir les OC en actions dans les trois (3) mois de la survenance du cas d'exigibilité anticipée visé ci-dessus.

- **Cas de conversion 2 : Acquisition par un Tiers de la majorité du capital de la Société**

Le Titulaire d'OC pourra convertir les OCA2017 en actions en cas de Transfert ayant pour effet, immédiatement ou à terme, en une ou plusieurs fois, de transférer à un Tiers un nombre d'actions représentatif d'une quote-part supérieure a cinquante pour cent (50 %) du capital et/ou des droits de vote de la Société
A cet effet, la Société devra notifier au Titulaire d'OCA 2017, au moins trente (30) jours avant la date du Transfert de la majorité du capital social a un Tiers, la survenance de cet évènement, et le Titulaire d'OC A 2017 devra indiquer s'il souhaite convertir les OCA 2017 en actions dans ledit délai de trente (30) jours précédant la date du Transfert au bénéfice du Tiers.
A défaut pour la Société de procéder à la notification visée au présent paragraphe, le Titulaire d'OC A 2017 pourra convertir les OC en actions dans les trente (30) jours de la date à laquelle il aura eu connaissance de la réalisation du Transfert de la majorité du capital de la Société au profit d'un Tiers.
Passes les délais visés ci-dessus, aucune conversion des OC ne sera plus possible pour ce Cas de Conversation.

- **Cas de conversion 3 : entrée d'un nouvel investisseur financier Tiers dans le cadre d'une augmentation de capital de la Société**

Le Titulaire d'OCA 2017 pourra convertir les OCA 2017 en actions en cas d'entrée au capital d'un nouvel investisseur financier Tiers (ou, concomitamment, de plusieurs nouveaux investisseurs financiers Tiers) dans le cadre d'une augmentation de capital de la Société (ci-après l'« **Opération d'Investissement** »), à condition que ledit (lesdits) investisseur(s) Tiers detienne(ent) au résultat de sa (leur) souscription à ladite Opération d'Investissement une quote-part de capital au moins égale à 10 %.

A cet effet, la Société devra notifier au Titulaire d'OC A 2017, au moins trente (30) jours avant la date prévue de la réalisation de l'Opération d'Investissement, la survenance de cet évènement, et le Titulaire d'OC A 2017 devra

indiquer s'il souhaite convertir les OCA 2017 en actions dans ledit délai de trente (30) jours précédant la date de l'Opération d'Investissement. A défaut pour la Société de procéder à la notification visée au présent paragraphe, le Titulaire d'OCA 2017 pourra convertir les OCA 2017 en actions dans les trente (30) jours de la date à laquelle il aura eu connaissance de la réalisation de l'Opération d'Investissement. Passes ces délais, aucune conversion des OCA 2017 ne sera plus possible pour ce Cas de Conversation.

- **Cas de conversion 4 : validation de la phase 2a**

Pour les besoins des présentes, la phase 2a désigne l'évaluation de l'efficacité du médicament AEF0117 chez les volontaires fumeurs de cannabis (étude prévue à Columbia University, New York, USA).
Cette validation de la phase 2a sera considérée acquise lors du recrutement du premier patient dans l'essai clinique suivant, dit de « phase 2b » (telle que la phase 2b est définie ci-après).
Le Titulaire d'OCA 2017 pourra convertir les OCA 2017 en actions dans les six (6) mois de la notification faite par la Société, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, de la validation de la phase 2a. A défaut de réalisation d'une telle notification par la Société malgré la satisfaction des conditions relatives à la validation de la phase 2a, le Titulaire d'OCA 2017 pourra demander la conversion des OCA 2017 à tout moment dans les six (6) mois à compter de la date à laquelle il aura eu connaissance de la réalisation du Cas de Conversion n°4. Passes ces délais, aucune conversion des OCA 2017 ne sera plus possible pour ce Cas de Conversation.

- **Cas de conversion 5 : validation de la phase 2b**

Pour les besoins des présentes, la phase 2b désigne une étude randomisée d'évaluation de l'efficacité du médicament AEF0117 dans l'addiction au cannabis dans le cadre de la comparaison de son administration avec celle d'un placebo, sur plusieurs groupes de patients en demande de traitement, chaque groupe comprenant de l'ordre de 50 à 150 patients (le nombre de patients étant mentionné à titre indicatif).
Cette validation de la phase 2b sera considérée acquise lors du recrutement du premier patient dans l'essai clinique suivant, dit de « phase 3 » (telle que la phase 3 est définie ci-après).
Le Titulaire d'OCA 2017 pourra convertir les OCA 2017 en actions dans les six (6) mois de la notification faite par la Société, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, de la validation de la phase 2b. A défaut de réalisation d'une telle notification par la Société malgré la satisfaction des conditions relatives à la validation de la phase 2b, le Titulaire d'OC pourra demander la conversion des OCA 2017 à tout moment dans les six (6) mois à compter de la date à laquelle il aura eu connaissance de la réalisation du Cas de Conversion n°5. Passes ces délais, aucune conversion des OC ne sera plus possible pour ce Cas de Conversation.

- **Cas de conversion 6 : validation de la phase 3**

Pour les besoins des présentes, la phase 3 désigne l'étude clinique réEnregistrement (dernière étude préalablement a une demande de mise sur la marché), ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et le rapport efficacité / tolérance du médicament AEF0117 dans l'addiction au cannabis dans le cadre de la comparaison de son administration avec celle d'un placebo, sur plusieurs groupes de patients (entre 1 et 3 groupes), chaque groupe comprenant de l'ordre de 500 à 800 patients (le nombre de patients étant mentionné à titre indicatif).
Cette validation de la phase 3 sera considérée acquise lors du dépôt auprès des autorités règlementaires (FDA, EMEA, ANSM, ou autre), de la demande d'autorisation de mise sur le marché.
Le Titulaire d'OCA 2017 pourra convertir les OCA 2017 en actions dans les six (6) mois de la notification faite par la Société, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, de la validation de la phase 3. A défaut de réalisation d'une telle notification par la Société malgré la satisfaction des conditions relatives à la validation de la phase 3, le Titulaire d'OCA 2017 pourra demander la conversion des OCA 2017 à tout moment dans les six (6) mois à compter de la date à laquelle il aura eu connaissance de la réalisation du Cas de Conversion n° 6. Passes ces délais, aucune conversion des OC ne sera plus possible pour ce Cas de Conversation.

- **Cas de conversion 7 : conversion automatique des OCA 2017 à la date d'admission des actions de la Société sur un marché règlementé de l'Union Européenne, d'Angleterre ou sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux USA**

Les OCA 2017 seront toutes automatiquement et de plein droit converties en actions de la Société (ou d'American Depositary Shares ou American Depositary Receipts les représentant) a la date de la première cotation de tout ou partie des actions de la Société sur un marché réglementé de l'Union Européenne ou d'Angleterre ou sur le Nasdaq National Market ou le New York Stock Exchange aux États-Unis d'Amérique.
Le Titulaire d'OCA 2017 déclare accepter expressément ce Cas de Conversion automatique.

- **Cas de conversion 8 : conversion automatique en cas de demande d'un Acquéreur de la majorité du capital de la Société**

Les OCA 2017seront toutes automatiquement et de plein droit converties en actions de la Société en cas de demande formulée par toute personne ou entité se portant acquéreur de la majorité des actions composant le capital de la Société, OU plus généralement qui viendrait à détenir la majorité des actions composant le capital de la Société a la suite d'un Transfert (ci-après l'« **Acquéreur** »).
L'Acquéreur pourra demander la conversion des OCA 2017 trente (30) jours au moins avant la date a laquelle est envisagée l'acquisition ou le Transfert de la majorité des actions composant le capital de la Société, en le notifiant au Titulaire d'OCA 2017 par lettre recommandée avec accusé de réception. La conversion prendra effet le jour de !'acquisition ou du Transfert de la majorité des actions composant le capital de la Société.
Le Titulaire d'OC déclare accepter expressément ce Cas de Conversion automatique.

- **Cas de Conversion n° 9 : conversion automatique des OCA 2017 en cas de demande d'un Investisseur entrant au capital de la Société**

Les OCA 2017 seront toutes automatiquement et de plein droit converties en actions de la Société en cas de demande formulée par toute personne ou entité (ci-après le « **Nouvel Investisseur** ») souscrivant à une augmentation de capital de la Société ou à une émission de valeurs mobilières ou de valeurs mobilières donnant accès au

capital de la Société, lui conférant immédiatement ou, potentiellement, à terme, une quote-part du capital de la Société supérieur à 10 %.
Le Nouvel Investisseur pourra demander la conversion des OCA 2017 dans les trois (3) mois de la date à laquelle il aura souscrit à l'augmentation de capital, aux valeurs mobilières, ou aux valeurs mobilières donnant accès au capital, en le notifiant au Titulaire d'OCA 2017 par lettre recommandée avec accusé de réception. La conversion prendra effet à l'issue d'un délai de quinze (15) jours courant à compter de la date de réception de cette notification.
Le Titulaire d'OCA 2017 déclare accepter expressément ce Cas de Conversion automatique.

- **Exercice du droit de conversion**

Les demandes de conversion seront reçues dans les délais visés ci-dessus propres à chaque cas de conversion, au siège de la Société, a l'exception du Cas de Conversion n°7, du Cas de Conversion n° 8, et du Cas de Conversion n° 9, qui sont des cas de conversion automatique et ne nécessiteront pas d'exercice du droit de conversion.
A l'appui de sa demande de conversion, le Titulaire d'OCA 2017 devra remplir un bulletin de souscription.
Les OCA 2017 converties seront dans tous les cas annulées.

(2) Termes et conditions des OCA2019

- **Exigibilité anticipée**

Si la Société fait l'objet d'une procédure collective, d'une procédure de prévention ou de règlement des difficultés des entreprises, telles qu'elles figurent au Livre VI du Code de Commerce, quelle qu'en soit la cause ou l'origine, et si les titulaires d' OCA2019 le décident, l'ensemble des sommes dues aux titulaires d' OCA 2019 au titre des OCA 2019 deviendra de plein droit exigible, trente (30) jours après la notification faite à la Société par les titulaires d' OCA 2019 de la mise en exigibilité anticipée.

