



Diophytis

NEW THERAPEUTICS FOR AGING DISEASES

**Document de
Référence 2016**

**LA BIOTECH
SPÉCIALISTE
DES MALADIES
DU VIEILLISSEMENT**



Société Anonyme à Conseil d'Administration au capital de 1.989.282,60€
Siège social : 14 avenue de l'Opéra – 75001 PARIS
RCS Paris 492 002 225

DOCUMENT DE REFERENCE



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** ») a enregistré le présent Document de référence le 28 juillet 2017 sous le numéro R.17-060. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des marchés financiers. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L621-8-1-I du code monétaire et financier, a été effectué après que l'Autorité des marchés financiers a vérifié que le document est complet et compréhensible et que les informations qu'il contient sont cohérentes. Il n'implique pas l'authentification des éléments comptables et financiers présentés par l'Autorité des marchés financiers.

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

Mot du Président

Quel bilan tirez-vous de l'année 2016 ?

2016 a été une nouvelle année d'avancée majeure pour Biophytis, alors que nous avons engagé un programme clinique ambitieux, en Europe et aux Etats-Unis, créateur de valeur pour nos candidats médicaments : Sarconeos dans la sarcopénie et Macuneos dans la DMLA. SARA-PK, terminée avec succès, a fourni des résultats très prometteurs pour Sarconeos. Le réseau de centres cliniques en Europe et aux Etats-Unis, où sera réalisée l'étude interventionnelle de phase IIb SARA-INT, a été constitué. Les autorisations ont été obtenues pour engager l'étude SARA-OBS de pré-recrutement des patients sarcopéniques. Concernant Macuneos, nous avons démarré la production des lots cliniques. Enfin, nous avons encore renforcé notre capacité scientifique en regroupant nos équipes à proximité de nos partenaires : Institut de Biologie Paris Seine, Institut de Myologie, Institut de la Vision. Biophytis a présenté un total de 6 communications aux congrès ICFSR, SCWD, et ARVO. Dès le début de 2017, nous avons renforcé la capacité financière de la Société, ainsi nous pouvons nous projeter sur les objectifs de cette année, à savoir, réaliser les programmes cliniques de phase IIb SARA et MACA.

Biophytis est-elle la seule société positionnées sur les maladies liées à l'âge ?

Biophytis est à notre connaissance la seule biotech ciblant spécifiquement les maladies dégénératives liées au vieillissement. C'est sans doute pour cela que les programmes cliniques de phase IIB, SARA et MACA, sont à la pointe sur deux pathologies à prévalence croissante, dans des indications sans traitement. Pour Sarconeos, candidat first-in-class dans la sarcopénie, SARA est le premier programme clinique ciblant l'amélioration de la mobilité. Pour Macuneos, candidat first-in-class dans la DMLA forme sèche, MACA est le premier programme ciblant la forme intermédiaire de la pathologie.

Sarconeos confirme t-il son potentiel dans le traitement de la Sarcopénie ?

Concernant Sarconeos notre candidat médicament dans la sarcopénie, l'étude SARA-PK a (i) démontré une évolution des paramètres pharmacodynamiques conforme au mécanisme d'action, (ii) confirmé l'innocuité de Sarconeos, (iii) permis de préciser la fourchette de doses à administrer lors de l'étude interventionnelle (SARA-INT), et (iv) permis de déterminer les paramètres pharmacocinétiques de Sarconeos chez le sujet âgé. L'étude SARA-OBS, en cours, permettra de mieux caractériser les patients sarcopéniques qui seront recrutés dans l'étude interventionnelle, SARA-INT. 300 patients sont suivis pendant 6 mois dans 8 centres cliniques aux Etats-Unis et en Europe. Les patients, âgés de plus de 65 ans, sont recrutés selon les critères définis par la Foundation for the National Institutes of Health, à savoir : Masse Musculaire Appendiculaire inférieure (ALMBMI < 0,8 pour les hommes, ALMBMI < 0,5 pour les femmes), et perte de mobilité, évaluée par le Short Physical Performance Battery index (SPPB ≤ 8). Les mesures, effectuées comprennent comme critères principaux le test de 6 minutes de marche et le test de 400 mètres. Finalement, l'étude interventionnelle (SARA-INT) sera menée dans les centres d'ores et déjà ouverts pour SARA-OBS,

ainsi que dans des centres additionnels. SARA-INT permettra d'évaluer l'efficacité de Sarconeos chez 333 patients sarcopéniques traités pendant 6 mois.

Pensez-vous pouvoir tester Macuneos chez des patients atteints de DMLA dès 2018 ?

Concernant Macuneos notre candidat médicament dans la DMLA, Un nouveau protocole clinico-réglementaire a été conçu qui vise à obtenir des données d'activité clinique dès 2018. Par conséquent, l'étude interventionnelle MACA-INT devrait démarrer au 2ème semestre 2018, un an plus tard que prévu en 2016, mais sur la base de données d'activité clinique, et sur un échantillon de patients parfaitement caractérisé. La phase préparatoire du programme de Phase IIb comprend la réalisation d'une étude de pharmacocinétique et sécurité chez des volontaires sains et des patients âgés atteints de DMLA intermédiaire (Etude MACA-PK). Tout d'abord dans le cadre d'une SAD prévue pour le second semestre 2017, des volontaires sains de plus de 55 ans reçoivent une série de doses uniques croissantes de Macuneos. Puis, les 3 doses seront successivement testées en MAD pendant 28 jours chez les patients atteints de DMLA au cours du premier semestre 2018. Cette étude comprend notamment l'évaluation de plusieurs paramètres pharmacodynamiques dont, l'ERG (Electro-RétinoGramme), l'adaptation à l'obscurité, la sensibilité au contraste, et l'acuité visuelle. Enfin, une période de follow-up de 2 mois sera proposée aux groupes de patients ayant été testés en MAD sous réserve d'acceptation par les autorités réglementaires. Elle doit aboutir dans le courant du second semestre de 2018. L'avantage de ce nouveau design clinique de MACA-PK est qu'il offre l'opportunité d'évaluer les effets de Macuneos dès 2018, avant le lancement de la phase interventionnelle sur des paramètres de pharmacodynamique chez des patients atteints de DMLA. Une autre étude préparatoire, MACA-OBS consistera à mieux caractériser la population cible (les patients atteints de DMLA sèche intermédiaire) et à diminuer le temps de recrutement dans les principaux centres en Europe et aux Etats-Unis. Les demandes d'autorisation de l'étude interventionnelle MACA-INT en Europe (IMPD Ph2), et aux Etats-Unis (IND Ph2) devraient être déposées au second semestre 2018. MACA-INT impliquera une vingtaine de centres d'investigations cliniques en Europe et aux Etats-Unis, comprendra 300 patients, et le critère principal sera la progression de la taille de l'atrophie géographique mesurée par autofluorescence du fond de l'œil.

Souhaitez-vous co-développer Sarconeos ou Macuneos avec des partenaires industriels ?

Notre priorité est aujourd'hui de poursuivre le développement de nos candidats médicaments Sarconeos et Macuneos jusqu'à la démonstration de leur activité clinique chez des patients dans les indications principales ciblées. Nous n'envisageons pas de commercialiser directement ces médicaments et choisirons au moment opportun les meilleurs partenaires pour co-développer nos deux candidats médicaments jusqu'aux autorisations de mise sur le marché, une fois la preuve de leur activité clinique faite, au plus tôt en 2018.

Table des matières

1. PERSONNES RESPONSABLES	14
1.1. RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE.....	14
1.2. ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE.....	14
1.3. RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE	14
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	15
2.1. COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES.....	15
2.2. COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS	15
3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	16
3.1. INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES.....	16
4. FACTEURS DE RISQUE	18
4.1. RISQUES LIES AUX PRODUITS DE LA SOCIETE	20
4.1.1. <i>Les produits en cours de développement par la Société doivent faire l'objet d'études précliniques et cliniques coûteuses, rigoureuses et très réglementées, dont le nombre, les délais de réalisation et l'issue sont incertains</i>	<i>20</i>
4.1.2. <i>La Société pourrait ne pas trouver de partenariats pour assurer le développement clinique et commercial de ses produits, ce qui nécessiterait un financement important</i>	<i>22</i>
4.1.3. <i>Des interactions avec d'autres médicaments pourraient retarder ou empêcher la commercialisation des produits de la Société</i>	<i>22</i>
4.1.4. <i>Malgré une approche spécifique du traitement de la sarcopénie (Sarconeos) et de la DMLA (Macuneos), la Société intervient dans un environnement concurrentiel.....</i>	<i>22</i>
4.1.5. <i>L'absence de produits du même type sur le marché de Sarconeos et Macuneos génère de nombreuses inconnues.....</i>	<i>23</i>
4.1.6. <i>Des solutions thérapeutiques alternatives, actuellement à des stades de développement variés, pourraient réduire la taille du marché potentiel de la Société.....</i>	<i>23</i>
4.1.7. <i>La commercialisation des produits de la Société pourrait ne pas être un succès.....</i>	<i>23</i>
4.1.8. <i>La Société est dépendante d'un nombre limité de fournisseurs et prestataires.....</i>	<i>24</i>
4.1.9. <i>Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés</i>	<i>24</i>
4.1.10. <i>La stratégie de développement de la Société pourrait dépendre de sa capacité à gérer sa croissance interne</i>	<i>25</i>
4.1.11. <i>La responsabilité de la Société pourrait être mise en jeu par l'intermédiaire de ses co-contractants et de ses sous-traitants</i>	<i>25</i>
4.2. RISQUES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES	26
4.2.1. <i>Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif.....</i>	<i>26</i>
4.2.2. <i>Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques qui seront nécessaires à l'obtention des autorisations de mise sur le marché des produits thérapeutiques de la Société</i>	<i>27</i>
4.2.3. <i>Risques liés au remboursement et déremboursement des médicaments et traitements</i>	<i>28</i>
4.2.4. <i>Risques liés aux portefeuilles de brevets et licences</i>	<i>29</i>
4.2.5. <i>Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits</i>	<i>33</i>
4.2.6. <i>Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés potentiels.....</i>	<i>34</i>
4.3. RISQUES INDUSTRIELS LIES A L'UTILISATION DE PRODUITS DANGEREUX POUR LA SANTE ET/OU POUR L'ENVIRONNEMENT	34
4.4. RISQUES FINANCIERS	34
4.4.1. <i>Risque de dilution</i>	<i>34</i>
4.4.2. <i>Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles</i>	<i>35</i>
4.4.3. <i>Risques liés à l'utilisation future des déficits reportables</i>	<i>36</i>
4.4.4. <i>Risques liés au Crédit d'Impôt Recherche</i>	<i>36</i>
4.4.5. <i>Risques liés aux avances remboursables et subventions publiques</i>	<i>37</i>

4.4.6.	<i>Risques liés à la perte ou aux modifications du statut de Jeune Entreprise Innovante ..</i>	38
4.5.	ASSURANCE ET COUVERTURE DES RISQUES	38
4.6.	RISQUES DE MARCHÉ	42
4.6.1.	<i>Risques de liquidité.....</i>	42
4.6.2.	<i>Risques de change.....</i>	43
4.6.3.	<i>Risque de crédit.....</i>	43
4.6.4.	<i>Risques de taux d'intérêt.....</i>	43
4.6.5.	<i>Risques sur actions.....</i>	44
4.7.	FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES.....	44
5.	INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR	45
5.1.	HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE	45
5.1.1.	<i>Dénomination sociale de la Société.....</i>	45
5.1.2.	<i>Lieu et numéro d'enregistrement de la Société.....</i>	45
5.1.3.	<i>Date de constitution et durée.....</i>	45
5.1.4.	<i>Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable.....</i>	45
5.1.5.	<i>Etablissement principal.....</i>	45
5.1.6.	<i>Historique de la société.....</i>	45
5.2.	INVESTISSEMENTS.....	50
5.2.1.	<i>Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices.....</i>	50
5.2.2.	<i>Principaux investissements en cours de réalisation.....</i>	50
5.2.3.	<i>Principaux investissements réalisés.....</i>	50
6.	APERÇU DES ACTIVITES	51
6.1.	POSITIONNEMENT : MOLECULES ACTIVES NATURELLES ET VIEILLISSEMENT	52
6.1.1.	<i>Le contexte des maladies dégénératives du vieillissement.....</i>	52
6.1.2.	<i>La plateforme de recherche de candidats médicaments.....</i>	53
6.1.3.	<i>La stratégie de développement de candidats médicaments.....</i>	56
6.1.4.	<i>Le pipeline.....</i>	57
6.1.5.	<i>Le modèle économique.....</i>	59
6.2.	PROGRAMME SARCOPENIE ET AUTRES DYSTROPHIES MUSCULAIRES	63
6.2.1.	<i>Maladie et épidémiologie.....</i>	63
6.2.2.	<i>Hypothèse médicale.....</i>	68
6.2.3.	<i>Preuve de concept.....</i>	74
6.2.4.	<i>Prochaines étapes de développement de Sarconeos.....</i>	84
6.2.5.	<i>Développement de BIO103 sur d'autres dystrophies musculaires.....</i>	87
6.2.6.	<i>Concurrence.....</i>	89
6.3.	PROGRAMME DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA).....	93
6.3.1.	<i>Maladie et épidémiologie.....</i>	93
6.3.2.	<i>Hypothèse scientifique.....</i>	95
6.3.3.	<i>Preuve de concept.....</i>	101
6.3.4.	<i>Prochaines étapes du développement de Macuneos.....</i>	108
6.3.5.	<i>Développement de BIO203.....</i>	110
6.3.6.	<i>Concurrence.....</i>	110
6.4.	ORGANISATION DE LA SOCIETE	114
6.4.1.	<i>Organisation.....</i>	114
6.4.2.	<i>Comité Scientifique.....</i>	116
7.	ORGANIGRAMME	118
7.1.	ORGANIGRAMME DE LA SOCIETE	118
7.2.	FILIALES ET PARTICIPATIONS.....	118
7.3.	FLUX FINANCIERS DU GROUPE	119
8.	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS.....	120
8.1.	PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS.....	120
8.1.1.	<i>Propriétés immobilières louées.....</i>	120

8.1.2. <i>Autres immobilisations corporelles</i>	121
8.2. QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES.....	121
9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT	122
9.1. PRESENTATION GENERALE	122
9.1.1. <i>Présentation générale</i>	122
9.2. COMPARAISON DES COMPTES DES DEUX DERNIERS EXERCICES	122
9.2.1. <i>Formation du résultat opérationnel et du résultat net</i>	122
9.2.2. <i>Analyse du bilan</i>	125
10. TRESORERIE ET CAPITAUX	128
10.1. INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT	128
10.1.1. <i>Financement par le capital</i>	128
10.1.2. <i>Financement par le crédit d'impôt recherche</i>	129
10.1.3. <i>Financement par avances remboursables et subventions</i>	129
10.1.4. <i>Financement par emprunts</i>	131
10.1.5. <i>Engagements hors bilan</i>	135
10.2. FLUX DE TRESORERIE.....	136
10.2.1. <i>Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles</i>	136
10.2.2. <i>Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements</i>	136
10.2.3. <i>Flux de trésorerie liés aux activités de financement</i>	136
10.3. CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT.....	136
10.4. RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX.....	137
10.5. SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS	137
11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INDUSTRIELLE.....	138
11.1. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT	138
11.2. BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS	139
11.2.1. <i>Politique de protection de la propriété industrielle</i>	139
11.2.2. <i>Brevets et demandes de brevets dont la Société est propriétaire ou licenciée</i>	140
11.2.3. <i>Litiges</i>	149
11.3. CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHE, DE PRESTATIONS DE SERVICES ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE.....	149
11.3.1. <i>Contrats de collaboration, de recherche, de prestations de service et de licence accordés par la Société ou concédés à cette dernière</i>	149
11.3.2. <i>Contrats relatifs à l'exploitation de la propriété industrielle</i>	150
11.4. AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INDUSTRIELLE	154
11.4.1. <i>Les Marques</i>	154
11.4.2. <i>Les Noms de domaine</i>	157
12. INFORMATION SUR LES TENDANCES	158
12.1. PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE.....	158
12.2. TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE.....	158
13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	159
14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE.....	160
14.1. DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....	160
14.1.1. <i>Composition du Conseil d'administration</i>	160
14.1.2. <i>Autres mandats sociaux</i>	162
14.1.3. <i>Biographies des administrateurs</i>	164
14.1.4. <i>Direction de BIOPHYTIS BRESIL</i>	167
14.1.5. <i>Direction de BIOPHYTIS INC.</i>	167
14.2. CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE .	167

14.3. ENGAGEMENTS DE CONSERVATION PAR LES ADMINISTRATEURS ET LES MEMBRES DE LA DIRECTION GENERALE	168
15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS	170
15.1. REMUNERATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX.....	170
15.2. SOMMES PROVISIONNEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES ET AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES MANDATAIRES SOCIAUX	178
15.3. ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT, BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS, OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS OU AUTRES TITRES ATTRIBUES AUX MANDATAIRES SOCIAUX	179
15.4. ELEMENTS DE REMUNERATION ET AVANTAGES DUS OU SUSCEPTIBLES D'ETRE DUS A RAISON OU POSTERIEUREMENT A LA CESSATION DES FONCTIONS DE DIRIGEANTS DE LA SOCIETE	180
15.5. PRETS ET GARANTIES ACCORDEES AUX DIRIGEANTS	180
16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	181
16.1. DIRECTION DE LA SOCIETE	181
16.2. INFORMATIONS SUR LES CONTRATS LIANT LES DIRIGEANTS ET LA SOCIETE	181
16.3. CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	181
16.3.1. <i>Conseil d'administration</i>	181
16.3.2. <i>Comités spécialisés</i>	182
16.3.3. <i>Comité d'Audit</i>	183
16.3.4. <i>Comité Scientifique</i>	184
16.3.5. <i>Comité de Rémunérations et de Gouvernance</i>	186
16.3.6. <i>Censeurs</i>	188
16.4. DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	188
16.5. RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE	191
17. SALARIÉS.....	192
17.1. NOMBRE DE SALARIES ET REPARTITION PAR FONCTION	192
17.1.1. <i>Organigramme opérationnel à la date d'enregistrement du présent Document de référence</i>	192
17.1.2. <i>Nombre et répartition des effectifs</i>	192
17.1.3. <i>Statut collectif</i>	192
17.1.4. <i>Clauses des contrats de travail</i>	193
17.1.5. <i>Durée du travail</i>	193
17.1.6. <i>Litiges</i>	193
17.1.7. <i>Rémunération</i>	193
17.2. PARTICIPATIONS ET STOCK OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION	193
17.3. PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE.....	194
17.4. CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION.....	194
18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	195
18.1. REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE.....	195
18.2. ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION	197
18.3. DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	197
18.4. CONTROLE DE LA SOCIETE	197
18.5. ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE.....	197
18.6. ETAT DES NANTISSEMENTS D' ACTIONS DE LA SOCIETE	198
19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTÉS.....	199
19.1. CONVENTIONS INTRA-GROUPE	199
19.2. OPERATIONS AVEC LES APPARENTES	200
19.3. RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2016.....	201

19.4. RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2015.....	204
20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIÉTÉ.....	209
20.1. COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN NORMES IFRS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2016	209
<i>Etat de situation financière consolidée</i>	209
<i>Compte de résultat consolidé</i>	210
<i>Etat du résultat global consolidé</i>	210
<i>Etat de variation des capitaux propres consolidés</i>	211
<i>Etat des flux de trésorerie consolidés</i>	212
<i>Notes aux états financiers consolidés</i>	213
<i>Note 1 : Présentation Note 1 : Information générale relative à la Société</i>	213
<i>Note 2: Principes, règles et méthodes comptables</i>	213
<i>Note 3: Brevets et logiciels</i>	227
<i>Note 4: Immobilisations corporelles</i>	228
<i>Note 5 : Autres créances</i>	229
<i>Note 6 : Trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	229
<i>Note 7 : Actifs et passifs financiers et effets sur le résultat</i>	229
<i>Note 8 : Capital</i>	230
<i>Note 9 : Bons de souscriptions d'actions et bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises</i>	232
<i>Note 10 : Emprunts et dettes financières</i>	234
<i>Note 11 : Engagements envers le personnel</i>	241
<i>Note 12 : Passifs courants</i>	242
<i>Note 13 : Détails des charges et produits par fonction</i>	242
<i>Note 14 : Produits et charges financiers nets</i>	243
<i>Note 15 : Impôts sur les bénéfices</i>	243
<i>Note 16 : Résultat par action</i>	244
<i>Note 17 : Parties liées</i>	244
<i>Note 18 : Engagements hors bilan</i>	246
<i>Note 19 : Gestion et évaluation des risques financiers</i>	247
<i>Note 20 : Evènements post-clôture</i>	249
20.2. INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA	249
20.3. ETATS FINANCIERS	249
20.4. VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES ANNUELLES	250
20.4.1. <i>Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis conformément au référentiel IFRS - Exercice clos au 31 décembre 2016</i>	250
20.5. DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES	252
20.6. POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES.....	252
20.6.1. <i>Dividendes et réserves distribués par la Société au cours des trois derniers exercices</i>	252
20.6.2. <i>Politique de distribution</i>	253
20.7. PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	253
20.8. CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE	253
21. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	254
21.1. CAPITAL SOCIAL	254
21.1.1. <i>Montant du capital social</i>	254
21.1.2. <i>Titres non représentatifs du capital</i>	254
21.1.3. <i>Etat des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société</i>	254
21.1.4. <i>Acquisition par la Société de ses propres actions</i>	254
21.1.5. <i>Capital potentiel</i>	257
21.1.6. <i>Capital autorisé</i>	262

21.1.7.	<i>Informations sur le capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option</i>	268
21.1.8.	<i>Historique du capital social</i>	268
21.2.	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	272
21.2.1.	<i>Objet social</i>	272
21.2.2.	<i>Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction</i>	273
21.2.3.	<i>Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société</i>	281
21.2.4.	<i>Modalités de modification des droits des actionnaires</i>	282
21.2.5.	<i>Assemblées générales d'actionnaires</i>	282
21.2.6.	<i>Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle</i>	286
21.2.7.	<i>Offres publiques</i>	286
21.2.8.	<i>Stipulations particulières régissant les modifications du capital</i>	286
22.	CONTRATS IMPORTANTS	287
22.1.	CONTRATS DE PRESTATION DE SERVICES, CONTRATS DE RECHERCHE ET COLLABORATION	287
22.1.1.	<i>Contrat de prestations de recherches</i>	287
22.1.2.	<i>Contrats de recherche et collaboration</i>	287
22.1.3.	<i>Contrats d'exploitation et règlement de copropriété</i>	288
22.1.4.	<i>Contrats de conseils scientifiques – Key opinion leaders</i>	288
22.1.5.	<i>Contrats de consultant – Comité de pilotage SARA</i>	288
22.1.6.	<i>Contrat de consultant – International Pharma – Med Ltd</i>	288
22.1.7.	<i>Contrats de consultant – mission générale</i>	288
22.1.8.	<i>Convention d'occupation temporaire du domaine public</i>	289
22.1.9.	<i>Contrat de prestation d'essais cliniques Icon</i>	289
22.1.10.	<i>Contrat de prestation d'essais cliniques SGS</i>	290
22.1.11.	<i>Contrat de prestation de services relatif à la plateforme de données cliniques SARA</i>	290
22.2.	SUBVENTIONS, AIDES ET CONTRATS DE FINANCEMENT	291
22.3.	AUTRES CONTRATS	292
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS	293
24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	294
25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	295
26.	GLOSSAIRE	296
27.	ANNEXES	305
27.1.	COMPTES ANNUELS DE LA SOCIETE ETABLIS POUR L'EXERCICE CLOS AU 31 DECEMBRE 2016	305
	<i>Bilan – Actif</i>	305
	<i>Bilan – Passif</i>	306
	<i>Compte de résultat</i>	307
	<i>Annexe des comptes annuels</i>	308
	Note 1 : Présentation de l'activité et des évènements majeurs	308
	Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables	310
	Note 3 : Immobilisations incorporelles, corporelles et financières	315
	Note 4 : Autres créances	317
	Note 5 : Détail des produits à recevoir	318
	Note 6 : Valeurs mobilières de placement et trésorerie	318
	Note 7 : Comptes de régularisation	319
	Note 8 : Capitaux propres	319
	Note 9 : Instruments de capitaux propres	321
	Note 10 : Provisions pour risques et charges	322

Note 11 : Avances conditionnées	323
Note 12 : Emprunts auprès des établissements de crédit.....	325
Note 13 : Emprunts et dettes financières divers	326
Note 14 : Echéances des dettes à la clôture.....	327
Note 15 : Détail des charges à payer	328
Note 16 : Transfert de charges	328
Note 17 : Produits et charges financiers	329
Note 18 : Produits et charges exceptionnels.....	329
Note 19 : Impôts sur les bénéfices.....	329
Note 20 : Parties liées.....	330
Note 21 : Engagements hors bilan.....	332
Note 22 : Effectifs.....	335
Note 23 : Tableau des filiales et participations.....	335
Note 24 : Honoraires des commissaires aux comptes	335
27.2. RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS.....	336
27.3. PROPRIETE INTELECTUELLE.....	338

REMARQUES GENERALES

Définitions

Dans le présent Document de référence, et sauf indication contraire :

*Les termes la « **Société** » ou « **Biophytis** » désignent la société Biophytis SA dont le siège social est situé 14 avenue de l'Opéra, 75001 Paris, France, immatriculée au Registre de Commerce de Paris sous le numéro 492 002 225.*

En application de l'article 28 du Règlement CE n°809/2004, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document de référence :

- Les comptes établis en normes IFRS et les comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2015, présentés aux pages 192 et 288, ainsi que les rapports du commissaire aux comptes afférent, présentés dans le document de référence enregistré auprès de l'AMF le 28 avril 2016 sous le numéro R.16-036.

- Les comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 et le 31 décembre 2013, présentés à la page 181, ainsi que le rapport du commissaire aux comptes afférent, présenté dans le document de base enregistré auprès de l'AMF le 18 juin 2015 sous le numéro n°I.15-0055.

Avertissement

Le présent document de référence contient des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché sur lequel celle-ci opère. Ces informations proviennent d'études réalisées soit par des sources internes soit par des sources externes (ex : publications du secteur, études spécialisées, informations publiées par des sociétés d'études de marché, rapports d'analystes). La Société estime que ces informations donnent à ce jour une image fidèle de son marché de référence et de son positionnement concurrentiel sur ce marché. Toutefois, ces informations n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant et la Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats.

Le présent Document de référence comporte également des informations sur les objectifs et les axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « estimer », « considérer », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entend », « devrait », « souhaite » et « pourrait » ou toute autre variante ou terminologie similaire. L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et axes de développement ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme une garantie que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Il s'agit d'objectifs qui par nature pourraient ne pas être réalisés et les informations produites dans le présent Document de référence pourraient se révéler erronées sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, sous réserve de la réglementation applicable, notamment le Règlement général de l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** »).