- **Conversion des OCA2019**

Les titulaires d'OCA 2019 auront la faculté d'obtenir leur conversion pour toutes les opérations de transfert de titres (fusion, transmission universelle de patrimoine…) et dans les cas spécifiques ci-dessous la conversion des OCA 2019 en action ordinaire labélisée B, pour des fins d'authentification exclusivement, de la Société, à chacune desquelles sera attaché un BSAe2017 (les « **ABSA B** ») à raison d'une (1) ABSA B pour une (1) OCA2019 présentée :

- survenance d'une exigibilité anticipée ci-dessus
- acquisition par un tiers de la majorité du capital de la Société
- entrée d'un ou plusieurs nouvel(aux) investisseur(s)financier(s) tiers dans le cadre d'une augmentation de capital de la Société à condition que ledit (lesdits) investisseur(s) tiers détienne(ent) au résultat de sa (leur) souscription à ladite opération d'investissement, seuls ou conjointement, une quote-part de capital au moins égale à 10 % sur une base non-diluée; étant précisé que la conversion pourra intervenir alternativement soit à la demande des titulaires d'OCA 2019, soit à la demande dudit (lesdits) tiers.
- validation clinique de la phase 2a ou de la phase 2b.

Par ailleurs les OCA 2019, telles que modifiées par l'assemblée des porteurs d'OCA 2019 et par l'Assemblée Générale de la Société réunie le 11 janvier 2022, seront automatiquement converties en ABSA B dans les cas prévus ci-dessous:

- **admission aux négociations de tout ou partie des actions de la Société, ou l'une de ses filiales, sur un marché réglementé ou non, de l'Union Européenne, du Royaume-Uni ou des Etat-Unis**
- en cas de demande d'un acquéreur de la majorité du capital de la Société
- en cas de demande d'un ou de plusieurs investisseur(s) entrant au capital de la Société lui (leurs) conférant, seul(s) ou conjointement, immédiatement ou, potentiellement, à terme, une quote-part du capital de la Société supérieur à 10 %.

Il est précisé que les porteurs de OCA2019 ont été réunis en assemblée générale le 4 janvier 2021 pour approuver la transformation de la Société en société anonyme.

19.1.6. Conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attachée au capital autorisé, mais non émis, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital

Voir la Section 19.1.2 du présent Document d'Enregistrement.

19.1.7. 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

Néant.

19.2. Acte constitutif et statuts

Le descriptif ci-dessous résume les principales stipulations des statuts, tels qu'ils seront applicables à compter du jour du règlement-livraison des actions de la Société dans le cadre de leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris.

19.2.1. Objet social

La Société a pour objet, en France et à l'étranger :

- La recherche, le développement, l'Enregistrement, l'exploitation et la commercialisation pour son compte ou le compte de tiers de tout médicament, dispositif médical, réactif, produit d'hygiène et de diététique dans les domaines de la santé ainsi que la fourniture de toutes prestations et services, toutes activités de conseil ayant trait à ces domaines ;
- Le tout, directement ou indirectement, pour son compte ou pour le compte de tiers, soit seule, soit avec des tiers, par voie de création de sociétés nouvelles, d'apport, de commandite, de souscription, d'achat de titres et de droits sociaux, de fusion, d'alliance, de société en participation ou groupement d'intérêt économique ou de dation en location ou en gérance de tous biens ou droits ;

Et d'une manière plus générale, toutes opérations financières mobilières, ou immobilières pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet de la Société ou à des objets connexes et susceptibles d'en faciliter le développement ou la réalisation.

Toutes opérations industrielles et commerciales se rapportant à :

- La création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation, l'exploitation de tous établissements, fonds de commerce, usines, ateliers, se rapportant à l'une ou l'autre des activités spécifiées ci-dessus,
- La prise, l'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous procédés, brevets et droits de propriété intellectuelle concernant ces activités,
- La participation, directe ou indirecte, de la Société dans toutes opérations financières, mobilières ou immobilières ou entreprises commerciales ou industrielles pouvant se rattacher à l'objet social ou à tout objet similaire ou connexe,
- Toutes opérations quelconques contribuant à la réalisation de cet objet.

L'objet social figure à l'article 4 des statuts de la Société.

19.2.2. Stipulations statutaires ou autres relatives aux organes d'administration et de direction

Composition du Conseil d'Administration

La Société est administrée par un Conseil d'Administration composé de trois à dix-huit administrateurs.

Les administrateurs sont nommés par l'Assemblée Générale des actionnaires, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblés générales ordinaires.

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Les administrateurs personnes morales doivent, lors de leur nomination, désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités que s'il était administrateur en son nom propre, le tout sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

La durée des fonctions des administrateurs nommés au cours de la vie sociale est de trois (3) années. Elle expire à l'issue de l'assemblée qui statue sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Les administrateurs peuvent être révoqués, à tout moment et sans juste motif, par l'Assemblée Générale des actionnaires, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires.

Le nombre d'administrateurs ayant dépassé l'âge de quatre-vingts (80) ans ne saurait excéder le tiers des membres du Conseil.

En cas de vacance par décès ou démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le Conseil d'Administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire en vue de compléter l'effectif du Conseil.

Les nominations provisoires ainsi effectuées par le Conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée Générale ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis restent cependant valables.

Lorsque le nombre d'administrateurs devient inférieur au minimum légal, les administrateurs restant en fonctions doivent convoquer immédiatement l'assemblée ordinaire en vue de compléter l'effectif du Conseil.

L'administrateur nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pour la durée restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Les administrateurs personnes physiques ne peuvent exercer simultanément dans plus de cinq conseils d'administration ou de surveillance de sociétés anonymes ayant leur siège en France métropolitaine, sauf les exceptions prévues par la loi.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat correspond à un emploi effectif. Il ne perd pas le bénéfice de ce contrat de travail. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

Présidence du Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration élit, parmi ses membres, un Président, personne physique, dont il détermine la rémunération, dans les conditions prévues par la loi. Le Président est nommé pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible. Le Conseil d'Administration peut le révoquer à tout moment. Toute disposition contraire est réputée non écrite.

Nul ne peut être nommé Président s'il a atteint l'âge de quatre-vingt-cinq (85) ans. Si le Président en exercice atteint cet âge au cours d'un exercice social, ses fonctions prennent fin de plein droit à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire annuelle statuant sur les comptes de cet exercice.

Le Président du Conseil d'Administration organise et dirige les travaux de celui-ci, dont il rend compte à l'Assemblée Générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure d'accomplir leur mission.

Réunion du Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation par le Président des administrateurs au siège social ou lieu indiqué dans la convocation. La convocation est faite par tous moyens, six jours à l'avance : elle peut aussi intervenir verbalement et sans délai si tous les administrateurs et les censeurs en sont d'accord.

Le Conseil d'Administration pourra également prendre des décisions par consultation écrite des administrateurs dans les conditions prévues par la loi.

Lorsqu'il ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, le quart au moins des membres du Conseil d'Administration peut demander au Président de convoquer celui-ci sur un ordre du jour déterminé.

Le Président est lié par les demandes qui lui sont ainsi adressées.

Le Directeur Général peut également convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé.

Il est tenu un registre de présence ; un procès-verbal est établi après chaque réunion. Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres sont présents.

Sauf pour ce qui est du choix d'exercice de la Direction Générale, les décisions sont prises à la majorité des administrateurs présents ou représentés.

Les administrateurs ainsi que toute personne appelée à assister aux réunions du Conseil d'Administration sont tenus à la discrétion à l'égard des informations présentant un caractère confidentiel et données comme telles par le Président du Conseil d'Administration.

Pouvoirs du Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et régie par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Le Conseil d'Administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur reçoit toutes les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Censeur

L'assemblée générale peut désigner auprès de la société un censeur, personne physique ou morale, actionnaire ou non. Le Conseil d'Administration peut également en nommer un directement, sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée.

Le censeur est nommé pour une durée de trois (3) ans. Sa mission prend fin à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire son mandat.

Le censeur peut être révoqué et remplacé à tout moment par l'assemblée générale ordinaire, sans qu'aucune indemnité ne lui soit due. La fonction de censeur prend également fin par décès ou incapacité pour le censeur personne physique, dissolution ou mise en procédure collective pour le censeur personne morale ou démission.

Le censeur peut être une personne physique ou une personne morale. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était censeur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

Le censeur devra être convoqué à chaque réunion du Conseil d'Administration au même titre que les administrateurs. Le défaut de convocation du censeur ou de transmission des documents préalablement à la réunion du Conseil d'administration au censeur ne peuvent toutefois en aucun cas constituer une cause de nullité des délibérations prises par le Conseil d'administration.

Le censeur étudie les questions que le Conseil d'Administration, par son Président, soumet, pour avis, à son examen.

Le censeur ne disposera à titre individuel ou collectif que d'un pouvoir consultatif et ne disposera pas du droit de vote au Conseil d'administration.

Le Conseil d'Administration a la faculté, à la majorité simple, d'exclure le Censeur de tout ou partie d'une réunion du Conseil d'Administration, si une telle exclusion est justifiée par un conflit d'intérêts ou l'intérêt de la Société. Le président du Conseil d'Administration notifiera par écrit au censeur concerné la raison de son exclusion au moment de, ou, immédiatement après la réunion du Conseil d'Administration ayant voté cette exclusion. Un Censeur ne recevra aucune copie des documents relatifs aux questions au sujet desquelles il aura été exclu des délibérations du Conseil d'Administration.

Le Conseil d'Administration peut rémunérer le Censeur par prélèvements sur le montant de la rémunération de l'activité alloué par l'assemblée générale ordinaire aux membres du Conseil d'Administration.

Le Censeur sera remboursé par la Société des frais raisonnables occasionnés dans le cadre de l'exercice de son mandat sur présentation de justificatifs, en ce compris les frais de transport et d'hébergement déboursés pour assister aux réunions du Conseil d'Administration.

Conformément au règlement intérieur de la Société approuvé par le Conseil d'Administration de la Société en date du 11 janvier 2022, le censeur est soumis au règlement (UE) n °596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché (règlement relatif aux abus de marché).

Direction Générale

La Direction Générale de la société est assumée, sous sa responsabilité, par une personne physique, nommée par le Conseil d'Administration et portant le titre de Directeur Général. Sur proposition du Directeur Général, le Conseil d'Administration peut nommer un ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général, avec le titre de Directeur Général délégué. Le nombre de directeurs généraux délégués ne peut excéder cinq.

Nul ne peut être nommé Directeur Général s'il a atteint l'âge de quatre-vingt-cinq (85) ans. Si le Président en exercice atteint cet âge au cours d'un exercice social, ses fonctions prennent fin de plein droit à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire annuelle statuant sur les comptes de cet exercice. Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'Administration. Il en est de même, sur proposition du Directeur Général, des directeurs généraux délégués. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages et intérêts.

Lorsque le Directeur Général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à nomination du nouveau Directeur Général.

Le Conseil d'Administration détermine la rémunération du Directeur Général et des directeurs généraux délégués, dans les conditions prévues par la loi.

19.2.3. Droits, privilèges, restrictions et obligations attachés aux actions (article 32 des statuts)

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

En outre, elle donne droit au vote et à la représentation dans les Assemblées Générales dans les conditions légales et statutaires.

Les actionnaires ne sont responsables que jusqu'à concurrence du montant nominal des actions qu'ils possèdent, au-delà, tout appel de fonds est interdit.

La propriété d'une action comporte de plein droit adhésion aux Statuts de la Société et aux décisions de l'Assemblée Générale.

Les héritiers, créanciers, ayants droit, ou autres représentants d'un actionnaire, ne peuvent requérir l'apposition des scellés sur les biens et valeurs de la Société, ni en demander le partage ou la licitation, ni s'immiscer dans les actes de son administration, ils doivent, pour l'exercice de leurs droits, s'en reporter aux inventaires sociaux et aux décisions de l'Assemblée Générale.

Chaque fois qu'il sera nécessaire de posséder plusieurs actions pour exercer un droit quelconque, en cas d'échange, de regroupement ou d'attribution de titres, ou en conséquence d'augmentation ou de réduction de capital, de fusion ou autre opération sociale, les propriétaires de titres isolés ou en nombre inférieur à celui requis ne peuvent exercer ces droits qu'à la condition de faire leur affaire personnelle du groupement et, éventuellement, de l'achat ou de la vente de titres nécessaires.

Toutefois, la Sociétés pourra, en cas d'échanges de titres consécutifs à une opération de fusion ou de scission, de réduction de capital, de regroupement ou de division et de conversion obligatoire de titres au porteur en titres nominatifs, soit des distributions de titres imputées sur les réserves ou liées à une réduction de capital, soit des distributions ou attributions d'actions gratuites, sur simple décision du Conseil d'Administration, vendre les titres dont les ayants droit n'ont pas demandé la délivrance, à la condition d'avoir procédé, deux ans au moins à l'avance, aux formalités de publicité prévues par la réglementation.

A dater de cette vente, les titres anciens ou les anciens droits aux distributions ou attributions sont, en tant que de besoin, annulés et leurs titulaires ne peuvent plus prétendre qu'à la répartition en numéraire du produit net de la vente des titres non réclamés.

19.2.4. Dispositifs de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur qui pourrait avoir pour effet 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.

19.2.5. Franchissements de seuils statutaires

Les statuts de la Société n'instaurent pas de seuils statutaires, au surplus des seuils légaux instaurés par l'article L. 233-7 du Code de commerce. Ainsi, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui viendrait à détenir ou cesser de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 33,33 %, 50 %, 66,66 %, 90 % ou 95 % du capital social ou des droits de vote, sera tenue d'en informer la Société au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, en précisant le nombre d'actions et de droits de vote détenus.

Section 20 - Contrats importants

20.1. Contrats de licence conclus avec Inserm Transfert, par la Société en qualité de licencié

La Société a conclu une série de trois contrats de licence avec Inserm Transfert ainsi que d'autres cocontractants :

- Un contrat de licence entré en vigueur le 16 décembre 2013 avec Inserm Transfert, l'Université Bordeaux, Alienor Farma (remplacée en 2015 par la société SC Belenos), tel que modifié par trois avenants dont le dernier a mis fin au contrat principal au 22 janvier 2020 afin d'être remplacé par les deux contrats de licence listés ci-dessous ;
- Un contrat de licence entré en vigueur le 15 janvier 2020 avec Inserm Transfert et l'Université Bordeaux (se référer à la Section 20.1.1 ci-dessous) ;
- Un contrat de licence entré en vigueur le 21 janvier 2020 avec Inserm Transfert, l'Université Bordeaux et SC Belenos (se référer à la Section 20.1.2 ci-dessous).

20.1.1. Contrats de licence conclus avec Inserm Transfert et l'Université de Bordeaux

La Société a conclu un contrat de licence avec Inserm Transfert et l'Université Bordeaux en date du 15 janvier 2020 aux termes duquel la Société a obtenu une licence d'exploitation mondiale et exclusive, sur les familles de brevets EP11305625.3 et EP18306716, et non exclusive sur le savoir-faire associé, pour toute activité de traitement, diagnostic ou soin à l'égard des maladies humaines.

En contrepartie de cette licence, le contrat prévoit un paiement forfaitaire, des paiements conditionnels de développement et d'Enregistrement, ainsi que des redevances de quelques pourcents sur les ventes nettes de la Société et un pourcentage (selon un barème dégressif en fonction de la date d'octroi de la sous-licence par rapport à l'état de développement du produit) sur des revenus de sous-licence. Le contrat prévoit également le paiement d'une redevance de quelques pourcents en cas de cession du contrat ainsi qu'une faible redevance pour certaines transformations de la Société.

Ce contrat prendra fin, pays par pays, à la plus tardive des dates suivantes : (i) l'expiration ou l'invalidation du dernier brevet couvrant la fabrication, l'utilisation ou la vente du produit de la Société dans ce pays, ou l'expiration de la dernière extension du droit exclusif de commercialisation dudit produit à titre de médicament orphelin par une agence règlementaire ou (ii) dix ans après la première vente commerciale du produit couvert par les brevets et/ou le savoir-faire associé dans un pays où ce produit est commercialisé. A compter de l'expiration des délais susvisés, la licence deviendra non-exclusive, gratuite et se poursuivra jusqu'à ce que l'ensemble des éléments composant le savoir-faire associé aux brevets tombe dans le domaine public.

20.1.2. Contrat de licence conclu avec Insert Transfert, l'Université de Bordeaux et SC Belenos

La Société a conclu un contrat de licence avec Inserm Transfert, l'Université Bordeaux et la société SC Belenos, en date du 21 janvier 2020 aux termes duquel la Société a obtenu une licence d'exploitation mondiale et exclusive, sur les familles de brevets EP12194704.8 et EP18305177.0, et

non exclusive sur le savoir-faire associé, pour toute activité de traitement, diagnostic ou soin à l'égard des maladies humaines.

En contrepartie de cette licence, le contrat prévoit un paiement forfaitaire, des paiements conditionnels de développement et d'Enregistrement, ainsi que des redevances de quelques pourcents sur les ventes nettes de la Société et un pourcentage (selon un barème dégressif en fonction de la date d'octroi de la sous-licence par rapport à l'état de développement du produit) sur des revenus de sous-licence. Le contrat prévoit également le paiement d'une redevance de quelques pourcents en cas de cession du contrat ainsi qu'une faible redevance pour certaines transformations de la Société.

Ce contrat prendra fin, pays par pays, à la plus tardive des dates suivantes : (i) l'expiration ou l'invalidation du dernier brevet couvrant la fabrication, l'utilisation ou la vente du produit de la Société dans ce pays, ou l'expiration de la dernière extension du droit exclusif de commercialisation dudit produit à titre de médicament orphelin par une agence règlementaire ou (ii) dix ans après la première vente commerciale du produit couvert par les brevets et/ou le savoir-faire associé dans un pays où ce produit est commercialisé. A compter de l'expiration des délais susvisés, la licence deviendra non-exclusive, gratuite et se poursuivra jusqu'à ce que l'ensemble des éléments composant le savoir-faire associé aux brevets tombe dans le domaine public.

Ce contrat de licence a fait l'objet d'un avenant en date du 2 juin 2021 conclu entre la Société, Inserm Transfert et Indivior PLC à l'occasion de la signature du contrat d'option de licence conclu entre la Société et Indivior PLC tel que décrit ci-dessous (voir Section 20.2.1 ci-dessous).

20.2. Contrats de licence conclus par la Société en qualité de concédant

20.2.1. Contrat d'option de licence conclu avec Indivior PLC

La Société a conclu un contrat d'option de licence avec Indivior PLC le 3 juin 2021, au titre duquel la Société a consenti à Indivior PLC une option pour une sous-licence exclusive sur les familles de brevets EP 12194704.8 et EP18305177.0 et sur le savoir-faire associé (à l'exception d'une partie du savoir-faire associé faisant l'objet d'une sous-licence non-exclusive) et relative à l'exploitation dans le monde entier du composé AEF0117 dans les troubles liés à la consommation de cannabis, notamment la dépendance et la psychose induite par le cannabis. L'option peut être exercée jusqu'à l'issue d'un certain délai suivant la réunion de fin de phase 2 entre la Société et la FDA portant sur l'étude de phase 2b du composé AEF0117 dans le traitement des troubles liés à l'usage du cannabis.

En contrepartie de l'option susvisée, la Société a reçu un paiement forfaitaire de 30 millions d'USD.

Si l'option est exercée par Indivior PLC, la Société recevra un second paiement forfaitaire de 100 millions d'USD, des paiements conditionnels en fonction d'étapes de développement, réglementaires puis commerciales pouvant atteindre un montant maximum de 340 millions d'USD, ainsi que des redevances comprises dans une fourchette entre 12 % et 20 % sur les ventes nettes calculées par Indivior PLC sur la période d'exclusivité du médicament. Après l'exercice de l'option Indivior couvrira tous les frais de développement, d'Enregistrement et de commercialisation de AEF0117.

20.3. Contrats de collaboration conclus par la Société

20.3.1. Convention de subvention ICOD

La Société est partie à une convention de subvention (Grant Agreement) relative au projet intitulé « Improving COgnition in Down syndrome » (« **ICOD** ») avec l'Union Européenne, le Consorcio Mar Parc de Salut de Barcelona (« **IMIM** »), l'Associazione Oasi Maria SS. Onlus, l'Institut Jerome Lejeune, le Centre hospitalier universitaire Saint Etienne – CHU et le Servicio Madrileno de Salud, avec effet au 21 janvier 2021.

Le projet ICOD, dont l'IMIM est le coordinateur, vise à démontrer l'efficacité de AEF0217 pour le traitement des troubles cognitifs chez les personnes atteintes du syndrome de Down. Il est prévu pour une durée de 60 mois et comprend des études précliniques (ADMET), du développement pharmaceutique (CMC) et des essais cliniques de phase 1 et de phase 2 avec la molécule AEF0217.

Au terme de l'accord de consortium conclu le 13 janvier 2022 entre les partenaires de ce programme, les résultats issus du projet (et les droits de propriété intellectuelle afférents) seront propriété exclusive d'Aelis Farma. Les partenaires s'engagent à assigner à la Société tous les droits sur les résultats à l'issue de ce programme.

L'Union Européenne peut, sous certaines conditions, et avec l'accord de la partie concernée, obtenir la propriété des résultats pour les protéger, dans le cas où la partie en question entend divulguer ses résultats sans les protéger ou cesser de les protéger.