Les investisseurs sont également invités à prendre en considération les facteurs de risque décrits à la section 4 « Facteurs de risque » du présent Document de référence avant de

prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques serait susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers ou objectifs de la Société. Par ailleurs, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient ainsi perdre tout ou partie de leur investissement.

Un glossaire regroupant les principaux termes scientifiques et techniques utilisés figure en annexe au présent Document de référence.

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1. RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE

Monsieur Stanislas Veillet,
Président-Directeur Général

1.2. ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE

Paris, le 28 juillet 2017,

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

J'ai obtenu du contrôleur légal des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle il indique avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes donnés dans le présent Document de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du Document de référence.

Les informations financières historiques présentées dans ce document ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux.

Le rapport d'audit des Commissaires aux Comptes sur les comptes établis en normes françaises pour l'exercice clos au 31 décembre 2016 contient une observation. »

1.3. RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE

Monsieur Jean-Christophe Montigny
Directeur administratif et financier
Adresse : UPMC BC9, 4 place Jussieu, 75252 Paris cedex 05
Téléphone : 01 44 27 23 00
Adresse électronique : investors@biophytis.com

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1. COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

ERNST & YOUNG ET AUTRES

Adresse : 1-2 Place des Saisons, Paris La Défense 1, 92400 Courbevoie

Représenté par M. Frédéric MARTINEAU

Date de nomination : 10 juin 2016

Durée du mandat : 6 ans

Date de l'expiration du mandat : lors de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

GRANT THORNTON

Adresse : 29, rue du Pont, 92200 Neuilly-sur-Seine

Représenté par M. Laurent BOUBY

Date de nomination : 16 avril 2015

Durée du mandat : 6 ans

Date de l'expiration du mandat : lors de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020

2.2. COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS

AUDITEX

Adresse : 1-2 Place des Saisons, Paris La Défense 1, 92400 Courbevoie

Représenté par Christian Scholer Date de nomination : 10 juin 2016

Durée du mandat : 6 ans

Date de l'expiration du mandat : lors de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

INSTITUT DE GESTION ET D'EXPERTISE COMPTABLE – IGEC

Adresse : 22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine

Représenté par M. Pascal LECLERC

Date de nomination : 16 avril 2015

Durée du mandat : 6 ans

Date de l'expiration du mandat : lors de l'Assemblée Générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

3.1. INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES

Les informations financières sélectionnées et présentées ci-dessous sont extraites des comptes consolidés du Groupe établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 figurant à la section 20.1 « Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 » du Document de référence.

Ces données comptables et opérationnelles ci-après sélectionnées doivent être lues en relation avec les informations contenues dans les sections 9 « Examen de la situation financière et du résultat » et 10 « Trésorerie et capitaux ».

Bilans simplifiés (en milliers d'euros) Normes IFRS	31/12/2015	31/12/2016
TOTAL ACTIF	13 542	8 393
Actifs non courants	2 710	2 501
<i>dont immobilisations incorporelles</i>	2 244	2 125
<i>dont immobilisations corporelles</i>	194	276
<i>dont autres actifs financiers non courants</i>	272	99
Actif courants	10 831	5 892
<i>dont autres créances</i>	1 422	2 827
<i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	9 409	3 066
TOTAL PASSIF	13 542	8 393
Total des capitaux propres	11 598	4 519
<i>Capitaux Propres, part du groupe</i>	11 629	4 549
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>	(31)	(30)
Passifs non courants	428	962
<i>dont engagements envers le personnel</i>	25	48
<i>dont dettes financières non courantes</i>	403	913
Passifs courants	1 515	2 913
<i>dont dettes financières courantes</i>	399	176
<i>dont dettes fournisseurs et comptes rattachés</i>	701	1 920
<i>dont dettes fiscales et sociales</i>	361	722
<i>dont autres créditeurs et dettes diverses</i>	54	94
Comptes de résultat simplifiés (en milliers d'euros) Normes IFRS	31/12/2015	31/12/2016
Produits opérationnels	532	1 667
<i>dont chiffre d'affaires net</i>	-	-
Charges opérationnelles	(5 575)	(9 609)
Résultat opérationnel	(5 043)	(7 942)
Résultat net	(5 233)	(7 954)
<i>Résultat net par action</i>	<i>(1,08)</i>	<i>(1,28)</i>

Tableaux des flux de trésorerie simplifiés (en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Normes IFRS		
Flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles	(3 301)	(6 633)
<i>Dont capacité d'autofinancement</i>	(2 565)	(6 848)
<i>(-) Dont variation du BFR</i>	736	(216)
Flux de trésorerie lié aux activités d'investissement	(6)	(129)
Flux de trésorerie lié aux activités de financement	12 705	407
Incidence des variations des cours de devises	2	12
Variation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	9 400	(6 343)
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture	9	9 409
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture	9 409	3 066
Niveau d'endettement net (en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Normes IFRS		
+ Dettes financières non courantes	403	913
+ Dettes financières courantes	399	176
- Trésorerie et équivalents de trésorerie	(9 409)	(3 066)
Total endettement net	(8 607)	(1 977)

4. FACTEURS DE RISQUE

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent document de référence, y compris les facteurs décrits dans le présent chapitre, avant de décider d'acquiescer ou de souscrire des actions de la Société. Dans le cadre de la préparation du présent document de référence, la Société a procédé à une revue des risques qu'elle estime, à la date du présent document de base, comme étant susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses perspectives, ses résultats ou son développement.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques présentée au présent Chapitre 4 n'est pas exhaustive et que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du présent document de référence, comme susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement, peuvent exister ou pourraient survenir.

Biophytis a développé un portefeuille de produits innovants à différents stades de développement qui s'adresse aux pathologies de dégénérescence liée à l'âge.

Les deux technologies de produits en développement concernent deux types de pathologies : la sarcopénie (dégénérescence des *muscles squelettiques*) et la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge).

La société a concentré l'essentiel de ses investissements au développement de deux produits Sarconeos (sarcopénie) et Macuneos (DMLA sèche), en développement clinique. Par ailleurs, la société a prolongé ses recherches en constituant des produits de 2^{ème} génération, BIO103 (sarcopénie) et BIO203 (DMLA), en phase de développement préclinique.

La société doit encore franchir de nombreuses étapes avant de pouvoir commercialiser Sarconeos et Macuneos. Cette commercialisation soit par Biophytis, soit par un tiers licencié, pourra avoir lieu après avoir passé avec succès les différentes phases cliniques, puis avoir obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

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

Biophytis attire donc l'attention des lecteurs sur les risques liés à l'absence de chiffre d'affaires en attendant une première vente de licences de Sarconeos et Macuneos qui pourrait intervenir au cours de l'exercice 2018, et à ceux inhérents aux résultats des essais cliniques.

Les principaux facteurs de risque liés à la Société ou son secteur d'activité sont présentés ci-dessous :

Paragraphes	Typologies de risque	Risques
4.1.1	Risques liés aux produits	Les produits en cours de développement par la Société doivent faire l'objet d'études précliniques et cliniques coûteuses, rigoureuses et très réglementées, dont le nombre, les délais de réalisation et l'issue sont incertains
4.1.2		La Société pourrait ne pas trouver de partenariats pour assurer le développement clinique et commercial de ses produits, ce qui nécessiterait un financement important
4.1.3		Des interactions avec d'autres médicaments pourraient retarder ou empêcher la commercialisation des produits de la Société
4.1.4		Malgré une approche spécifique du traitement de la sarcopénie (Sarconeos) et de la DMLA (Macuneos), la Société intervient dans un environnement concurrentiel
4.1.5		L'absence de produits du même type sur le marché de Sarconeos et Macuneos génère de nombreuses inconnues
4.1.6		Des solutions thérapeutiques alternatives, actuellement à des stades de développement variés, pourraient réduire la taille du marché potentiel de la Société
4.1.7		La commercialisation des produits de la Société pourrait ne pas être un succès
4.1.8		La Société est dépendante d'un nombre limité de fournisseurs et prestataires
4.1.9		Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés
4.1.10		La stratégie de développement de la Société pourrait dépendre de sa capacité à gérer sa croissance interne
4.1.11		La responsabilité de la Société pourrait être mise en jeu par l'intermédiaire de ses cocontractants et de ses sous-traitants
4.2.1	Risques juridiques et réglementaires	Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif
4.2.2		Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques qui seront nécessaires à l'obtention des autorisations de mise sur le marché des produits thérapeutiques de la Société
4.2.3		Risques liés au remboursement et déremboursement des médicaments et traitements
4.2.4		Risques liés aux portefeuilles de brevets et licences
4.2.5		Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits
4.2.6		Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés potentiels
4.3	Risques industriels liés à l'utilisation de produits dangereux pour la santé et/ou pour l'environnement	

Paragraphes	Typologies de risque	Risques
4.4.1	Risques financiers	Risque de dilution
4.4.2		Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles
4.4.3		Risques liés à l'utilisation future des déficits reportables
4.4.4		Risques liés au Crédit d'Impôt Recherche
4.4.5		Risques liés aux avances remboursables et subventions publiques
4.4.6		Risques liés à la perte ou aux modifications du statut de Jeune Entreprise Innovante
4.4.7		Risques liés aux changements de méthodes comptables dans les comptes sociaux
4.5	Assurance et couverture des risques	
4.6.1	Risques de marché	Risques de liquidité
4.6.2		Risques de change
4.6.3		Risque de crédit
4.6.4		Risques de taux d'intérêt
4.6.5		Risques sur actions
4.7	Faits exceptionnels et litiges	

4.1. RISQUES LIES AUX PRODUITS DE LA SOCIETE

4.1.1. Les produits en cours de développement par la Société doivent faire l'objet d'études précliniques et cliniques coûteuses, rigoureuses et très réglementées, dont le nombre, les délais de réalisation et l'issue sont incertains

La Société mène des programmes précliniques (BIO103 et BIO203) et cliniques (Sarconeos et Macuneos) ayant comme objectif principal le développement et la commercialisation de solutions thérapeutiques pour le traitement de la sarcopénie et de la DMLA.

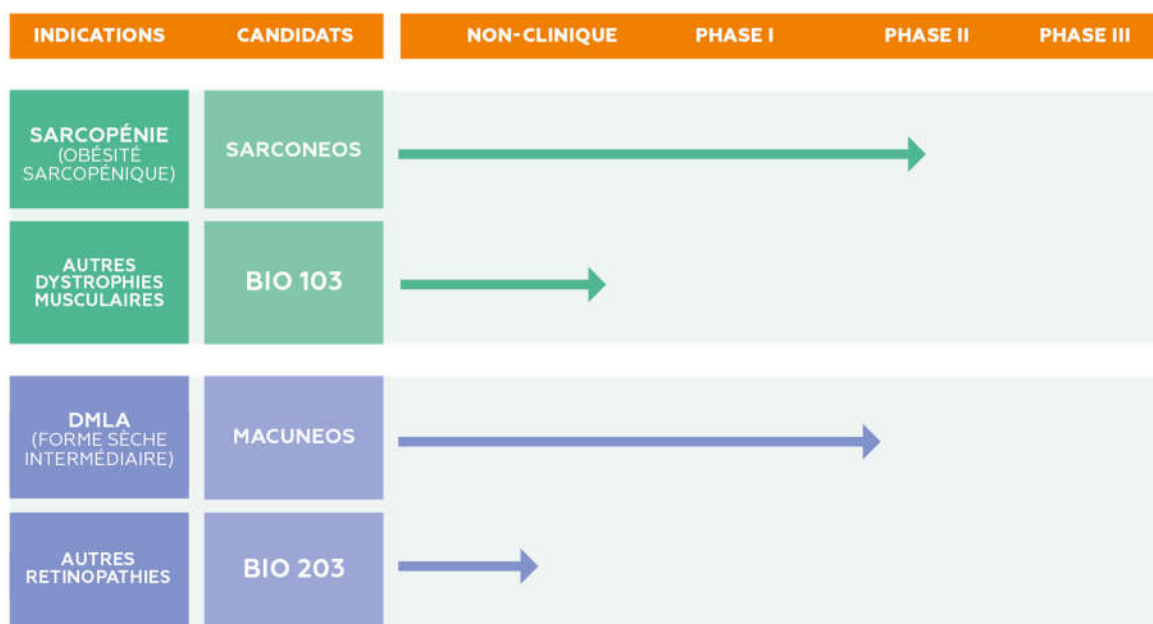
Le développement d'un candidat-médicament est un processus long et onéreux se déroulant en plusieurs phases distinctes, chacune étant coûteuse et pouvant conduire à un échec ou un retard dans l'obtention de l'autorisation et de la commercialisation du produit.

En outre, les autorités réglementaires des différents pays dans lesquels ses produits pourraient être commercialisés, peuvent avoir une interprétation des résultats différente de celle de la Société et pourraient, en tout état de cause, demander de façon discrétionnaire des tests supplémentaires ou imposer, lors de ces essais, des exigences additionnelles et imprévues. La Société ne peut par conséquent garantir que les essais cliniques aboutiront à des résultats commercialisables ou que ces essais cliniques seront réalisés dans des délais permettant une commercialisation rentable.

De manière générale, le temps de développement d'un médicament en santé humaine est long, souvent supérieur à 10 ans, entre la découverte de la molécule (candidat médicament) et la mise à disposition du médicament pour des patients.

Dans le cas du développement d'un médicament visant une population large, les phases de sélection et précliniques peuvent durer de 2 à 4 ans. Les phases I (études simple dose et multiples doses) peuvent prendre entre 1 à 2 ans, suivies de phases II qui peuvent prendre entre 2 et 4 ans, puis d'une ou plusieurs phases III prenant en tout 3 à 5 ans. Enfin l'Autorisation de Mise sur le Marché peut prendre de 1 à 3 ans. Néanmoins ces durées approximatives demeurent très variables en fonction de la nature des candidats-médicaments (nouvelle entité chimique, produit biologique) et des pathologies ciblées (maladies rares ou traitement thérapeutique aigu ou chronique).

Depuis le début de ses activités en 2006, la Société a développé 2 plateformes technologiques de recherche. Les étapes déjà réalisées par la Société à la date du présent Document de référence sont les suivantes :



La Société pourrait ne pas obtenir les autorisations auprès des agences réglementaires pour démarrer les études cliniques prévues, éprouver des difficultés à recruter des patients (étant précisé que les délais de recrutement pour les essais cliniques sont de plus en plus importants) et à les retenir afin de participer aux essais cliniques. Une fois recrutés, les patients participant à ces essais pourraient, à tout moment et sans avoir à se justifier, suspendre ou mettre un terme à leur participation. Si un trop grand nombre de patients mettaient un terme à leur participation à un essai clinique, l'analyse des résultats de cette étude pourrait ne plus avoir de portée statistique suffisante.

L'entrée en phase III ou la commercialisation de certains candidats médicaments exposera des échantillons de population plus larges au candidat-médicament en question qui pourraient ainsi révéler des problèmes de sécurité, des effets secondaires indésirables, une absence d'efficacité ou des interactions qui n'auraient jusqu'alors pas été prévues ni détectées. Par ailleurs, les études de phase III peuvent également déclencher ou aggraver des pathologies préexistantes ou non, inconnues actuellement, ce qui pourrait retarder, voire interrompre le développement des produits concernés. En outre, la réalisation de certaines études cliniques pourrait nécessiter la conclusion de partenariats par la Société, notamment pour les besoins d'une large étude de phase III. En conséquence la Société sera soumise aux risques décrits aux paragraphes 4.1.2 et 4.2.2 du présent Document de référence.

4.1.2. La Société pourrait ne pas trouver de partenariats pour assurer le développement clinique et commercial de ses produits, ce qui nécessiterait un financement important

La Société envisage de conduire les essais cliniques de phase III en partenariat. Cette démarche nécessitera de passer des accords avec des laboratoires pharmaceutiques qu'elle n'est pas certaine à ce jour de conclure (se référer au paragraphe 4.2.2 ci-dessous). Par ailleurs, la conduite de ces essais cliniques nécessitera d'importantes ressources financières, dont la Société pourrait ne pas disposer. Par conséquent, la capacité de la Société à engager de telles ressources dépendra de sa capacité à obtenir un financement adéquat.

Tout retard, insuffisance, ou incapacité à obtenir un tel financement ou l'impossibilité de l'obtenir à un coût acceptable pourrait retarder ou empêcher la réalisation des essais cliniques de phase III pour le Sarconeos et Macuneos dans le ou les pays concernés et pourrait par conséquent avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.3. Des interactions avec d'autres médicaments pourraient retarder ou empêcher la commercialisation des produits de la Société

Les produits de la Société pourront être amenés à être utilisés en combinaison avec d'autres médicaments. La Société mènera des études afin d'évaluer les risques d'interactions de ses produits avec d'autres médicaments et traitements pris conjointement. Ces études ne peuvent, par nature, couvrir toutes les combinaisons possibles. De plus, il ne peut être garanti que les produits de la Société n'auront pas d'interaction négative avec d'autres médicaments ou traitements parmi des populations non couvertes par les études ou que de telles interactions ne se révéleront pas une fois les produits mis sur le marché. Ces interactions pourraient avoir des effets secondaires indésirables, inacceptables ou non détectés ou réduire ou anéantir l'efficacité des produits de la Société, ce qui pourrait diminuer le potentiel commercial des produits de la Société, ralentir leur développement, et, par conséquent, avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.1.4. Malgré une approche spécifique du traitement de la sarcopénie (Sarconeos) et de la DMLA (Macuneos), la Société intervient dans un environnement concurrentiel

La Société opère sur un segment de marché concurrentiel (se référer au 6.2.4 et 6.3.4). Les laboratoires pharmaceutiques, les sociétés de biotechnologie, les institutions, les universités et les autres organismes de recherche, sont activement engagés dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de réponses thérapeutiques à la sarcopénie et la DMLA.

La Société ne peut garantir que des concurrents ne développeront pas des produits alternatifs concurrençant avec succès les produits de la Société, en termes d'efficacité, de mode d'action, de prix, de commercialisation ou étant considérés par le marché comme étant de qualité similaire ou supérieure aux produits de la Société ou les rendant obsolètes. Par ailleurs, la Société ne peut garantir que des concurrents n'obtiendront pas une AMM de leurs produits avant que la Société ne soit en mesure de commercialiser ses propres produits.

En outre, la Société ne peut garantir que ses concurrents ne déploieront pas des ressources supérieures en vue de réduire ou de limiter les perspectives de la Société ou de ses produits.

4.1.5. L'absence de produits du même type sur le marché de Sarconeos et Macuneos génère de nombreuses inconnues

La Société développe des candidats médicaments destinés au traitement de l'obésité sarcopénique et de la DMLA sèche. A la date du présent Document de référence, il n'existe pas de candidat médicament de ce type dont la mise sur le marché aurait été autorisée par les autorités réglementaires compétentes.

De ce fait, les perspectives de développement et de rentabilité des candidats médicaments, leur innocuité, leur efficacité ainsi que leur acceptation par les patients, les médecins et les organismes payeurs, sont incertaines. Les données précliniques et cliniques sur la sécurité et l'efficacité de ces candidats médicaments sont encore limitées. Non seulement les tests sur les animaux ne sont pas nécessairement prédictifs des résultats qui seront obtenus chez l'homme, mais les résultats positifs des candidats médicaments lors des premières phases cliniques, obtenus sur un nombre limité de patients, peuvent ne pas être confirmés par les phases ultérieures sur un plus grand nombre de patients.

4.1.6. Des solutions thérapeutiques alternatives, actuellement à des stades de développement variés, pourraient réduire la taille du marché potentiel de la Société

Un certain nombre de solutions thérapeutiques alternatives et chirurgicales destinées à combattre la sarcopénie et la DMLA font l'objet de recherches et en sont à divers stades de développement. Si ces solutions s'avéraient efficaces et/ou sûres, cela pourrait réduire l'étendue potentielle du marché des produits de la Société.

4.1.7. La commercialisation des produits de la Société pourrait ne pas être un succès

Par hypothèse, une fois l'AMM obtenue pour ses produits, la Société pourrait néanmoins ne pas réussir à obtenir l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers-payeurs.

Le développement de la Société et sa capacité à générer des revenus dépendront du degré d'acceptation des produits de la Société par le marché qui repose sur plusieurs facteurs, tels que, notamment :

- son efficacité et la perception de son bénéfice thérapeutique par les prescripteurs et les patients ;
- l'absence de survenance éventuelle d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses indésirables ;
- la facilité d'utilisation du produit, liée notamment à son mode d'administration ;
- le coût du traitement ;
- les politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers-payeurs ;
- la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ;

- le soutien des leaders d'opinion dans le domaine des maladies cardiovasculaires et métaboliques ;
- le développement d'un ou plusieurs produits concurrents pour la même indication.

La Société et/ou ses partenaires pourraient également souffrir de controverses touchant les candidats médicaments ou d'autres approches thérapeutiques similaires mais non concurrentes de celles développées par la Société, impactant de manière négative la perception du public sur le bénéfice thérapeutique de ces candidats médicaments.

Même si les candidats médicaments développés par la Société sont susceptibles d'apporter une réponse thérapeutique à un besoin non satisfait à ce jour, une mauvaise pénétration du marché, résultant d'un ou plusieurs des facteurs décrits ci-dessus, aurait un effet défavorable sur leur commercialisation et sur la capacité de la Société à générer des profits au titre des accords qu'elle viendrait à conclure avec des partenaires industriels, ce qui aurait un impact négatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. De même, la Société ne peut garantir que les hypothèses retenues et développées plus amplement dans le chapitre 6 du présent document de référence pour déterminer les caractéristiques du marché qu'elle vise se confirmeront. En cas de non réalisation de tout ou partie de ces hypothèses, la taille du marché évaluée par la Société pourrait s'en trouver modifiée.

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

La Société est dépendante de tiers pour son approvisionnement en diverses matières premières, qui entrent dans la fabrication de ses produits et lots cliniques nécessaires à la conduite de ses essais cliniques et précliniques, ainsi que de prestataires en particulier les CMO (Contract Manufacturing Organization) et les CRO (Contract Research Organization), impliqués dans les études cliniques. Toute défaillance ou tout retard de leur part pourrait avoir des conséquences sur la durée, le coût, voire la poursuite, des études cliniques et la qualité des données qui doit répondre à des normes strictes (Bonnes Pratiques de Laboratoire, Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Fabrication) imposées par les autorités réglementaires de tutelle et donc retarder le démarrage des études cliniques et la commercialisation des produits.

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

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

Le succès de la Société dépend largement de l'implication et de l'expertise de ses dirigeants et de son personnel scientifique qualifié, en particulier, Stanislas VEILLET et René LAFONT, les deux fondateurs de Biophytis ainsi que Jean-Christophe MONTIGNY, le directeur administratif et financier.

L'indisponibilité momentanée ou définitive de ces personnes la priverait de leur savoir-faire, de leur expérience et de leurs capacités techniques, que la Société pourrait ne pas être en mesure de remplacer.

Par ailleurs, la Société a mis en place et entend étendre un système de motivation et de fidélisation des personnes clés sous la forme d'attribution de titres donnant accès au capital de la Société (bons de souscription de parts de créateur d'entreprise).

La Société aura besoin également de recruter de nouveaux cadres dirigeants et du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités et au fur et à mesure que la Société s'étendra dans les domaines qui nécessiteront un surcroît de compétences, tels que la fabrication, l'assurance qualité, les affaires réglementaires et les affaires médicales.

La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir de tels personnels et pourrait ne pas être en mesure de les attirer ou de les retenir à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique. Cette incapacité pourrait retarder ou empêcher la fabrication et la commercialisation des produits de la Société et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

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

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

Ces recrutements conduiront à augmenter la masse salariale de la Société. Afin de gérer cette croissance et d'assurer la réussite de l'intégration de ses nouveaux personnels au sein de la Société, celle-ci devra :

- former, gérer, motiver et retenir un nombre de salariés croissant ;
- augmenter la capacité de ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants ;
- gérer la sous-traitance de la production de ses médicaments développés ;
- gérer des accords de partenariats avec les partenaires industriels de la Société en charge de poursuivre le développement clinique et la commercialisation des produits de la Société.

Pour faire face à la demande dans le délai convenu avec ses futurs partenaires, la Société pourrait avoir besoin de conclure de nouveaux contrats de sous-traitance.

L'incapacité de la Société à gérer la croissance, ou des difficultés inattendues rencontrées pendant son expansion, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière, son développement et ses perspectives.

4.1.11. La responsabilité de la Société pourrait être mise en jeu par l'intermédiaire de ses co-contractants et de ses sous-traitants

La Société fait appel et fera appel à des co-contractants et à des sous-traitants pour tous les aspects de son activité. Cela l'expose à toute demande potentielle concernant les activités et le respect de leurs obligations par les co-contractants et les sous-traitants sur lesquels la Société n'a peu ou pas de contrôle. Par exemple, les co-contractants et les sous-traitants utilisent certains matériels réglementés dans le cadre de leur contrat avec la Société. S'ils ne manipulent pas ces matériels de manière appropriée ou sûre, la responsabilité de la Société pourrait être engagée.

De même, la Société pourrait être tenue pour responsable de tout ou partie des dommages, blessures ou décès résultant d'un accident impliquant un co-contractant ou un sous-traitant. La responsabilité encourue pourrait excéder le plafond de couverture fixé par les assurances souscrites par la Société, voire ne pas être couverte par celles-ci. Toute mise en jeu de la responsabilité de la Société, qu'elle soit couverte ou non par les assurances souscrites,

pourrait ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

4.2. RISQUES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES

4.2.1. Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif

Un des enjeux majeurs pour une société en croissance comme Biophytis est de réussir à développer, avec l'aide des partenaires, des produits intégrant ses technologies dans le contexte d'un environnement réglementaire de plus en plus contraignant. L'industrie pharmaceutique est confrontée à une évolution permanente de son environnement légal et réglementaire et à la surveillance accrue de la part des autorités compétentes que sont notamment l'Agence nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (« **ANSM** ») en France, l'European Medicines Agency (« **EMA** ») ou la Food and Drug Administration (« **FDA** ») aux Etats-Unis, ou d'autres autorités réglementaires dans le reste du monde. Corrélativement, le public exige davantage de garanties quant à la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Les autorités de santé encadrent notamment les travaux de recherche et de développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements pharmaceutiques, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments. Ce renforcement de l'encadrement législatif et réglementaire est commun au monde entier, les exigences variant toutefois d'un pays à l'autre. En particulier, les autorités de santé, et notamment l'ANSM, l'EMA ou la FDA, ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données demandées afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un produit. Ces exigences accrues ont ainsi réduit le nombre de produits autorisés par rapport au nombre de dossiers déposés. Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice / risque après leur autorisation. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suppression ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

Ainsi, le processus d'autorisation est dès lors long et coûteux, pouvant prendre plusieurs années, avec un résultat restant imprévisible.

En Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays, la réglementation est susceptible :

- de retarder et/ou d'augmenter de manière significative le coût de développement, de test, de fabrication et de commercialisation des produits ;
- de limiter les indications pour lesquelles la Société serait autorisée à commercialiser ses produits ;
- d'imposer les nouvelles exigences plus strictes, de suspendre l'autorisation de ses produits, d'exiger l'arrêt des essais cliniques ou celui de la commercialisation si des résultats inattendus sont obtenus pendant des essais ou par d'autres chercheurs sur des produits similaires aux siens ;
- d'imposer des étiquetages contraignants.