Le montant maximal de la subvention pouvant être octroyé est d'environ 6 millions d'euros, étant précisé que l'estimation du montant nécessaire au projet et éligible au remboursement est de 6,1 millions d'euros. La subvention définitive dépendra de l'avancée effective du projet.

20.3.2. Contrat de collaboration conclu avec Inserm Transfert

La Société a conclu un contrat de collaboration avec Inserm Transfert SA (« **Inserm Transfert** »), l'Université Bordeaux Segalen et l'Université Bordeaux I (devenues Université Bordeaux), ayant pour objet la conduite d'un projet de recherche relatif aux CB_1-SSi auxquels appartiennent les composés AEF0117 et AEF0217. Ce contrat est entré en vigueur le 19 décembre 2013 et a été modifié par cinq avenants respectivement datés des 2 septembre 2014, 15 septembre 2015, 22 décembre 2017, 25 avril 2020 et 17 juin 2021. Le contrat a été reconduit jusqu'au 31 décembre 2022.

Aux termes de cet accord, tous les résultats générés conjointement par la Société et une ou plusieurs parties dans le cadre du projet de recherche appartiennent conjointement, à parts égales, à la Société, d'une part, et à cette ou ces autres parties (prises comme une seule partie), d'autre part. Les résultats générés par la Société seule appartiennent exclusivement à la Société.

A l'issue de la réalisation du projet de recherche ou de l'expiration du contrat, la Société bénéficie d'une option exclusive et mondiale pour obtenir les droits d'exploitation sur tous les résultats propres des établissements et les résultats conjoints, brevetés ou non, dans le domaine des applications thérapeutiques chez l'homme des dérivés non métabolisés de la prégnénolone (i.e. les inhibiteurs spécifiques de la signalisation (SSi)). En cas de levée d'option, les parties négocieront un accord d'exploitation séparé. Hors du domaine des applications thérapeutiques chez l'homme des dérivés non métabolisés de la prégnénolone (i.e. les inhibiteurs spécifiques de la signalisation (SSi)), les établissements sont libres d'utiliser (y compris commercialement et/ou industriellement)

leurs résultats propres et les résultats conjoints (sous réserve d'une contrepartie financière en cas d'exploitation des résultats conjoints par un tiers).

20.4. Principaux contrats de services relatifs au développement et à la fabrication des produits de la Société

La Société externalise la gestion de ses essais cliniques relatifs aux composés AEF0117 et AEF0217 en cours de développement à des entreprises de recherche contractuelle (*Contract Research Organizations ou* « CRO »). La fabrication du principe actif et du produit pharmaceutique des deux candidats-médicaments est confiée à des façonniers (*Contract Manufacturing Organizations* ou « CMO »).

20.4.1. Principaux contrats en cours conclus avec des Contract Manufacturing Organizations

20.4.1.1. Contrat avec Symeres

La Société et Symeres (auparavant dénommée MercachemSyncom et Alcami) ont signé divers contrats pour la production du principe actif de AEF0117 et de AEF0217. Ces contrats portent sur les études analytiques, la production de lots techniques et cliniques, ainsi que sur les études de stabilité de ces composés.

20.4.1.2. Contrat avec Unither Développement Bordeaux

La Société et Unither Développement Bordeaux (« UDB ») ont signé une proposition technique et budgétaire en date du 13 novembre 2020 concernant une formulation buvable pour le composé AEF0217. Cette proposition a pour objet le développement par UDB d'une formulation en vue d'essais cliniques pour administration d'une solution reconstituée de AEF0217 dans l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine.

20.4.1.3. Contrat avec Catalent

La Société et les sociétés Catalent Germany Eberbach GmbH, Catalent Beinheim France SA, et Catalent Pharma Solutions (« Catalent ») ont signé plusieurs accords en date du 30 juillet 2019 concernant la fourniture par Catalent de gélules de AEF0117 pour les études cliniques de phase 2a et de phase 2b. Ces accords ont pour objet la fabrication par Catalent de lots cliniques de gélules de AEF0117 ainsi que la réalisation de divers tests par Catalent sur ces lots (notamment des études de stabilité).

20.4.2. Principaux contrats conclus avec des Contract Research Organizations (CRO) pour la conduite d'études cliniques

20.4.2.1. Contrat avec Bioclever 2005, S.L.U

La Société a recours à la société Bioclever 2005, S.L.U. (« Bioclever ») pour la supervision des études cliniques réalisées avec AEF0217, et en particulier celles relatives aux phases 1 chez le

volontaire sain. Le contrat a de plus pour objet la fourniture de services de gestion de données, de statistiques et de saisie de données électroniques. Il prévoit que la Société sera propriétaire de toutes les données et résultats de l'étude clinique.

20.4.2.2. Contrat avec Worldwide Clinical Trials, Inc.

La Société et Worldwide Clinical Trials, Inc. (« WCT ») ont signé un contrat cadre de services (MSA) entré en vigueur le 7 octobre 2021, pour une durée de 3 ans (avec reconductions automatiques d'une année), concernant la fourniture par WCT de services relatifs aux essais cliniques de phase 2b de la Société avec AEF0117 dans les effets induits par la consommation de cannabis. Le contrat prévoit que la Société sera propriétaire de toutes inventions, découvertes et améliorations conçues par WCT et directement issues de l'exécution des services au titre du contrat. La Société sera également propriétaire de tous rapports, données, informations techniques et œuvres soumises au droit d'auteur fournis par elle ou créés spécifiquement pour elle.

20.4.3. Principaux contrats conclus avec des Contract Research Organizations (CRO) pour la conduite d'études non cliniques

20.4.3.1. Contrat avec European Research Biology Center

La Société et le European Research Biology Center (« ERBC ») ont signé plusieurs accords au cours des récents exercices concernant des études de toxicité pour les deux candidats-médicaments. En particulier, est en cours à la date du Document d'Enregistrement, un accord en date du 30 juillet 2021, concernant des études de toxicité en administration chronique, de reprotoxicité et de phototoxicité concernant le composé AEF0117.

La Société et l'ERBC ont également signé un accord en date du 5 novembre 2021 concernant des études de toxicité chez l'animal portant sur le composé AEF0217.

Section 21 - Documents disponibles

L'ensemble des documents sociaux de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires est consultable au siège social de la Société.

Le Document d'Enregistrement peut également être consulté sur le site internet de la Société (https://www.aelisfarma.com) et sur le site de l'AMF (www.amf-france.org). Peuvent notamment être consultés au siège social :

- L'acte constitutif et les statuts de la Société ;
- Tous rapports, courriers et autres documents, 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, le cas échéant.

La Société entend communiquer ses résultats financiers conformément aux exigences des lois et réglementations en vigueur. Toute information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF figurera également sur le site internet de la Société (https://www.aelisfarma.com).

Références

Adams JP, Sweatt JD. Molecular psychology: roles for the ERK MAP kinase cascade in memory. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2002;42:135-163. doi:10.1146/annurev.pharmtox.42.082701.145401

Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behav-ior. Anesthesiology. 2011;115(6):1363-1381. doi:10.1097/ALN.0b013e318238bba6

Albaugh MD, Ottino-Gonzalez J, Sidwell A, et al. Association of Cannabis Use During Adolescence with Neurodevelopment [published online ahead of print, 2021 Jun 16]. JAMA Psychiatry. 2021;78(9):1-11. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.1258

Apaijai N, Sriwichaiin S, Phrommintikul A, et al. Cognitive impairment is associated with mitochondrial dysfunction in peripheral blood mononuclear cells of elderly population. Sci Rep. 2020;10(1):21400. Published 2020 Dec 8. doi:10.1038/s41598-020-78551-4

Bialuk I, Winnicka MM. AM251, cannabinoids receptors ligand, improves recognition memory in rats. Pharmacol Rep. 2011;63(3):670-679. doi:10.1016/s1734-1140(11)70578-3

Bolla KI, Lesage SR, Gamaldo CE, et al. Sleep disturbance in heavy marijuana users. Sleep. 2008;31(6):901-908. doi:10.1093/sleep/31.6.901

Brook JS, Lee JY, Finch SJ, Seltzer N, Brook DW. Adult work commitment, financial stability, and social environment as related to trajectories of marijuana use beginning in adolescence. Subst Abus. 2013;34(3):298-305. doi:10.1080/08897077.2013.775092

Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Thostenson JD, Bursac Z. Comparison of cannabis and tobacco withdrawal: severity and contribution to relapse. J Subst Abuse Treat. 2008;35(4):362-368. doi:10.1016/j.jsat.2008.01.002

Busquets-Garcia A, Soria-Gómez E, Redon B, et al. Prégnénolone blocks cannabinoid-induced acute psychotic-like states in mice. Mol Psychiatry. 2017;22(11):1594-1603. doi:10.1038/mp.2017.4

Busquets-Garcia A, Gomis-González M, Salgado-Mendialdúa V, et al. Hippocampal Protein Kinase C Signaling Mediates the Short-Term Memory Impairment Induced by Delta9-Tetrahydrocannabinol. Neuropsychopharmacology. 2018b;43(5):1021-1031. doi:10.1038/npp.2017.175

Busquets-Garcia A, Bains J, Marsicano G. CB_1 Receptor Signaling in the Brain: Extracting Specificity from Ubiquity. Neuropsychopharmacology. 2018a;43(1):4-20. doi:10.1038/npp.2017.206

CA Marijuana impact Report. Marijuana's Impact on California: 2020: Cannabis-related ER visits and admissions sky-rocket after medical and recreational marijuana laws. Mo Med. 2021;118(1):22-23.

Cabib S, Orsini C, Le MOAl M, Piazza PV. Abolition and reversal of strain differences in behavioral responses to drugs of abuse after a brief experience. Science. 2000 Jul 21;289(5478):463-5. doi: 10.1126/science.289.5478.463. PMID: 10903209.