Enfin, si la Société ne respectait pas la législation et la réglementation qui régissent ses activités, elle pourrait faire l'objet de sanctions, qui pourraient inclure un refus d'autoriser des

demandes en cours, des rappels de produits, des restrictions de vente, la suspension temporaire ou permanente de ses opérations, ainsi que des poursuites civiles ou pénales.

Dans la mesure où de nouvelles dispositions légales ou réglementaires entraîneraient une augmentation des coûts d'obtention et de maintien des autorisations de commercialisation des produits ou limiteraient la valeur économique d'un nouveau produit pour son inventeur, les perspectives de croissance de l'industrie pharmaceutique et de la Société pourraient s'en trouver réduites.

Les bonnes pratiques cliniques imposent de suivre les recommandations d'un comité de suivi des données et de la sécurité. Conformément à ces bonnes pratiques cliniques, la Société a mis en place, pour chaque étude, un Comité Scientifique dont les recommandations pourraient conduire à des arrêts prématurés ou retarder le développement des produits de la Société.

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

4.2.2. Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques qui seront nécessaires à l'obtention des autorisations de mise sur le marché des produits thérapeutiques de la Société

L'organisation d'études précliniques sur l'animal et d'essais cliniques sur l'homme est indispensable à l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des produits développés par la Société. Leur réalisation s'échelonne généralement sur plusieurs années et s'avère très coûteuse.

Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques impose de soumettre des caractéristiques détaillées du produit, celles du processus de fabrication et de contrôle, ainsi que des données précliniques et cliniques, et toute information permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité potentielle du produit pour chaque indication. Il peut aussi exiger de façon continue des études après l'AMM, ainsi que des contrôles sur la qualité de la fabrication.

Ces démarches réglementaires sont coûteuses, peuvent prendre de nombreuses années et leur résultat est imprévisible. De plus, les autorités peuvent procéder à des inspections afin de vérifier que le développement d'un médicament se déroule conformément à la réglementation en vigueur.

Ces études et essais devant être menés par des centres de recherche préclinique et clinique, leur qualité et l'intérêt qu'ils présenteront dépendra largement de la capacité de la Société et de ses partenaires à sélectionner les centres de recherche préclinique et clinique, et en ce qui concerne les essais sur l'homme, à recruter le nombre de patients nécessaire dans des délais relativement limités afin d'être en mesure de publier des résultats rapidement, ainsi qu'à choisir, le cas échéant, les bons prestataires. L'éloignement ou la dispersion géographique des centres d'études cliniques ou précliniques peut également soulever des difficultés opérationnelles et logistiques, susceptibles d'entraîner des coûts et des délais supplémentaires.

Dans le cas où la Société ou ses partenaires ne parviendraient pas à recruter les patients prévus, ce qui engendrerait des retards dans les études cliniques et la publication de leurs

résultats, il en résulterait un décalage dans l'adhésion, tant des sociétés savantes que des professionnels des domaines médicaux concernés, et la commercialisation des produits de la Société s'en trouverait affectée, ce qui serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

Si la Société a réalisé des essais précliniques et une première étude clinique de ses produits (Sarconeos et Macuneos), elle n'a à ce jour reçu aucune AMM de la part d'une agence réglementaire et ne peut être assurée qu'elle recevra les autorisations nécessaires pour commercialiser ses produits.

La capacité de la Société à obtenir une AMM pour ses produits dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- la possibilité de poursuivre le développement de ses produits (fabrication de lots et tests) ;
- le fait que la Société ou ses partenaires parviennent à mener à bien les essais cliniques, et dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers prévus initialement ;
- le fait que ses produits soit approuvés ou non pour une autre indication ayant déjà fait l'objet d'une AMM ; et
- le fait que ses concurrents n'annoncent pas de résultats cliniques susceptibles de modifier les critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes.

Si la Société n'obtient aucune AMM, elle ne pourra pas commercialiser ses produits. En outre, ses produits ne pourraient pas obtenir une AMM sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait restreindre significativement la commercialisation.

4.2.3. Risques liés au remboursement et déremboursement des médicaments et traitements

Les conditions de fixation du prix de vente et de remboursement des médicaments échappent au contrôle des sociétés pharmaceutiques. Elles sont respectivement décidées par les commissions et organismes publics compétents, ainsi que par les organismes sociaux ou les assurances privées. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé et de crise économique et financière, la pression sur les prix de vente et le niveau de remboursement s'intensifie du fait notamment des contrôles de prix imposés par de nombreux Etats et de la difficulté accrue à obtenir et maintenir pour les médicaments un taux de remboursement satisfaisant.

Le moment venu, les conditions de détermination du prix et du taux de remboursement des produits de la Société constitueront un facteur clé de leur succès commercial. La possibilité pour la Société de recevoir des royalties de son ou ses partenaires industriels sur la vente de ses traitements dépendra de ces conditions de fixation de prix et de remboursement. Si les délais de négociation de prix entraînent un décalage significatif de mise sur le marché ou si un médicament de la Société n'obtenait pas un niveau de remboursement approprié, sa rentabilité s'en trouverait diminuée.

La Société ne peut non plus garantir qu'elle réussira à maintenir dans le temps le niveau de prix de ses médicaments ni le taux de remboursement accepté. Dans ces conditions, son chiffre d'affaires, sa rentabilité et ses perspectives pourraient s'en trouver significativement modifiés.

4.2.4. Risques liés aux portefeuilles de brevets et licences

- ***La protection offerte par les brevets et droits de propriété intellectuelle est incertaine***

Le projet économique de la Société, et notamment le développement de ses candidats médicaments, dépend entre autres de sa capacité à obtenir, maintenir et assurer, contre les tiers, la protection de ses brevets et demandes de brevets, marques et demandes y afférentes, ainsi que ses autres droits de propriété intellectuelle ou assimilés (tels que notamment ses secrets commerciaux, secrets d'affaires et son savoir-faire) ou ceux qu'elle est autorisée à exploiter dans le cadre de ses activités.

Il est également important pour la réussite de son activité que la Société soit en mesure de disposer d'une protection similaire pour l'ensemble de ses droits de propriété intellectuelle, et dans un espace géographique suffisamment étendu, c'est-à-dire en Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays clefs (Canada, Chine, Corée). La Société y consacre d'importants efforts financiers et humains, et entend poursuivre sa politique de protection par de nouveaux dépôts de brevets dès lors qu'elle le jugera opportun. La Société estime que sa technologie est à ce jour efficacement protégée par les brevets et les demandes de brevets qu'elle a déposés, qu'elle détient en pleine propriété, en copropriété ou sur lesquels elle dispose d'une licence exclusive comme celle consentie par l'UPMC et le CNRS (se référer au Chapitre 11 du présent Document de référence).

Cependant, la Société pourrait ne pas être en mesure de maintenir la protection de ses droits de propriété intellectuelle. Dans pareil cas, la Société perdrait son avantage technologique et concurrentiel.

Les droits de propriété intellectuelle de la Société offrent une protection d'une durée qui peut varier (cette durée est par exemple, en matière de brevet, de 20 ans à compter de la date de dépôt des demandes de brevets).

La Société pourrait, en outre, rencontrer des difficultés dans le cadre du dépôt ou de l'examen de certaines de ses demandes de brevets, de marques ou d'autres droits de propriété intellectuelle actuellement en cours d'examen ou d'enregistrement. En effet, au moment du dépôt d'une demande de brevet, d'autres brevets ou demandes de brevets peuvent constituer une antériorité opposable mais ne pas être encore publiés ou, même s'ils sont publiés, peuvent ne pas être connus de la Société. Malgré les recherches d'antériorité et la veille qu'elle effectue, la Société ne peut donc avoir la certitude d'être la première à avoir déposé une demande de brevet. Il convient notamment de rappeler que la publication des demandes de brevets a lieu 18 mois après le dépôt des demandes elles-mêmes (à ce jour, aucune opposition à une demande de brevet de la Société n'a été formulée). De même, à l'occasion du dépôt de l'une de ses marques dans un pays où elle n'est pas couverte, la Société pourrait constater que la marque en question n'est pas disponible dans ce pays. Une nouvelle marque devrait alors être recherchée pour le pays donné ou un accord négocié avec le titulaire du signe antérieur. Il n'existe donc aucune certitude que les demandes actuelles ou futures de brevets, marques et autres droits de propriété intellectuelle de la Société donneront lieu à des délivrances ou des enregistrements et que ces droits seront alors efficacement protégés.

Ainsi, compte tenu du caractère récent des familles de brevets que la Société détient en pleine propriété, il n'est pas possible de déterminer à ce jour l'étendue de la protection qui pourrait leur être raisonnablement accordée.

La seule délivrance d'un brevet, d'une marque ou d'autres droits de propriété intellectuelle n'en garantit pas la validité, ni l'opposabilité. En effet, toute personne y ayant un intérêt pourrait à tout moment contester la validité ou l'opposabilité des brevets, marques ou demandes y afférentes de la Société devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures spécifiques, ce qui, selon l'issue desdites contestations, pourrait réduire leur portée ou aboutir à leur invalidité. Des évolutions, des changements ou des divergences d'interprétations du cadre légal régissant la propriété intellectuelle en Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays pourraient permettre à des concurrents d'utiliser les inventions ou les droits de propriété intellectuelle de la Société et de développer les produits et les technologies de la Société sans compensation financière. En outre, il existe encore certains pays qui ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière qu'en Europe ou aux Etats-Unis, dans lesquels les procédures et règles efficaces nécessaires pour assurer la défense des droits de propriété intellectuelle de la Société peuvent ne pas exister. Il n'y a donc aucune certitude que les brevets, marques et autres droits de propriété intellectuelle de la Société, existants ou futurs, ne seront pas contestés ou invalidés, ni qu'ils procureront une protection efficace face à la concurrence et aux brevets de tiers couvrant des inventions similaires.

En conséquence, les droits de la Société sur ses brevets, ses marques, les demandes y afférentes et ses autres droits de propriété intellectuelle pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence. La Société ne peut ainsi garantir que :

- les demandes de brevets et autres droits détenus, codétenus ou licenciés à la Société et qui sont en cours d'examen, notamment les demandes récentes de brevets de la Société, donneront effectivement lieu à la délivrance de brevets, marques ou autres droits de propriété intellectuelle enregistrés ;
- la Société parviendra à développer de nouvelles inventions qui pourraient faire l'objet d'un dépôt ou d'une délivrance d'un brevet ;
- les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle délivrés à la Société ne seront pas contestés, invalidés ou contournés ;
- le champ de protection conféré par les brevets, les marques et les autres droits de propriété intellectuelle de la Société est et restera suffisant pour protéger efficacement la Société face à la concurrence et aux brevets, marques et droits de propriété intellectuelle des tiers couvrant des dispositifs, produits, technologies ou développements concurrents.

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

- ***La Société pourrait enfreindre les droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers***

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

autres donneurs de licences nécessaires au développement et à l'exploitation des programmes R&D de la Société.

La Société ne peut donc garantir :

- qu'il n'existe pas des 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 agissant en contrefaçon ou en violation de leurs droits à l'encontre de la Société en vue d'obtenir notamment des dommages-intérêts et/ou la cessation de ses activités de fabrication et/ou de commercialisation de produits, procédés et autres ainsi incriminés ;
- qu'il n'existe pas de droits de marques ou d'autres droits antérieurs de tiers susceptibles de fonder une action en contrefaçon ou en responsabilité à l'encontre de la Société ; et/ou
- que les noms de domaine de la Société ne feront pas l'objet, de la part d'un tiers qui disposerait de droits antérieurs (par exemple des droits de marques), d'une procédure UDRP (« *Uniform Dispute Resolution Policy* ») ou assimilée ou d'une action en contrefaçon.

La croissance de l'industrie de recherche de médicaments et la multiplication corrélative du nombre de brevets déposés augmentent le risque que les produits et technologies de la Société enfreignent les droits de tiers, notamment les droits de propriété intellectuelle.

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

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

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

Cependant, au jour de l'enregistrement du présent Document de référence, la Société n'a été confrontée à aucune de ces situations ni n'a été impliquée dans un quelconque litige relatif aux droits, notamment de propriété intellectuelle, détenus par des tiers.

- ***La Société ne peut garantir l'absence de violation de droits de propriété intellectuelle à son encontre***

Surveiller l'utilisation non autorisée des candidats médicaments et de la technologie de la Société et l'atteinte à ses propres droits, notamment de propriété intellectuelle, est délicat.

La Société ne peut donc garantir qu'elle pourra empêcher et obtenir réparation des détournements ou utilisations non autorisées de ses candidats médicaments et de sa

technologie, notamment dans des pays étrangers où ses droits seraient moins bien protégés en raison de la portée territoriale des droits de propriété intellectuelle.

Des tiers (voire des employés de la Société) pourraient utiliser ou tenter d'utiliser les éléments de la technologie de la Société protégés par un droit de propriété intellectuelle, ce qui créerait une situation dommageable pour la Société. La Société pourrait donc être contrainte d'intenter à l'encontre de ces tiers et/ou employés des contentieux judiciaires ou administratifs afin de faire valoir ses droits, notamment de propriété intellectuelle (brevets, marques, dessins et modèles ou noms de domaine), en justice.

Tout litige ou contentieux, quelle qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels, affecter la réputation de la Société, influencer négativement le résultat et la situation financière de la Société et éventuellement ne pas apporter la protection ou la réparation recherchée. Des concurrents disposant de ressources plus importantes que celles de la Société pourraient être capables de mieux supporter les coûts d'une procédure contentieuse.