Canadian Down Syndrom Society. https://cdss.ca/wp-content/uploads/2016/05/CDSS-2015-Annual-Report.pdf

Cannich A, Wotjak CT, Kamprath K, Hermann H, Lutz B, Marsicano G. CB_1 cannabinoid receptors modulate kinase and phosphatase activity during extinction of conditioned fear in mice. Learn Mem. 2004;11(5):625-632. Doi:10.1101/lm.77904

CDC/NCHS, National Vital Statistics System. https://www.cdc.gov/nchs/nvss/index.htm

Cerdá M, Wall M, Keyes KM, Galea S, Hasin D. Medical marijuana laws in 50 states: investigating the relationship between state legalization of medical marijuana and marijuana use, abuse and dependence. Drug Alcohol Depend. 2012;120(1-3):22-27. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.06.011

Chen R, Zhang J, Fan N, et al. Δ9-THC-caused synaptic and memory impairments are mediated through COX-2 signaling [published correction appears in Cell. 2014 Jan 30;156(3):618]. Cell. 2013;155(5):1154-1165. doi:10.1016/j.cell.2013.10.042

Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials [published correction appears in Lancet. 2008 Feb 16;371(9612):558]. Lancet. 2007;370(9600):1706-1713. doi:10.1016/S0140-6736(07)61721-8

Connor JP, Stjepanović D, Le Foll B, Hoch E, Budney AJ, Hall WD. Cannabis use and cannabis use disorder. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):16. Published 2021 Feb 25. doi:10.1038/s41572-021-00247-4

Costa HM, Purser HR, Passolunghi MC. Improving working memory abilities in individuals with Down Syndrome: a treatment case study. Front Psychol. 2015;6:1331. Published 2015 Sep 10. doi:10.3389/fpsyg.2015.01331

Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence-based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. J Addict Med. 2011;5(1):1-8. doi:10.1097/ADM.0b013e31820c23fa

D'Souza DC, Cortes-Briones J, Creatura G, et al. Efficacy and safety of a fatty acid amide hydrolase inhibitor (PF-04457845) in the treatment of cannabis withdrawal and dependence in men: a double-blind, placebo-controlled, parallel group, Phase 2a single-site randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(1):35-45. doi:10.1016/S2215-0366(18)30427-9

DAWN. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Drug Abuse Warning Network, 2011: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits. HHS Publication No. (SMA) 13-4760, DAWN Series D-39. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2013.

de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimates of the live births, natural losses, and elective terminations with Down Syndrome in the United States. Am J Med Genet A. 2015;167A(4):756-767. doi:10.1002/ajmg.a.37001

de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down Syndrome in the United States. Genet Med. 2017;19(4):439-447. doi:10.1038/gim.2016.127

de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down Syndrome in Europe. Eur J Hum Genet. 2021;29(3):402-410. doi:10.1038/s41431-020-00748-y

De Luca MA, Solinas M, Bimpisidis Z, Goldberg SR, Di Chiara G. Cannabinoid facilitation of behavioral and biochemical hedonic taste responses. Neuropharmacology. 2012;63(1):161-168. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.10.018

Deadwyler SA, Goonawardena AV, Hampson RE. Short-term memory is modulated by the spontaneous release of endocannabinoids: evidence from hippocampal population codes. Behav Pharmacol. 2007;18(5-6):571-580. doi:10.1097/FBP.0b013e3282ee2adb

Delveinsight, Down Syndrome Market Insights, Epidemiology and Market Forecast—2030. September 2020.

Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza PV. Evidence for addiction-like behavior in the rat. Science. 2004 Aug 13;305(5686):1014-7. doi: 10.1126/science.1099020. PMID: 15310906.

Di Forti M, Marconi A, Carra E, et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. Lancet Psychiatry. 2015;2(3):233-238. doi:10.1016/S2215-0366(14)00117-5

Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, et al. The contribution of cannabis use to variation in the inci-dence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. Lancet Psy-chiatry. 2019;6(5):427-436. doi:10.1016/S2215-0366(19)30048-3

Dierssen M. Down Syndrome: the brain in trisomic mode. Nat Rev Neurosci. 2012;13(12):844-858. doi:10.1038/nrn3314

Down Syndrome Australia. https://www.downSyndrome.org.au/about-down-Syndrome/statistics/

DSM-V Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. 2013 Washington DC, USA: American Psychiatric Press

Edgin JO, Mason GM, Spanò G, Fernández A, Nadel L. Human and mouse model cognitive phenotypes in Down Syndrome: implications for assessment. Prog Brain Res. 2012;197:123-151. doi:10.1016/B978-0-444-54299-1.00007-8

EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) (2020), Drug-related hospital emergency presentations in Europe: update from the Euro-DEN Plus expert network, Technical Report, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. doi:10.2810/092447

European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/acomplia#authorisation-details-section

Fergusson DM, Boden JM. Cannabis use and later life outcomes. Addiction. 2008;103(6):969-978. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02221.x

Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Psychosocial sequelae of cannabis use and implications for policy: findings from the Christchurch Health and Development Study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2015;50(9):1317-1326. doi:10.1007/s00127-015-1070-x

Fernández-Ruiz J, Galve-Roperh I, Sagredo O, Guzmán M. Possible therapeutic applications of cannabis in the neuropsychopharmacology field. Eur Neuropsychopharmacol. 2020;36:217-234. doi:10.1016/j.euroneuro.2020.01.013

Fisk JE, Montgomery C. Real-world memory and executive processes in cannabis users and non-users. J Psychopharmacol. 2008;22(7):727-736. doi:10.1177/0269881107084000

Galli JA, Sawaya RA, Friedenberg FK. Cannabinoid hyperemesis Syndrome. Curr Drug Abuse Rev. 2011;4(4):241-249. doi:10.2174/1874473711104040241

Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. Neurotoxicol Teratol. 2000;22(3):325-336. doi:10.1016/s0892-0362(00)00066-0

Gomis-González M, Busquets-Garcia A, Matute C, Maldonado R, Mato S, Ozaita A. Possible Therapeutic Doses of Cannabinoid Type 1 Receptor Antagonist Reverses Key Alterations in Fragile X Syndrome Mouse Model. Genes (Basel). 2016;7(9):56. Published 2016 Aug 31. doi:10.3390/genes7090056

Grant JE, Chamberlain SR, Schreiber L, Odlaug BL. Neuropsychological deficits associated with cannabis use in young adults. Drug Alcohol Depend. 2012;121(1-2):159-162. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.08.015

Grewal RS, George TP. Cannabis-induced psychosis: a review. Psychiatric Times. 2017 Jul; 34(7):1-5. Available from: https://psychiatrictimes.com

Grieco J, Pulsifer M, Seligsohn K, Skotko B, Schwartz A. Down Syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2015;169(2):135-149. doi:10.1002/ajmg.c.31439

Gunasekera B, Diederen K, Bhattacharyya S. Cannabinoids, reward processing, and psychosis [pub-lished online ahead of print, 2021 Mar 1]. Psychopharmacology (Berl). 2021;10.1007/s00213-021-05801-2. doi:10.1007/s00213-021-05801-2

Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. Lancet. 2009;374(9698):1383-1391. doi:10.1016/S0140-6736(09)61037-0

Haney M, Hart CL, Vosburg SK, et al. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. Neuropsychopharmacology. 2004;29(1):158-170. doi:10.1038/sj.npp.1300310

Haney M, Cooper ZD, Bedi G, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Nabilone decreases marijuana withdrawal and a laboratory measure of marijuana relapse. Neuropsychopharmacology. 2013;38(8):1557-1565. doi:10.1038/npp.2013.54

Hasin DS, Kerridge BT, Saha TD, et al. Prevalence and Correlates of DSM-5 Cannabis Use Disorder, 2012-2013: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. Am J Psychiatry. 2016;173(6):588-599. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15070907

Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommen-dations and rationale. Am J Psychiatry. 2013;170(8):834-851. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12060782

Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT, Goldstein RB, Chou SP, Zhang H, Jung J, Pickering RP, Ruan WJ, Smith SM, Huang B, Grant BF. Prevalence of Marijuana Use Disorders in the United States Between 2001-2002 and 2012-2013. JAMA Psychiatry. 2015 Dec;72(12):1235-42. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1858. PMID: 26502112; PMCID: PMC5037576.

Hebert-Chatelain E, Desprez T, Serrat R, et al. A cannabinoid link between mitochondria and memory. Nature. 2016;539(7630):555-559. doi:10.1038/nature20127

Hingorani AD, Kuan V, Finan C, et al. Improving the odds of drug development success through human genomics: modelling study. *Sci Rep*. 2019;9(1):18911. Published 2019 Dec 11. doi:10.1038/s41598-019-54849-w

Hjorthøj C, Posselt CM, Nordentoft M. Development Over Time of the Population-Attributable Risk Fraction for Cannabis Use Disorder in Schizophrenia in Denmark. JAMA Psychiatry. 2021;78(9):1013-1019. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.1471

Ho WSV, Kelly MEM. Cannabinoids in the Cardiovascular System. Adv Pharmacol. 2017;80:329-366. doi:10.1016/bs.apha.2017.05.002

Hodge J, Bow JP, Plyler KS, et al. The cannabinoid CB_1 receptor inverse agonist AM 251 and antagonist AM 4113 produce similar effects on the behavioral satiety sequence in rats. *Behav Brain Res*. 2008;193(2):298-305. doi:10.1016/j.bbr.2008.06.010

Horwood LJ, Fergusson DM, Hayatbakhsh MR, et al. Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies. Drug Alcohol Depend. 2010;110(3):247-253. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.03.008

Hou Y, Dan X, Babbar M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. Nat Rev Neurol. 2019;15(10):565-581. doi:10.1038/s41582-019-0244-7

Howlett AC, Blume LC, Dalton GD. CB(1) cannabinoid receptors and their associated proteins. Curr Med Chem. 2010;17(14):1382-1393. Doi:10.2174/092986710790980023

Iacono T, Torr J, Wong HY. Relationships amongst age, language and related skills in adults with Down Syndrome. Res Dev Disabil. 2010;31(2):568-576. doi:10.1016/j.ridd.2009.12.009

Iannotti FA, Pagano E, Guardiola O, et al. Genetic and pharmacological regulation of the endocannabinoid CB_1 receptor in Duchenne muscular dystrophy. Nat Commun. 2018;9(1):3950. Published 2018 Sep 27. doi:10.1038/s41467-018-06267-1

Iman IN, Ahmad NAZ, Mohd Yusof NA, et al. Mitragynine (Kratom)-Induced Cognitive Impairments in Mice Resemble Δ9-THC and Morphine Effects: Reversal by Cannabinoid CB_1 Receptor Antagonism. Front Pharmacol. 2021;12:708055. Published 2021 Sep 16. doi:10.3389/fphar.2021.708055

Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. Pharmacol Ther. 2010;126(1):21-38. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.12.005

Järbe TU, LeMay BJ, Olszewska T, Vemuri VK, Wood JT, Makriyannis A. Intrinsic effects of AM4113, a putative neutral CB_1 receptor selective antagonist, on open-field behaviors in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;91(1):84-90. doi:10.1016/j.pbb.2008.06.014

Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Lasalvia A, et al. Treated Incidence of Psychotic Disorders in the Multinational EU-GEI Study. JAMA Psychiatry. 2018;75(1):36-46. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3554

Kageleiry A, Samuelson D, Duh MS, Lefebvre P, Campbell J, Skotko BG. Out-of-pocket medical costs and third-party healthcare costs for children with Down Syndrome. Am J Med Genet A. 2017;173(3):627-637. doi:10.1002/ajmg.a.38050

Kaouane N, Porte Y, Vallée M, Brayda-Bruno L, Mons N, Calandreau L, Marighetto A, Piazza PV, Desmedt A. Glucocorticoids can induce PTSD-like memory impairments in mice. Science. 2012 Mar 23;335(6075):1510-3. doi: 10.1126/science.1207615. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22362879.