Cependant, au jour de l'enregistrement du présent Document de référence, la Société n'a été confrontée à aucune de ces situations ni n'a été impliquée dans un quelconque litige relatif aux droits, notamment de propriété intellectuelle, détenus par des tiers.

- ***La Société pourrait ne pas être en mesure de prévenir une divulgation d'informations par des tiers ou des salariés susceptibles d'avoir un impact sur ses futurs droits de propriété intellectuelle***

Il est important pour la Société de se prémunir contre l'utilisation et la divulgation non autorisées de ses informations confidentielles, de son savoir-faire et de ses secrets commerciaux. En effet, les technologies, procédés, méthodes, savoir-faire et données propres non brevetés ou non brevetables sont considérés comme des secrets commerciaux que la Société tente en partie de protéger par des accords de confidentialité. Par ailleurs, les règles de dévolution au profit de la Société des inventions que ses salariés ont pu ou pourraient réaliser, ainsi que leurs modalités de rémunération, sont régies par l'article L. 611-7 du Code de la propriété intellectuelle qui est d'ordre public.

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

Il ne peut pas être exclu que les accords mis en place pour protéger la technologie et les secrets commerciaux de la Société et/ou les savoir-faire mis en place n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés, que la Société n'ait pas de solutions appropriées contre de telles violations, que ses secrets commerciaux soient divulgués à ses concurrents ou développés indépendamment par eux. Par ailleurs, la Société a un contrôle très limité sur les

conditions dans lesquelles les tiers, avec lesquels elle contracte, ont eux-mêmes recours à des tiers, et protègent ses informations confidentielles, et ce indépendamment du fait que la société prévoie dans ses accords avec ses cocontractants qu'ils s'engagent à répercuter sur leurs propres cocontractants ces obligations de confidentialité.

En conséquence, les droits de la Société sur ses informations confidentielles, ses secrets commerciaux et son savoir-faire pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence et la Société ne peut pas garantir :

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

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

4.2.5. Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits

La Société est exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité, en particulier la responsabilité du fait des produits, liée aux essais, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme. Sa responsabilité peut également être engagée au titre des essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits.

Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, des agences réglementaires, les agences réglementaires, des sociétés de biopharmaceutique et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des plaintes résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce pas ou peu de contrôle.

La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle. Si sa responsabilité ou celle de ses partenaires, licenciés ou sous-traitants, était ainsi mise en cause, si elle-même ou si ses partenaires, licenciés ou sous-traitants, n'étaient pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité du fait des produits, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation de ses produits et, plus généralement, nuire à ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

La Société pourrait également faire l'objet de poursuites civiles ou pénales, l'image de la Société serait alors altérée. Afin de limiter ce risque, la Société a souscrit des polices

d'assurances détaillées dans la présente section et prendra les assurances nécessaires lors de l'avancement de ses produits.

4.2.6. Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés potentiels

La stratégie de la Société est de licencier ses candidats-médicaments à des laboratoires pharmaceutiques. La conclusion de contrats de licence et leur devenir sont donc fondamentaux pour la Société.

Or, des conflits peuvent apparaître avec les licenciés durant l'exécution des contrats les liant à la Société, qui sont susceptibles d'affecter leur poursuite et par conséquent la fabrication et la commercialisation des produits développés par la Société. Il pourrait s'agir de conflits concernant les conditions de conclusion des contrats ou la bonne exécution, par l'une ou l'autre des parties, de ses obligations au titre de ces contrats. De tels conflits d'intérêt pourraient affecter significativement l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

4.3. RISQUES INDUSTRIELS LIES A L'UTILISATION DE PRODUITS DANGEREUX POUR LA SANTE ET/OU POUR L'ENVIRONNEMENT

- ***La manipulation de matières dangereuses par le personnel de la Société peut provoquer une contamination de l'environnement ou provoquer des maladies professionnelles***

Les activités de la Société comportent l'entreposage, la manipulation, l'utilisation et le traitement contrôlés de matières dangereuses, de *toxines*, d'agents chimiques et biologiques.

Il existe donc non seulement des risques environnementaux liés à la contamination de l'environnement mais aussi des risques en termes de santé (notamment maladies professionnelles) liés à la manipulation par les salariés de la Société de produits actifs ou de produits toxiques lors de la recherche et de la fabrication de produits. Ces risques existent aussi pour les tiers avec lesquels la Société travaille.

Bien que la Société estime que les mesures de sécurité et de formation qu'elle prend au titre de la manutention et du traitement des matières dangereuses satisfont aux normes en vigueur et permettent à ses salariés et sous-traitants d'exercer leur activité dans de bonnes conditions d'environnement, de santé et de sécurité, le risque de contamination accidentelle ou de maladies professionnelles lié à la manipulation de matières dangereuses ne peut être complètement éliminé. En cas d'accident, la Société pourrait être tenue responsable de tout dommage en résultant et la responsabilité encourue pourrait excéder le plafond des assurances souscrites par la Société, voire ne pas être couverte par les polices d'assurance souscrites.

4.4. RISQUES FINANCIERS

4.4.1. Risque de dilution

La participation des actionnaires de la Société dans son capital pourrait être diluée significativement

Depuis sa création, la Société a émis et attribué des bons de souscription d'actions (BSA), des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BSPCE) à ses dirigeants et employés. Elle a par ailleurs émis des bons de souscription d'actions (BSA) dans le cadre de l'émission d'une tranche d'obligations remboursables en numéraire ou en actions nouvelles ou existantes (ORNANE).

A la date du présent Document de référence, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à ce jour permettrait la souscription de 1.280.132 actions nouvelles, générant alors une dilution égale à 12,9 %, sur la base du capital existant à ce jour et à 11,4 %, sur la base du capital pleinement dilué. Ces taux de dilution s'entendent avant émission des 3 dernières tranches d'ORNANEBSA. Le tableau ci-dessous permet de visualiser la dilution restant à venir au titre de cet instrument.

A la date du présent document 2.412.481 nouvelles actions ont été émises à ce titre.

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et salariés et afin d'attirer et retenir un personnel qualifié, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution d'actions ou de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société pouvant entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires de la Société.

De plus, dans le cadre de sa politique de financement, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission de nouvelles tranches d'ORNANEBSA dans le cadre de la ligne mise en place le 3 avril 2017, pouvant entraîner une dilution supplémentaire, pour les actionnaires de la Société.

Le tableau ci-dessous présente les dilutions potentielles additionnelles dans le cas du tirage d'une nouvelle tranche d'ORNANEBSA, ou dans le cas du tirage des trois tranches restantes de la ligne d'ORNANEBSA à la date du présent document. Le calcul résume les dilutions potentielles dans le cas théorique d'une émission/conversion/exercice des ORNANEBSA à la date du présent document, ainsi que l'impact qu'aurait sur ces dilutions une baisse de cours de 10%.

Incidence de l'émission sur la participation d'un actionnaire détenant 1% de la Société avant l'opération	A la date du document		En cas de baisse de 10%	
	Base non diluée	Base diluée	Base non diluée	Base diluée
Avant émission	1,00	1,00	1,00	1,00
Après émission, conversion, et exercice complet d'une tranche	0,90	0,91	0,89	0,90
Après émission, conversion, et exercice complet des 3 tranches restantes	0,74	0,76	0,74	0,76

4.4.2. Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles

Le Groupe a enregistré des pertes opérationnelles et accumulé un déficit et pourrait ne jamais être profitable

Créée au mois de septembre 2006, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles qui s'expliquent par les dépenses engagées dans le cadre du développement de candidats médicaments pour le traitement de maladies métaboliques et du vieillissement.

Au 31 décembre 2016, les pertes cumulées en normes IFRS sur les deux derniers exercices clos s'élèvent à un montant total de 13 187 K€ dont une perte de 7 954 K€ au titre de l'exercice clos à cette même date.

Au cours des prochaines années, le Groupe pourrait connaître des pertes opérationnelles plus importantes que par le passé, au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement se poursuivront, en particulier du fait :

- de la nécessité d'entreprendre de nouveaux essais cliniques pour aborder de nouveaux segments de marchés, notamment pour ses projets Sarcones et Macuneos;
- de l'accroissement des exigences réglementaires encadrant la fabrication de ses produits.

L'augmentation de ces dépenses pourrait avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.4.3. Risques liés à l'utilisation future des déficits reportables

Les déficits reportables accumulés du Groupe pourraient ne pas être imputables sur les bénéfices futurs

Au 31 décembre 2016, après prise en compte de la perte nette dégagée sur l'exercice, le Groupe dispose de déficits reportables s'élevant à 20 563 K€. Ils se composent :

- de déficits fiscaux français indéfiniment reportables pour 20 361 K€,
En France, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 50% du bénéfice imposable de l'exercice, cette limitation est 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 est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.

- de déficits fiscaux de la filiale américaine pour 201 K€,
Aux Etats-Unis, les déficits fiscaux sont reportables pendant 20 ans à compter de leur date de constitution.

- de déficits fiscaux de la filiale brésilienne pour 1 K€,
Au Brésil, le déficit fiscal suit un régime dégressif : le déficit reportable est plafonné à 30% du déficit cumulé de l'année précédente.

Il ne peut être exclu que des évolutions réglementaires ou législatives en matière de fiscalité des sociétés viennent à remettre en cause, pour tout ou partie, la possible imputation de ces déficits antérieurs sur les bénéfices futurs ou à limiter dans le temps leur imputation.

4.4.4. Risques liés au Crédit d'Impôt Recherche

La Société pourrait ne plus bénéficier du Crédit d'Impôt Recherche dans les années à venir

Pour financer ses activités, le Groupe a bénéficié du Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») au titre de son activité de recherche et développement en France. Ce dispositif consiste pour l'Etat français à offrir un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en

recherche et développement. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment, les salaires et traitements, les amortissements du matériel de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle.

Le montant demandé au titre du CIR 2016 est de 1 604 K€.

En matière de CIR, les sociétés doivent justifier sur demande de l'administration fiscale du montant de la créance de CIR et de l'éligibilité des travaux de recherche pris en compte dans la base de calcul du dispositif. Pour les besoins de cette justification, l'administration fiscale recommande aux sociétés de constituer un guide comprenant l'ensemble des pièces nécessaires au contrôle de ce crédit d'impôt et en particulier démontrant l'éligibilité au CIR des travaux de recherche menés. Malgré l'absence de rapport scientifique formel, la Société dispose d'une documentation technique relative à ses travaux de recherche et est confiante sur la qualité de ces documents pour justifier l'éligibilité des projets retenus.

Il ne peut être exclu que l'administration fiscale conteste l'éligibilité au CIR des projets retenus par la Société ou la méthode de calcul des dépenses éligibles appliquée par la Société, étant précisé que le droit de reprise s'exerce jusqu'à la fin de la troisième année suivant celle du dépôt de la déclaration spéciale prévue pour le calcul du CIR. Par ailleurs, les évolutions de la législation fiscale peuvent remettre en cause ou limiter le dispositif du CIR.

Si l'une de ces situations venait à se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, les résultats, la situation financière, les perspectives et le développement de la Société.

4.4.5. Risques liés aux avances remboursables et subventions publiques

La Société bénéficie d'avances publiques et, en cas de cessation de ces avances, devrait avoir recours à d'autres sources de financement

Au cours des derniers exercices, la Société s'est vu accorder les aides remboursables suivantes :

A la date du Document de référence (montants en K€)	Montant reçu*	Montant remboursé	Montant restant dû
OSEO - Projet QUINOLIA - développement clinique d'un extrait de Quinoa actif sur le syndrome Métabolique	229	90	139
OSEO - Projet MACULIA - développement clinique de Bixilia dans le but d'obtenir une allégation santé	29	29	-
COFACE - Assurance prospection**	60	-	-
BPI France - Projet SARCOB – caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament	260	7	253
BPI France – Projet BIO101 – production des lots cliniques, phase préclinique réglementaire et clinique de BIO101 pour le traitement de l'obésité sarcopénique	600	-	600
TOTAL	1 126	126	992

** hors frais éventuels à la charge de la Société*

*** Le solde de l'avance COFACE a été considéré comme non exigible et a été constaté en subventions en 2015.*

Les informations relatives aux différents contrats d'avances (versements, calendrier de remboursement ou clauses spécifiques) sont présentées dans la note 10.1 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS figurant à la section 20.1 du Document de référence.

A l'avenir, la Société entend continuer à solliciter des aides ou subventions afin d'accélérer son développement.

Dans le cas où la Société ne respecterait pas les conditions contractuelles prévues dans les conventions d'aides conclues, elle pourrait être amenée à rembourser les sommes avancées de façon anticipée.

Une telle situation pourrait priver la Société de moyens financiers nécessaires pour ses projets de recherche et développement et elle ne peut garantir qu'elle trouverait les moyens financiers supplémentaires nécessaires, le temps ou la possibilité de remplacer ces ressources financières par d'autres.

4.4.6. Risques liés à la perte ou aux modifications du statut de Jeune Entreprise Innovante

La Société a bénéficié pour la dernière fois en 2013 du statut de Jeune Entreprise Innovante réservé aux PME engageant des dépenses de recherche-développement représentant au moins 15 % de leurs charges et qui remplissent certaines conditions, notamment d'effectif et de chiffre d'affaires.

Ce statut lui a conféré jusqu'en 2013 un allègement des charges sociales patronales sur les salaires versés aux salariés participant à la recherche. Compte tenu des différents plafonnements en vigueur, cet allègement représentait en 2013 un montant d'environ 50 K€. Le bénéfice de ces avantages étant réservé aux sociétés ayant été créées il y a moins de huit ans, la Société a cessé d'en bénéficier au 1^{er} janvier 2014.

La Société ne peut exclure que les organismes sociaux remettent en cause le mode de calcul des allègements pratiqué par la Société jusqu'en 2013, étant précisé que le délai de reprise des cotisations et contributions sociales est de trois années civiles en sus de l'année en cours, suivant l'envoi de la mise en demeure. Si une telle situation devait se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

4.5. ASSURANCE ET COUVERTURE DES RISQUES

Le montant des charges payées par la Société au titre de l'ensemble des polices d'assurances susvisées s'est élevé respectivement à 12.982 euros HT et 57.490 euros HT au cours des exercices clos les 31 décembre 2015 et 31 décembre 2016.

La Société estime que ces polices d'assurance couvrent de manière adaptée les risques assurables inhérents à ses activités et que sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activité. La Société n'envisage pas de difficulté particulière pour

conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions du marché.

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

Par ailleurs, la Société n'est à ce jour pas protégée en cas de faute imputable aux produits de la Société qui affecterait négativement la santé des patients compte tenu du stade de développement des produits.

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Montant des garanties	Expiration/Durée
Multirisques Entreprise	AXA	Locaux situés UPMC Bâtiment Cassan 4 place Jussieu 75005 Paris 1) Incendie et événements assimilés 2) Catastrophes naturelles 3) Événements naturels 4) Dégâts des eaux 5) Vol – vandalisme : détériorations immobilières 6) Vol – vandalisme : dommages mobiliers 7) Bris de glaces 8) Responsabilité en tant qu'occupant 9) Défense amiable ou judiciaire 10) Garantie des matériels (dommages électriques et bris)	1) 90.000 € 2) 90.000 € 3) 90.000 € 4) 30.000 € 5) Garanti 6) 20.000 € 7) 20.000 € 8) Garanti 9) Garanti 10) 30.000 €	En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée annuelle avec respect d'un préavis de deux (2) mois avant la date d'échéance anniversaire du contrat, soit le 1 ^{er} janvier.
Responsabilité Civile de l'entreprise	CNAHardy	<u>RC avant livraison des produits ou réception des travaux</u>	<u>Limites</u> 1. 7.000.000 € / sinistre	En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Montant des garanties	Expiration/Durée
		<p>1. Tous dommages garantis confondus pour toutes les garanties sauf A, B et C, sans pouvoir excéder pour :</p> <p>2. Dommages corporels</p> <p>3. Dommages matériels et immatériels consécutifs confondus</p> <p>4. Dommages immatériels non consécutifs</p> <p>5. A/ faute inexcusable ; dommages corporels</p> <p>6. B/ dommages aux biens confiés ; dommages matériels et immatériels confondus</p> <p>7. C/ atteintes accidentelles à l'environnement ; dommages corporels, matériels et immatériels consécutifs confondus</p> <p><u>RC après livraison des produits ou réception des travaux</u></p> <p>8. Tous dommages garantis confondus (corporels, matériels et immatériels)</p> <p>9. Garantie USA/Canada</p> <p>10. Défense/Recours</p>	<p>2. 7.000.000 € / sinistre</p> <p>3. 2.500.000 € / sinistre</p> <p>4. 300.000 € / sinistre</p> <p>5. 1.000.000 € / année d'assurance</p> <p>6. 30.000 € / année d'assurance</p> <p>7. 500.000 € / année d'assurance</p> <p>8. 5.000.000 € / année d'assurance</p> <p>9. Garantie acquise</p> <p>10. 50.000 €</p> <p>Franchise générale 5.000 €</p>	<p>Possibilité de résiliation anticipée avec respect d'un préavis de deux (3) mois avant la date d'échéance anniversaire du contrat, soit le 1^{er} janvier.</p>
RC Essais thérapeutiques SARA PK	HDI	1.Responsabilité civile essais thérapeutiques	1 Par patient : 400.000 € Par protocole 3.000.000 €	Aout-décembre 2016
RC Essais thérapeutiques SARA OBS France	HDI	1.Responsabilité civile essais thérapeutiques	1 Par patient : 1.000.000 € Par protocole 6.000.000 € Par an : 10.000.000 €	Septembre 2016- Novembre 2018

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Montant des garanties	Expiration/Durée
RC Essais thérapeutiques SARA OBS Italie	CNAHardy	1.Responsabilité civile essais thérapeutiques	1 Par patient : 1.000.000 € Par protocole 5.000.000 €	Septembre 2016- Novembre 2018
RC Essais thérapeutiques SARA OBS Belgique	CNAHardy	1.Responsabilité civile essais thérapeutiques	1 Par patient : 400.000 € Par protocole 3.000.000 €	Septembre 2016- Novembre 2018
RC Essais thérapeutiques SARA OBS USA	Medmarc	1.Responsabilité civile essais thérapeutiques	1 Par patient : 5.000.000 USD	Février 2017- Septembre 2018
Responsabilité des Dirigeants	AIG	Faute professionnelle commise dans l'exercice des fonctions du dirigeant	1.000.000 € / période d'assurance	En cours Durée d'un (1) an [avec tacite reconduction] Date d'échéance anniversaire du contrat : le chaque 19/02,
Homme clé (individuelle accident)	ALBINGIA	1. Accident 2. Maladie	350 euros par jour / 365 jours	En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée annuelle avant la date d'échéance anniversaire du contrat, soit le 1 ^{er} juillet.
Temporaire décès	METLIFE	Décès et perte totale et irréversible d'autonomie	1.000.000 €	En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée à chaque échéance de paiement de prime, le 19 aout de chaque année.
Bris de machines	AXA	Spectromètre Agilent	314.927 €	En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée à chaque échéance de

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Montant des garanties	Expiration/Durée
				paiement de prime, le 1 ^{er} janvier de chaque année.

4.6. RISQUES DE MARCHÉ

4.6.1. Risques de liquidité

Depuis sa création, le Groupe a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations successives de capital (y compris lors de son introduction en bourse en juillet 2015), de recours à des emprunts bancaires et obligataires, d'obtention d'aides publiques à l'innovation et de remboursement de créances de CIR.

D'importantes dépenses liées à la recherche et au développement de candidats médicaments ont été engagées depuis le démarrage de l'activité du Groupe, ce qui a généré jusqu'à ce jour des flux de trésorerie négatifs liés aux activités opérationnelles. Ces derniers se sont élevés respectivement à – 3 301 K€ et – 6 633 K€ aux 31 décembre 2015 et 2016.

Au 31 décembre 2016, le Groupe disposait de trésorerie et d'équivalents de trésorerie pour 3 066 K€. Par ailleurs, en avril 2017, la Société a :

- réalisé un placement privé de 3,7 M€ par l'émission de 1 310 431 actions nouvelles au prix unitaire de 2,85 € ;
- mis en place une ligne de financement pouvant atteindre 15 M€ (se reporter à la section 21.1.5 du Document de référence pour plus de précisions quant aux caractéristiques de cet instrument).

A la date du Document de référence, la Société a réalisé une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances pour les 12 prochains mois, en prenant en compte la possibilité de tirage des trois tranches restantes de sa ligne de financement.

Afin de couvrir les besoins postérieurs à cette date, la Société entend poursuivre sa recherche du financement le plus approprié.

Le Groupe continuera dans le futur d'avoir des besoins de financement importants pour le développement et les tests cliniques de ses candidats médicaments. Il se pourrait que la Société se trouve dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance ce qui la conduirait à rechercher d'autres sources de financement, en particulier par le biais de nouvelles augmentations de capital.

Le niveau des besoins de financement du Groupe et leur échelonnement dans le temps dépendent d'éléments qui échappent largement à son contrôle tels que :

- Des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux anticipés pour ses programmes de recherche et d'études cliniques,
- Des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle.

Il se pourrait que la Société ne parvienne pas à se procurer des capitaux supplémentaires quand elle en aura besoin, ou que ces capitaux ne soient pas disponibles à des conditions financières acceptables pour le Groupe. Si les fonds nécessaires n'étaient pas disponibles, la Société pourrait devoir retarder les essais cliniques sur ses candidats médicaments.

Dans la mesure où la Société lèverait des capitaux par émission d'actions nouvelles, la participation de ses actionnaires pourrait être diluée.

Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait par ailleurs comprendre des engagements contraignants pour la Société et ses actionnaires.

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

4.6.2. Risques de change

La stratégie du Groupe est de favoriser l'euro comme devise dans le cadre de son activité.

Les principaux risques liés aux impacts de change des achats en devises sont considérés comme non significatifs.

La Société a deux filiales à l'étranger : au Brésil et aux Etats Unis. A la date du Document de référence, l'activité de ces deux entités est réduite.

Au regard de ces montants peu significatifs, le Groupe n'a pas pris, à ce stade, de disposition de couverture de taux de change. Le Groupe ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité à l'étranger, en particulier aux Etats-Unis, entraîne une plus grande exposition au risque de change contraignant ainsi le Groupe à recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

4.6.3. Risque de crédit

Le Groupe exerce une gestion prudente de sa trésorerie disponible. La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent les disponibilités et les dépôts à terme.

Au 31 décembre 2016, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 3 066 K€, dont 2 001 K€ de dépôts à terme.

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières. Le Groupe fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit significatif sur sa trésorerie.

4.6.4. Risques de taux d'intérêt

La Société n'a pas d'exposition au risque de taux d'intérêts en ce qui concerne les postes d'actif de son bilan, dans la mesure où ses placements financiers sont constitués de comptes à terme.

La société a souscrit une dette à taux variable auprès de BPI France (voir détail des emprunts en note 10.2 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS figurant à la section 20.1 du Document de référence).

Compte tenu du faible niveau des taux de référence, la Société considère que toute évolution de +/- 1% aurait un impact non significatif (environ 1 K€) sur son résultat net au regard du montant des pertes générées par son activité opérationnelle.

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

4.6.5. Risques sur actions

La Société ne détient pas de participations ou de titres de placement négociables sur un marché réglementé.

4.7. FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES

La Société n'a été impliquée, au cours de la période de 12 mois précédant la date d'enregistrement du présent Document de référence, dans aucune procédure administrative, pénale, judiciaire ou d'arbitrage devant être révélée au marché.

Aucun fait de nature exceptionnelle à la connaissance de la Société, n'est par ailleurs survenu au cours de la même période entraînant à sa charge, un risque supplémentaire ou des coûts supplémentaires non provisionnés.

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

5.1. HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE

5.1.1. Dénomination sociale de la Société

La Société a pour dénomination sociale : Biophytis SA.

5.1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société est immatriculée auprès du registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro d'identification 492 002 225.

Le code NAF de la Société est 7211Z.

5.1.3. Date de constitution et durée

La Société a été constituée le 27 septembre 2006 pour une durée de 99 ans arrivant à expiration le 26 septembre 2105, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

5.1.4. Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable

Le siège social de la Société est situé 14 avenue de l'Opéra, 75001 Paris.

La Société est une Société Anonyme à Conseil d'Administration.

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

5.1.5. Etablissement principal

L'établissement principal de la Société était situé au parc Biocitech, 102 avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville jusqu'au 15 décembre 2016.

Téléphone : 01 44 27 23 00

Adresse électronique : investors@biophytis.com

Site internet : www.biophytis.com

Depuis le 15 décembre 2016, l'établissement principal de la Société est situé dans les locaux de l'Université Pierre et Marie Curie – BC 9, Bâtiment A 4ème étage, 4 place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05 en vertu d'une Convention d'Occupation de Domaine Public (voir 8.1.1).

5.1.6. Historique de la société

Septembre 2006 : création de la Société par Stanislas Veillet sous la forme de Société par Actions Simplifiée à Associé Unique.

Septembre 2006 : création du Comité Scientifique constitué des Professeurs René Lafont (UPMC) et Daniel Tomé (INRA).

Novembre 2007 : dépôt de la demande de brevet n°07 59478 pour une composition agissant sur le syndrome métabolique (copropriété avec l'UPMC et le CNRS).

Mars 2008 : acquisition par la Société de 99% des parts du capital détenues par Stanislas Veillet de Instituto Biophytis do Brasil Servicos em Analises Tecnicas de Alimentos Ltda, société de droit brésilien immatriculée dans l'état de Sao Paulo et créée en juillet 2006.

Juillet 2008 : augmentation de capital souscrite par Stanislas Veillet et quatre dirigeants de la Société.

Septembre 2008 : obtention du label FCPI par Oséo (BPI France)

Décembre 2008 : obtention du statut Jeune Entreprise Innovante par la DGFIP.

Décembre 2008 : levée de fonds de 800 k€ souscrite par un fonds d'investissement géré par Seventure Partners, et transformation de la Société en SAS à Conseil d'Administration.

Juin 2009 : nomination du Professeur Karine Clément (ICAN) au Comité Scientifique.

Juin 2009 : dépôt de la demande de brevet n°09 54354 pour une composition destinée à la protection solaire (copropriété avec l'UPMC).

Juin 2009 : levée de fonds de 2,2 M€ souscrite par plusieurs fonds d'investissement gérés par Seventure Partners et CM-CIC Capital Privé.

Septembre 2009 : installation de la Société au parc d'entreprises biotech : Biocitech, à Romainville (93).

Septembre 2009 : lancement de l'étude clinique sur 54 sujets en double aveugle contre placebo sur l'efficacité de la protection solaire.

Septembre 2010 : lancement de l'étude clinique sur 60 sujets en double aveugle contre placebo sur la reprise de poids après un régime hypocalorique, réalisée avec ICAN (Institut du Cardiométabolisme et de la Nutrition, anciennement CRNH).

Mai 2011 : dépôt de la demande de brevet n°11 54172 pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (copropriété avec l'Institut de la Vision - UPMC).