Kim PC, Yoo JW, Cochran CR, et al. Trends and associated factors of use of opioid, heroin, and cannabis among patients for emergency department visits in Nevada: 2009-2017. Medicine (Baltimore). 2019;98(47):e17739. doi:10.1097/MD.0000000000017739

Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(8):711-715. doi:10.1038/nrd1470

Kruk-Slomka M, Boguszewska-Czubara A, Slomka T, Budzynska B, Biala G. Correlations between the Memory-Related Behavior and the Level of Oxidative Stress Biomarkers in the Mice Brain, Provoked by an Acute Administration of CB Receptor Ligands. Neural Plast. 2016;2016:9815092. doi:10.1155/2016/9815092

Lac A, Luk JW. Testing the Amotivational Syndrome: Marijuana Use Longitudinally Predicts Lower Self-Efficacy Even After Controlling for Demographics, Personality, and Alcohol and Cigarette Use. Prev Sci. 2018;19(2):117-126. doi:10.1007/s11121-017-0811-3

Latif Z, Garg N. The Impact of Marijuana on the Cardiovascular System: A Review of the Most Common Cardiovascular Events Associated with Marijuana Use. J Clin Med. 2020;9(6):1925. Published 2020 Jun 19. doi:10.3390/jcm9061925

Lichtman AH. SR 141716A enhances spatial memory as assessed in a radial-arm maze task in rats. Eur J Pharmacol. 2000;404(1-2):175-179. doi:10.1016/s0014-2999(00)00615-4

Lin QS, Yang Q, Liu DD, et al. Hippocampal endocannabinoids play an important role in induction of long-term potentiation and regulation of contextual fear memory formation. Brain Res Bull. 2011;86(3-4):139-145. doi:10.1016/j.brainresbull.2011.07.011

Llorente-Ovejero A, Manuel I, Giralt MT, Rodríguez-Puertas R. Increase in cortical endocannabinoid signaling in a rat model of basal forebrain cholinergic dysfunction. Neuroscience. 2017;362:206-218. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.08.008

Lu AT, Ogdie MN, Järvelin MR, et al. Association of the cannabinoid receptor gene (CNR1) with ADHD and post-traumatic stress disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2008;147B(8):1488-1494. doi:10.1002/ajmg.b.30693

Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. Biol Psychiatry. 2016;79(7):516-525. doi:10.1016/j.biopsych.2015.07.028

Lysenko LV, Kim J, Henry C, et al. Monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 improves behavior and neural properties in Ts65Dn mice, a model of down Syndrome. PLoS One. 2014;9(12):e114521. Published 2014 Dec 4. doi:10.1371/journal.pone.0114521

Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. Handb Exp Pharmacol. 2005;(168):299-325. doi:10.1007/3-540-26573-2_10

Macleod J, Oakes R, Copello A, et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. Lancet. 2004;363(9421):1579-1588. doi:10.1016/S0140-6736(04)16200-4

Mahler SV, Smith KS, Berridge KC. Endocannabinoid hedonic hotspot for sensory pleasure: anandamide in nucleus accumbens shell enhances 'liking' of a sweet reward. Neuropsycho-pharmacology. 2007;32(11):2267-2278. doi:10.1038/sj.npp.1301376

Mahmoud A. ElSohly Ph.D., Zlatko Mehmedic M.Sc.Pharm., Susan Foster B.A., Chandrani Gon M.Sc.Botany, Suman Chandra Ph.D., James C. Church Ph.D., Changes in cannabis potency over the last two decades (1995- 2014) - Analysis of current data in the united states, Biological Psychiatry, http://dx. doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.01.004

Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. Schizophr Bull. 2016;42(5):1262-1269. doi:10.1093/schbul/sbw003

Mazzola C, Micale V, Drago F. Amnesia induced by beta-amyloid fragments is counteracted by cannabinoid CB_1 receptor blockade. Eur J Pharmacol. 2003;477(3):219-225. doi:10.1016/j.ejphar.2003.08.026

May LT, Leach K, Sexton PM, Christopoulos A. Allosteric modulation of G protein-coupled receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2007;47:1-51. doi:10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105159

Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(40): E2657-E2664. doi:10.1073/pnas.1206820109

Montgomery C, Seddon AL, Fisk JE, Murphy PN, Jansari A. Cannabis-related deficits in real-world memory. Hum Psychopharmacol. 2012;27(2):217-225. doi:10.1002/hup.1273

Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. Lancet. 2007;370(9584):319-328. doi:10.1016/S0140-6736(07)61162-3

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press.https://doi.org/10.17226/24625.

Navarro-Romero A, Vázquez-Oliver A, Gomis-González M, et al. Cannabinoid type-1 receptor blockade restores neurological phenotypes in two models for Down Syndrome. Neurobiol Dis. 2019;125:92-106. Doi:10.1016/j.nbd.2019.01.014

Nawata Y, Hiranita T, Yamamoto T. A cannabinoid CB(1) receptor antagonist ameliorates impairment of recognition memory on withdrawal from MDMA (Ecstasy). Neuropsychopharmacology. 2010;35(2):515-520. doi:10.1038/npp.2009.158

Noble MJ, Hedberg K, Hendrickson RG. Acute cannabis toxicity. Clin Toxicol (Phila). 2019;57(8):735-742. doi:10.1080/15563650.2018.1548708

Ozaita A, Puighermanal E, Maldonado R. Regulation of PI3K/Akt/GSK-3 pathway by cannabinoids in the brain. J Neurochem. 2007;102(4):1105-1114. Doi:10.1111/j.1471-4159.2007.04642.x

Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(3):203-214. doi:10.1038/nrd3078

Pennington BF, Moon J, Edgin J, Stedron J, Nadel L. The neuropsychology of Down Syndrome: evidence for hippocampal dysfunction. Child Dev. 2003;74(1):75-93. doi:10.1111/1467-8624.00522

Pertwee RG. Inverse agonism and neutral antagonism at cannabinoid CB_1 receptors. Life Sci. 2005;76(12):1307-1324. doi:10.1016/j.lfs.2004.10.025

Piazza PV, Deminière JM, Le MOAl M, Simon H. Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. Science. 1989;245(4925):1511-1513. doi:10.1126/science.2781295

Piazza PV, Cota D, Marsicano G. The CB_1 Receptor as the Cornerstone of Exostasis. Neuron. 2017;93(6):1252-1274. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.002

Picard M, McEwen BS. Mitochondria impact brain function and cognition. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(1):7-8. doi:10.1073/pnas.1321881111

Prini P, Zamberletti E, Manenti C, Gabaglio M, Parolaro D, Rubino T. Neurobiological mechanisms underlying cannabis-induced memory impairment. Eur Neuropsychopharmacol. 2020;36:181-190. doi:10.1016/j.euroneuro.2020.02.002

Puighermanal E, Marsicano G, Busquets-Garcia A, Lutz B, Maldonado R, Ozaita A. Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signaling. Nat Neurosci. 2009;12(9):1152-1158. Doi:10.1038/nn.2369

Puighermanal E, Busquets-Garcia A, Maldonado R, Ozaita A. Cellular and intracellular mechanisms involved in the cognitive impairment of cannabinoids. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2012;367(1607):3254-3263. doi:10.1098/rstb.2011.0384

Rafii MS. Improving Memory and Cognition in Individuals with Down Syndrome. CNS Drugs. 2016;30(7):567-573. doi:10.1007/s40263-016-0353-4

Reece AS, Hulse GK. Epidemiological overview of multidimensional chromosomal and genome toxicity of cannabis exposure in congenital anomalies and cancer development. Sci Rep. 2021;11(1):13892. Published 2021 Jul 6. doi:10.1038/s41598-021-93411-5

Reilly D, Didcott P, Swift W, Hall W. Long-term cannabis use: characteristics of users in an Australian rural area. Addiction. 1998;93(6):837-846. doi:10.1046/j.1360-0443.1998.9368375.x

Roberts BA. Legalized Cannabis in Colorado Emergency Departments: A Cautionary Review of Negative Health and Safety Effects. West J Emerg Med. 2019;20(4):557-572. doi:10.5811/westjem.2019.4.39935

Robinson L, McKillop-Smith S, Ross NL, et al. Hippocampal endocannabinoids inhibit spatial learning and limit spatial memory in rats. Psychopharmacology (Berl). 2008;198(4):551-563. doi:10.1007/s00213-007-1012-8

Rocchetti M, Crescini A, Borgwardt S, et al. Is cannabis neurotoxic for the healthy brain? A meta-analytical review of structural brain alterations in non-psychotic users. Psychiatry Clin Neurosci. 2013;67(7):483-492. doi:10.1111/pcn.12085

Roser M, Ortiz-Ospina O, and Ritchie H. - "Life Expectancy". 2013 Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/life-expectancy' [Online Resource]

Rowe J, Lavender A, Turk V. Cognitive executive function in Down's Syndrome. Br J Clin Psychol. 2006;45(Pt 1):5-17. doi:10.1348/014466505X29594

Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. Mouse models of Down Syndrome as a tool to unravel the caus-es of mental disabilities. Neural Plast. 2012;2012:584071. doi:10.1155/2012/584071

SAMSHA, 2019. Results from the 2019 National Survey on Drug Use and Health, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (Substance Abuse and Mental Health Services Administration; Center for Behavioral Health Statistics and Quality)

Santaella-Tenorio J, Levy NS, Segura LE, Mauro PM, Martins SS. Cannabis use disorder among people using cannabis daily/almost daily in the United States, 2002-2016. Drug Alcohol Depend. 2019;205:107621. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.107621

Saravia R, Flores Á, Plaza-Zabala A, et al. CB_1 Cannabinoid Receptors Mediate Cognitive Deficits and Structural Plasticity Changes During Nicotine Withdrawal. Biol Psychiatry. 2017;81(7):625-634. doi:10.1016/j.biopsych.2016.07.007

Sasaki A, Sago H. Equipoise of recent estimated Down Syndrome live births in Japan. Am J Med Genet A. 2019;179(9):1815-1819. doi:10.1002/ajmg.a.61298

Schmid Y, Scholz I, Mueller L, et al. Emergency department presentations related to acute toxicity following recreational use of cannabis products in Switzerland. Drug Alcohol Depend. 2020; 206:107726. doi:10.1016/j.drugalcdep.2019.107726

Schmitz SK, King C, Kortleven C, et al. Presynaptic inhibition upon CB_1 or mGlu2/3 receptor activation requires ERK/MAPK phosphorylation of Munc18-1. EMBO J. 2016;35(11):1236-1250. doi:10.15252/embj.201592244

Seyhan, A.A. Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide – identification of problems and overcoming obstacles. *transl med commun* 4, 18 (2019). https://doi.org/10.1186/s41231-019-0050-7

Shen JJ, Shan G, Kim PC, Yoo JW, Dodge-Francis C, Lee YJ. Trends and Related Factors of Cannabis-Associated Emergency Department Visits in the United States: 2006-2014. J Addict Med. 2019;13(3):193-200. doi:10.1097/ADM.0000000000000479

Shin M, Besser LM, Kucik JE, et al. Prevalence of Down Syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States. Pediatrics. 2009;124(6):1565-1571. doi:10.1542/peds.2009-0745

Slosky LM, Caron MG, Barak LS. Biased Allosteric Modulators: New Frontiers in GPCR Drug Discovery. Trends Pharmacol Sci. 2021;42(4):283-299. doi:10.1016/j.tips.2020.12.005

Sumien N, Wells MS, Sidhu A, et al. Novel pharmacotherapy: NNI-362, an allosteric p70S6 kinase stimulator, reverses cognitive and neural regenerative deficits in models of aging and disease. Stem Cell Res Ther. 2021;12(1):59. Published 2021 Jan 13. doi:10.1186/s13287-020-02126-3

Sun WL, Quizon PM, Zhu J. Molecular Mechanism: ERK Signaling, Drug Addiction, and Behavioral Effects. Prog Mol Biol Transl Sci. 2016;137:1-40. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.10.017

Tadaiesky MT, Dombrowski PA, Da Cunha C, Takahashi RN. Effects of SR141716A on Cognitive and Depression-Related Behavior in an Animal Model of Premotor Parkinson's Disease. Parkinsons Dis. 2010;2010:238491. Published 2010 Sep 26. doi:10.4061/2010/238491

Tai S, Nikas SP, Shukla VG, Vemuri K, Makriyannis A, Järbe TU. Cannabinoid withdrawal in mice: inverse agonist vs neutral antagonist. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(15):2751-2761. doi:10.1007/s00213-015-3907-0

Takahashi RN, Pamplona FA, Fernandes MS. The cannabinoid antagonist SR141716A facilitates memory acquisition and consolidation in the mouse elevated T-maze. Neurosci Lett. 2005;380(3):270-275. doi:10.1016/j.neulet.2005.01.049

Terranova JP, Storme JJ, Lafon N, et al. Improvement of memory in rodents by the selective CB_1 cannabinoid receptor antagonist, SR 141716. Psychopharmacology (Berl). 1996;126(2):165-172. doi:10.1007/BF02246352

Thomas BF. Interactions of Cannabinoids With Biochemical Substrates. Subst Abuse. 2017;11:1178221817711418. Published 2017 May 29. doi:10.1177/1178221817711418

Vallée M. Neurosteroids and potential therapeutics: Focus on prégnénolone. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;160:78-87. doi:10.1016/j.jsbmb.2015.09.030

Vallée M, Vitiello S, Bellocchio L, et al. Prégnénolone can protect the brain from cannabis intoxication [published correction appears in Science. 2014 Feb 28;343(6174):969]. Science. 2014;343(6166):94-98. Doi:10.1126/science.1243985

Vaseghi G, Rabbani M, Hajhashemi V. The effect of AM281, a cannabinoid antagonist, on memory performance during spontaneous morphine withdrawal in mice. Res Pharm Sci. 2013;8(1):59-64.

Vicari S, Carlesimo GA. Short-term memory deficits are not uniform in Down and Williams Syndromes. Neuropsychol Rev. 2006;16(2):87-94. doi:10.1007/s11065-006-9008-4

Volkow ND, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. N Engl J Med. 2014;371(9):879. doi:10.1056/NEJMc1407928

Wang GS, Hall K, Vigil D, Banerji S, Monte A, VanDyke M. Marijuana and acute health care contacts in Colorado. Prev Med. 2017;104:24-30. doi:10.1016/j.ypmed.2017.03.022

Wise LE, Iredale PA, Lichtman AH. The cannabinoid CB(1) receptor antagonist CE prolongs spatial memory duration in a rat delayed radial arm maze memory task. Eur J Pharmacol. 2008;590(1-3):246-249. doi:10.1016/j.ejphar.2008.06.049

Wolff MC, Leander JD. SR141716A, a cannabinoid CB_1 receptor antagonist, improves memory in a delayed radial maze task. Eur J Pharmacol. 2003;477(3):213-217. doi:10.1016/j.ejphar.2003.08.025

Zehra A, Burns J, Liu CK, et al. Cannabis Addiction and the Brain: a Review. J Neuroimmune Pharmacol. 2018;13(4):438-452. doi:10.1007/s11481-018-9782-9

Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. Int J Mol Sci. 2018;19(3):833. Published 2018 Mar 13. doi:10.3390/ijms19030833

Zuurman L, Roy C, Schoemaker RC, et al. Inhibition of THC-induced effects on the central nervous system and heart rate by a novel CB_1 receptor antagonist AVE1625. J Psychopharmacol. 2010;24(3):363-371. doi:10.1177/0269881108096509

Annexe aux références : publications PV Piazza Science/Nature et prix cités

1. PIAZZA PV, DEMINIERE JM, LE MOAL M, SIMON H. Factors that predicts individual vulnerability to amphetamine self-administration. ***Science***, 1989, 245: 1511-1513

2 CABIB S, ORSINI C, LE MOAL M, PIAZZA PV. Abolition and reversal of strain differences in behavioral responses to drugs abuse after a brief experience. ***Science,*** 2000, 289 21:463-465

3 DEROCHE-GAMONET V, BELIN D, PIAZZA PV. Evidence for addiction-like behavior in the rat. ***Science,*** 2004, 13: 1014-1017

4 KASANETZ F, DEROCHE-GAMONET V, BERSON N, BALADO E, LAFOURCADE M, MANZONI O, PIAZZA PV. Transition to addiction is associated with a persistent impairment in synaptic plasticity. ***Science,*** 2010, 328: 1709-1712

5 KAOUANE N, PORTE Y, VALLEE M, BRAYDA-BRUNO L, MONS N, CALANDREAU L, MARIGHETTO A, PIAZZA PV*, DESMEDT A. Glucocorticoids can Induce PTSD-like Memory Impairments in Mice. ***Science,*** 2012, 335:1510-1513

6. VALLÉE M, VITIELLO S, BELLOCCHIO L, HÉBERT-CHATELAIN E, MONLEZUN S, MARTIN-GARCIA E, KASANETZ F, BAILLIE GL, PANIN F, CATHALA A, ROULLOT-LACARRIÈRE V, FABRE S, HURST DP, LYNCH DL, SHORE DM, DEROCHE-GAMONET V, SPAMPINATO U, REVEST JM, MALDONADO R, REGGIO PH, ROSS RA, MARSICANO G, PIAZZA PV. Pregnenolone can protect the brain from cannabis intoxication. ***Science***. 2014, 343:94-8.

7 USIELLO A, BAIK JH, ROUGE-PONT F, PICETTI R, DIERICH A, LEMEUR M, PIAZZA PV, BORRELLI E. Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. ***Nature,*** 2000, 408: 199-203

8 REVEST JM, DI BLASI F, KITCHENER P, ROUGE-PONT F, DESMEDT A, TURIAULT M, TRONCHE F, PIAZZA PV. The MAPK pathway and Egr-1 mediate stress-related behavioral effects of glucocorticoids. ***Nat Neurosci,*** 2005, 8: 664-672

9 AMBROGGI F, TURIAULT M, MILET A, DEROCHE-GAMONET V, PARNAUDEAU S, BALADO E, BARIK J, VAN DER VEEN R, MAROTEAUX G, LEMBERGER T, SCHÜTZ G, LAZAR M, MARINELLI, M, PIAZZA PV*, TRONCHE F. Stress and addiction: glucocorticoid receptor in dopaminoceptive neurons facilitates cocaine seeking. ***Nat Neurosci***, 2009, 12: 247-249

10 BELLOCCHIO L, LAFENÊTRE P, CANNICH A, COTA D, PUENTE N, GRANDES P, CHAOULOFF F, PIAZZA PV*, MARSICANO G. Bimodal control of stimulated food intake by the endocannabinoid system. ***Nat Neurosci,*** 2010, 13: 281-283

11 JIMENEZ-BLASCO D, BUSQUETS-GARCIA A, HEBERT-CHATELAIN E, SERRAT R, VICENTE- GUTIERREZ C, IOANNIDOU C, GÓMEZ-SOTRES P, LOPEZ-FABUEL I, RESCH-BEUSHER M, RESEL E, ARNOUIL D, SARASWAT D, VARILH M, CANNICH A, JULIO-KALAJZIC F, BONILLA-DEL RÍO I, ALMEIDA A, PUENTE N, ACHICALLENDE S, LOPEZ-RODRIGUEZ ML, JOLLÉ C, DÉGLON N, PELLERIN L, JOSEPHINE C, BONVENTO G, PANATIER A, LUTZ B, PIAZZA PV, GUZMÁN M, BELLOCCHIO L, BOUZIER-SORE AK, GRANDES P, BOLAÑOS JP, MARSICANO G. Glucose metabolism links astroglial mitochondria to cannabinoid effects. ***Nature***. 2020 Jul;583(7817):603-608.

12.Grand prix de l'INSERM 2015. https://presse.inserm.fr/pier-vincenzo-piazza-recoit-le-grand-prix-inserm-2015/21479/

13. Grand Prix Lamonica de Neurologie de l'Académie de Science 2015. https://www.academie-sciences.fr/fr/Laureats/laureat-2015-du-prix-lamonica-de-neurologie-pier-vincenzo-piazza.html

*=Co dernier auteur

Glossaire

Abbréviations/Terme	Définition
ADMET	Caractérisation préclinique d'un médicament visant à investiguer son Administration, Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicité.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Autorisation administrative dont l'obtention est un préalable nécessaire à la vente de médicaments, tant en médecine humaine que vétérinaire. Elle est accordée, au sein de l'Union Européenne, par l'EMA (European Medicines Agency – Agence européenne des médicaments), et aux États-Unis, par la FDA (Food and Drug Administration).
ANR (Agence Nationale de la Recherche)	Agence de financement de projets de recherche publique et privée, sous forme de contrats de recherche.
ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)	Etablissement public français dont la mission est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et de délivrer les AMM (autorisations de mise sur le marché) des médicaments. Elle est l'autorité unique en matière de régulation des recherches biomédicales.
BPF ou GMP (Bonnes Pratiques de Fabrication ou Good Manufacturing Practice)	Ensemble de normes obligatoires régissant la fabrication de médicaments industriels qui permettent d'assurer la qualité pharmaceutique des médicaments et la sécurité des patients.
BLA (Biologics License Application)	Demande d'autorisation pour la commercialisation d'un produit biologique dans une ou plusieurs indication(s) définie(s) et doit apporter la preuve de la sécurité, la pureté, la puissance et l'efficacité du produit sur la base de vastes évaluations précliniques et cliniques.
Bordeaux Maze	Test comportemental ad hoc spécialement conçu afin d'évaluer la mémoire de travail dans le contexte de la trisomie 21.
BPC ou GCP (Bonnes Pratiques Cliniques ou Good Clinical Practice)	Ensemble de normes obligatoires dont l'objectif est de garantir la fiabilité des données issues des essais cliniques et la protection des participants à ces essais.
BPL ou GLP (Bonnes Pratiques de Laboratoire ou Good Laboratory Practice)	Ensemble de règles à respecter lors d'essais précliniques afin de garantir la qualité et l'intégrité des données obtenues dans la recherche et le développement de produits pharmaceutiques.
CB_1	Récepteur à 7 domaines transmembranaires de la famille des récepteurs à protéines G ; Le CB_1 est présent dans le système nerveux central et périphérique, tant dans les cellules nerveuses que dans les cellules gliales.
CB_1-SSi	Inhibiteurs spécifiques de la signalisation du récepteur cannabinoïde de type 1, CB_1.
CHMP (Comité des médicaments à usage humain ou Committee for Medicinal Products for Human Use)	Comité de l'EMA (European Medicines Agency – Agence européenne des médicaments).
CiP (Cannabis induced Psychosis)	Psychose induite par le cannabis.

Abbréviations/Terme	Définition
CMC (Chemistry, Manufacturing, Control)	Développement pharmaceutique faisant référence à la mise au point et à la validation de procédés de synthèse et de formulation d'un nouveau composé.
CRD (Cannabis Related Disorder)	Troubles liés au cannabis.
CRO (Contract Research Organization)	Sociétés de recherches sous contrat auxquelles l'industrie pharmaceutique/cosmétique peut sous-traiter la planification, la réalisation et le suivi d'études de recherche préclinique et/ou des essais cliniques.
CUD (Cannabis Use Disorders)	Troubles liés à l'usage du cannabis.
DSM-5	Version 5 du DSM, manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, parue aux États-Unis en 2013.
DSMB (Data Safety Monitoring Board)	Comité d'experts indépendants en charge de surveiller le déroulement d'une étude clinique.
EMA (European Medicine Agency ou Agence Européenne du Médicament)	Organisme de l'Union Européenne basé à Amsterdam qui coordonne l'évaluation et la supervision du développement des nouveaux médicaments dans l'Union Européenne.
Fast Track	Programme accéléré de la FDA (Food and Drug Administration) prévu pour accélérer ou faciliter la procédure d'examen des nouveaux médicaments et produits biologiques destinés au traitement d'une affection grave ou engageant le pronostic vital.
FDA (Food and Drug Administration)	Autorité américaine dont le champ de compétence couvre notamment la validation d'essais cliniques et la délivrance d'autorisations de commercialisation de médicaments et dispositifs médicaux sur le territoire américain.
ICOD (Improving Cognition in Down Syndrome)	Programme Horizon 2020 de la Commission Européenne, visant en particulier à démontrer l'efficacité de AEF0217 pour le traitement des troubles cognitifs chez les personnes atteintes du syndrome de Down.
IND (Investigational New Drug application)	Demande d'autorisation à la FDA (Food and Drug Administration) d'administrer un médicament expérimental ou un produit biologique à l'être humain aux États-Unis.
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale – Etablissement public à caractère scientifique et technologique français spécialisé dans la recherche médicale.
IRB (Institutional Review Board)	Comité d'éthique indépendant au sein ou au service de chaque établissement dans lequel un essai clinique est mené, dont le rôle est d'examiner et d'approuver chaque étude clinique le formulaire de consentement éclairé et de surveiller l'essai clinique jusqu'à sa conclusion.
KOL (Key Opinion Leader)	Un Key Opinion Leader est un individu qui par sa notoriété, son expertise ou son activité sociale intensive est susceptible d'influencer les opinions ou actions d'un grand nombre d'individus.
Maladie orpheline	Maladie pour laquelle on ne dispose d'aucun traitement efficace, les traitements existants proposés pour ces pathologies se limitant à en diminuer les symptômes. Les maladies orphelines

Abbréviations/Terme	Définition
	sont souvent des maladies rares, à savoir des pathologies dont la prévalence est faible, même s'il existe des maladies à forte prévalence pour lesquelles il n'existe pas de traitement (comme la maladie d'Alzheimer, qui est orpheline sans être rare).
NDA (New Drug Application)	Demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA.
NIDA (National Institute on Drug Abuse)	Entité de l'Institut National de la Santé américain (NIH) dédiée à la lutte contre les toxicomanies.
NIH (National Institute of Health)	Les National Institutes of Health (NIH, qu'on peut traduire par Instituts américains de la santé) sont des institutions gouvernementales des États-Unis qui s'occupent de la recherche médicale et biomédicale. Ils dépendent du Département de la Santé et des Services sociaux des États-Unis.
ODD (Orphan Drug Designation)	L'Orphan Drug Designation est une législation adoptée pour favoriser la recherche et la commercialisation de produits traitant les maladies rares. Les laboratoires éligibles à ce statut bénéficient d'une exclusivité commerciale pendant dix ans ainsi que d'incitations d'ordre scientifique, financier et un appui administratif pour le développement de produits dans ces indications.
Phases cliniques	Phase 1 : le produit est administré afin de déterminer son profil de tolérance initial, d'identifier les effets secondaires et d'évaluer la tolérance aux doses administrées, ainsi que sa répartition dans l'organisme et son impact sur le métabolisme. Phase 2 : le produit est étudié dans une population limitée de patients afin d'obtenir des signes d'efficacité préliminaires et de déterminer le niveau de dose optimal d'administration ainsi que de possibles effets secondaires et risques liés à la tolérance. Phase 3 : les essais sont menés chez un grand nombre de patients porteurs d'une maladie ciblée pour comparer le traitement étudié au traitement de référence afin de produire des données démontrant son efficacité relative et sa tolérance. Phase 4 : des essais (parfois nommés essais de Phase 4) peuvent également être conduits après l'autorisation initiale de mise sur le marché. Ces essais visent à obtenir plus d'information sur le traitement de patients dans l'indication thérapeutique ciblée. Dans certains cas, l'organisme régulateur compétent peut exiger la réalisation d'un essai clinique de Phase 4 en tant que condition d'approbation.
Phases (ou études) précliniques	Tests en laboratoire afin d'évaluer les principaux effets de la molécule et sa toxicité.
PSUR (Periodic Safety Update Report ou rapport périodique actualisé de pharmacovigilance)	Rapport produit à des dates prédéfinies par le titulaire d'autorisation de mise sur le marché après qu'un médicament ait reçu une autorisation de mise sur le marché visant à fournir des

Abbréviations/Terme	Définition
	informations complètes et à jour sur l'innocuité d'un médicament. Ce rapport doit résumer toute nouvelle preuve de sécurité, d'efficacité et d'efficience pouvant affecter l'équilibre entre les risques et les bénéfices. Ce rapport fournit aux autorités réglementaires des informations concernant les risques et identifie où des initiatives de gestion des risques peuvent être requises.
QTPP (Quality Target Product Profile)	Référentiel caractérisant le produit et le cahier des charges pour la conception du procédé de fabrication.
REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy)	Programme de la FDA (Food and Drug Administration) pour la surveillance des médicaments présentant un potentiel élevé d'effets indésirables graves et dont le but est d'assurer que les bénéfices d'un médicament surpassent ses risques.
SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions)	Effets indésirables graves inattendus suspectés.
Syndrome de délétion 22q11	Maladie génétique qui touche un enfant sur 2 000 à un enfant sur 4 000. Ce syndrome est connu sous différents noms comme le syndrome vélo-cardio-facial et le syndrome de DiGeorge. Les symptômes les plus fréquents sont des malformations cardiaques, de faibles niveaux de calcium, une déficience du système immunitaire, des troubles de la parole et du langage et des difficultés d'apprentissage. Il constitue la maladie génétique la plus fréquente après le syndrome de Down.
Syndrome de Down	Également appelé trisomie 21, trouble héréditaire présent à la naissance, causé par une copie supplémentaire du chromosome 21.
Syndrome de l'X fragile	Maladie génétique qui entraîne le plus souvent un déficit intellectuel, des troubles du comportement et des anomalies physiques.
Système Nerveux Central (SNC)	Le système nerveux central comprend l'encéphale et la moelle épinière. L'encéphale contrôle la plupart des fonctions du corps, dont la perception, les mouvements, les sensations, les pensées, la parole et la mémoire.
TDAH (Trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention)	Le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (en anglais : Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) est un trouble du neurodéveloppement caractérisé par trois types de symptômes pouvant se manifester seuls ou combinés : des difficultés d'attention et de concentration, des symptômes d'hyperactivité et d'hyperkinésie et des problèmes de gestion de l'impulsivité.
THC	Exocannabinoïde de type delta 9-tétrahydrocannabinol, principe actif du cannabis.
Tolérance	Capacité de l'organisme à supporter sans effet gênant l'administration de substances chimiques, dont des médicaments, ou des traitements par des agents physiques.
TPP (Target Product Profile)	Plan de développement résumant les objectifs cliniques et thérapeutiques du produit administré.

Abbréviations/Terme	Définition
TSA (Trouble du Spectre Autistique)	Ensemble de troubles neurobiologiques qui agissent sur le développement des personnes dites « autistes ». Ils se caractérisent notamment par des dysfonctionnements dans les interactions sociales, la communication, les comportements et les activités.
TSPT (Trouble de Stress Post Traumatique)	Troubles psychiatriques qui surviennent après un événement traumatisant. Ils se traduisent par une souffrance morale et des complications physiques qui altèrent profondément la vie personnelle, sociale et professionnelle.

Aelis Farma

Neurocentre Magendie
146, rue Léo Saignat
33 077 Bordeaux, France
Office : + 33 5 57 57 37 70
contact@aelisfarma.com