Novembre 2011 : dépôt de la demande de brevet n°11 60280 pour la limitation de la reprise de poids après un régime amaigrissant (copropriété avec l'UPMC).

Décembre 2011 : dépôt de la demande de brevet n°11 61519 pour l'amélioration de la qualité musculaire (copropriété avec l'UPMC).

Janvier 2012 : lancement du projet SARCOB12, porté par la Société, associant l'Institut de Myologie, ICAN, INRA, la société Metabrain Research, et co-financé par le Fonds Unique Interministériel à hauteur de 1,5 M€.

Juillet 2012 : levée de fonds de 1,8 M€ souscrite par Metabrain Research et plusieurs fonds d'investissements gérés par Seventure Partners et CM-CIC Capital Privé.

Septembre 2012 : lancement du projet MACULIA, porté par la Société, associant l'Institut de la Vision, la société Iris Pharma, donnant droit à une subvention de 0,8 M€, co-financé par le FEDER.

Avril 2014 : fin du projet SARCOB12, preuve de concept de BIO101 et BIO103, découverte de la cible moléculaire des composés candidats.

Mai 2014 : dépôt de la demande de brevet n°14 54538 pour de nouvelles entités chimiques et leur utilisation thérapeutique (copropriété avec l'UPMC, Metabrain Research).

Mai 2014 : nomination des Professeurs Jean Mariani (Institut de la Longévité), José-Alain Sahel (Institut de la Vision), et Thomas Voit (Institut de Myologie) au Comité Scientifique.

Septembre 2014 : fin du projet MACULIA, preuve de concept de BIO201 et BIO203, découverte de la cible moléculaire des composés candidats.

Février 2015 : nomination du Docteur Philippe Guillet en qualité de Directeur Médical.

Avril 2015 : dépôt de la demande de brevet n°15 53957 pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (copropriété avec l'UPMC et IRIS Pharma).

Juillet 2015 : introduction en bourse sur Alternext Paris (ISIN : FR0012816825 ; Mnémo : ALBPS) avec la levée de 10,035 M€ dont 2 M€ auprès des actionnaires historiques (Seventure, CM-CIC Capital Privé) et de Metabrain.

Juillet 2015 : nomination de Philippe Dupont (Docteur en Pharmacie, Université Paris XI) au poste de Directeur des Opérations.

Août 2015 : levée de fonds de 6 M€ par placement privé auprès d'un investisseur nord-américain.

Septembre 2015 : lancement de la production des lots cliniques de BIO101 avec la société américaine Patheon.

Novembre 2015 : ouverture de la filiale Biophytis Inc. à Cambridge, aux Etats-Unis.

Décembre 2015 : nomination du de Pierre Dilda (PhD, Université Université Paris V) au poste de Directeur de la Recherche et du Professeur Roger A. Fielding (Université Harvard) comme Conseil Scientifique dans le cadre du programme SARCOB.

Mars 2016 : nomination du Docteur Susanna Del Signore (Université La Sapienza, Rome) au poste de Directeur Médical.

Avril 2016 : confirmation du Professeur Jean Mariani (Institut de la Longévité), du Professeur René Lafont, du Professeur Jose-Alain Sahel (Institut de la Vision) ; et nomination du Docteur Philippe Guillet, du professeur Roger A. Fielding (Tufts University, Harvard Medical School) , et du Docteur Ivana Kim (Eye & Ear Infirmary Boston, Harvard Medical School), en qualité de membres du Comité Scientifique pour une durée de cinq (5) années. Le Professeur Jean Mariani est nommé Président du Comité Scientifique.

Avril-Mai 2016 : plusieurs communications scientifiques aux congrès ICFSR 2016 (Philadelphie) sur la sarcopénie, et ARVO 2016 (Seattle) en ophtalmologie.

Juillet 2016 : Obtention des autorisations de l'étude clinique SARA-PK visant à analyser la sécurité de Sarconeos (BIO101), et évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamique chez des volontaires, jeunes et âgés, en bonne santé, suite à l'administration d'une dose unique ascendante et de doses multiples ascendantes.

Octobre 2016 : lancement de la production des lots cliniques de Macuneos (BIO201) avec la société américaine Patheon.

Novembre 2016 : Obtention des autorisations en France et en Belgique de conduire l'étude clinique SARA-OBS, étude observationnelle de 6 mois sur plus de 300 patients au cours de laquelle seront suivis des paramètres multiples de la sévérité et de l'évolution de la condition. L'étude doit se dérouler en Europe et aux Etats-Unis. Les données obtenues permettront de mieux caractériser les patients sarcopéniques qui seront par la suite recrutés dans l'étude de Phase IIb, SARA-INT.

Novembre 2016 : fin de la période d'investigation de l'étude clinique SARA-PK.

Décembre 2016 : plusieurs communications scientifiques au congrès SCWD 2016 (Berlin).

Décembre 2016 : la Société installe son établissement principal sur le campus de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris) à proximité de ses partenaires scientifiques : Institut de Biologie Paris Seine (IBPS), Institut de Myologie, Institut de la Vision.

Mars 2017 : Obtention des résultats définitifs l'étude clinique SARA-PK. Leur analyse permet de confirmer le bon profil pharmacocinétique chez le sujet sain âgé, de confirmer la fenêtre thérapeutique du produit Sarconeos, et de préciser les posologies qui seront retenues pour l'essai clinique de Phase IIb SARA-INT.

Avril 2017 : opération de financement de l'étude clinique de Phase II dans la sarcopénie SARA-INT par (i) la réalisation d'un placement privé d'un montant de 3.734.728,35 euros et (ii) la mise en place d'un financement obligataire d'un montant de 15.000.000,00 euros selon les modalités suivantes :

- Augmentation de capital en numéraire d'un montant nominal de 223.489,80 euros par l'émission de 1.117.449 actions ordinaires nouvelles au prix unitaire de 2,85 euros au profit d'investisseurs qualifiés ;
- Attribution de 1.500 bons d'émission d'obligations remboursables en numéraires et/ou en actions nouvelles et/ou existantes, d'une valeur nominale de 10.000 euros assorties de bons de souscription d'actions au profit de Bracknor Fund Ltd, fonds commun de placement (certificat no SIBA/PIPO/14/5528) dont le siège social est situé au Lyntons Financial Services (BVI) Limited, P.O. Box 4408 Road Town, Tortola, Iles Vierges Britanniques (« **Bracknor** ») ; et
- Augmentation de capital en numéraire d'un montant nominal de 38.596,40 euros par l'émission de 192.982 actions ordinaires nouvelles au prix unitaire de 2,85 euros au profit du management.

Mai 2017 : le tirage de la première tranche des bons d'émission d'obligations remboursables en numéraires et/ou en actions nouvelles et/ou existantes a été exercé donnant lieu le 15 mai 2017 à l'émission de (i) 330 obligations remboursables en numéraire et/ou en actions

nouvelles et/ou existantes d'une valeur de 10.000 euros et (ii) 225.225 bons de souscription d'actions au prix d'exercice de 3,33 euros.

Le Directeur Général a constaté dans deux décisions en date du 16 mai 2017 :

- La conversion de 30 ORNANE en 122.449 actions ordinaires nouvelles entraînant en conséquence une augmentation du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 24.489,80 ; et
- La conversion de 45 ORNANE en 183.673 actions ordinaires nouvelles entraînant en conséquence une augmentation du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 36.734,60.

Par une décision en date du 27 mai 2017, le Directeur Général a constaté la conversion de 25 ORNANE en 102.459 actions ordinaires nouvelles entraînant en conséquence une augmentation du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 20.491,80.

Par une décision en date du 31 mai 2017, le Directeur Général a constaté la conversion de 25 ORNANE en 104.166 actions ordinaires nouvelles entraînant en conséquence une augmentation du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 20.833,20.

Par une décision en date du 2 juin 2017, le Directeur Général a constaté la conversion de 20 ORNANE en 85.106 actions ordinaires nouvelles entraînant en conséquence une augmentation du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 17.021,20.

Par une décision en date du 7 juin 2017, le Directeur Général a constaté la conversion de 20 ORNANE en 85.106 actions ordinaires nouvelles entraînant en conséquence une augmentation du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 17.021,20.

Par une décision en date du 9 juin 2017, le Directeur Général a constaté la conversion de 62 ORNANE en 263.829 actions ordinaires nouvelles entraînant en conséquence une augmentation du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 52.765,80.

Par une décision en date du 9 juin 2017, le Directeur Général a constaté la conversion de 103 ORNANE en 438.297 actions ordinaires nouvelles entraînant en conséquence une augmentation du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 87.659,40.

Juillet 2017 : le tirage de la deuxième tranche des bons d'émission d'obligations remboursables en numéraires et/ou en actions nouvelles et/ou existantes a été exercé donnant lieu le 7 juillet 2017 à l'émission de (i) 300 obligations remboursables en numéraire et/ou en actions nouvelles et/ou existantes d'une valeur de 10.000 euros et (ii) 205.959 bons de souscription d'actions au prix d'exercice de 3,6415 euros.

Par une décision en date du 7 juillet 2017, le Directeur Général a constaté la conversion de 200 ORNANE en 684.931 actions ordinaires nouvelles entraînant en conséquence une augmentation du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 136.986,20.

Par une décision en date du 10 juillet 2017, le Directeur Général a constaté la conversion de 100 ORNANE en 342.465 actions ordinaires nouvelles entraînant en conséquence une augmentation du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 68.493.

Le capital social de la Société est désormais fixé à EUR 1.989.282,60.

5.2. INVESTISSEMENTS

5.2.1. Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices

Montants en milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2016
Immobilisations incorporelles	2 301	2
<i>dont brevets achetés</i>	2 300	-
Immobilisations corporelles	187	127
<i>dont matériel et outillage*</i>	181	79

* y compris en contrat de location financement

Le 4 juin 2015, la Société a conclu un accord de cession de quote-part de brevet avec Metabrain pour un montant de 1 500 000 € HT (brevets de la famille 4, 33% - cf. [section 11.2] du Document de référence). Le prix a été payé en actions lors de l'admission des actions de la Société à la cotation, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

Le 5 juin 2015, la Société a conclu un accord de cession de quote part de brevet avec Iris Pharma pour un montant de 800 000 € HT (brevets de la famille 7, 33% - cf. [section 11.2] du Document de référence). Le prix a été payé en actions lors de l'admission des actions de la Société à la cotation, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

Les principaux investissements de l'exercice 2016 concernent l'acquisition de matériel de laboratoire.

5.2.2. Principaux investissements en cours de réalisation

Aucun investissement significatif n'a été réalisé depuis le 1^{er} janvier 2017.

5.2.3. Principaux investissements réalisés

La Société ne prévoit pas, pour le moment, de réaliser d'investissements significatifs en immobilisations corporelles et incorporelles pour les années à venir et pour lesquels les organes de direction de la Société auraient pris des engagements fermes.

Les investissements en recherche et développement ne remplissent pas les critères de capitalisation puisque la Société n'a pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché pour l'un de ses médicaments, ceux-ci ne sont pas immobilisés.

6. APERÇU DES ACTIVITES¹

Biophytis est une Société de biotechnologie créée en 2006 qui développe de nouvelles classes de médicaments contre les maladies dégénératives du vieillissement dont le besoin médical n'est pas satisfait actuellement. Biophytis possède deux candidats médicaments en développement clinique : *Sarconeos* (BIO101) dans le traitement de la Dystrophie Musculaire liée à l'Age (Sarcopénie) ; et *Macuneos* (BIO201) dans le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA). Biophytis prépare actuellement les études cliniques interventionnelles de phase IIb pour *Sarconeos* et *Macuneos*, qui vont impliquer chacune plusieurs dizaines de centres en Europe et aux Etats-Unis.

- *Sarconeos* (BIO101) est un candidat médicament développé dans le traitement contre la sarcopénie (dont l'obésité sarcopénique), une maladie qui touche environ 20 millions de personnes dans le monde et pour laquelle aucun traitement n'est disponible. Il s'agit d'un traitement oral dont le mode d'action repose sur l'activation du récepteur Mas qui stimule l'anabolisme musculaire. Les résultats précliniques ont été convaincants, montrant notamment une régénération des performances physiques chez les animaux âgés. Par ailleurs, les études cliniques préparatoires ont confirmé la bonne biodisponibilité du produit chez les volontaires âgés, et apporté des données d'activité du produit. Le programme de Phase IIb avance. L'étude de caractérisation et de pré-sélection de la population cible (étude SARA-OBS) a débuté au premier semestre 2017, encadrée par les meilleurs spécialistes mondiaux de la maladie. La période d'investigation de l'étude interventionnelle (étude SARA-INT), qui va impliquer 333 patients recrutés dans une quinzaine de centres en Europe et aux Etats-Unis, débutera au 2ème semestre 2017, dès obtention des autorisations réglementaires.
- *Macuneos* (BIO201) est un traitement oral contre la DMLA sèche qui représente 80% des cas de DMLA, soit un marché évalué à près de 30 mds\$ par an. A ce jour, aucun traitement efficace n'a été validé pour cette forme de la maladie. Le mode d'action de *Macuneos* repose sur l'activation de récepteurs PPAR qui limite l'accumulation de l'A2E (un produit de dégradation du pigment visuel impliqué dans le processus de stress oxydatif) et par conséquent ralentit la dégénérescence rétinienne. Le programme de Phase IIb est en cours. Sur la recommandation des cliniciens qui accompagnent Biophytis, l'étude de pharmacocinétique inclura des patients et non des volontaires sains comme initialement prévu en 2016 (étude MACA-PK), et débutera au 2ème semestre 2017. Elle permettra d'observer les effets de BIO201 sur les paramètres pharmacodynamiques, et d'obtenir des données cliniques dès 2018. L'étude interventionnelle de phase IIb (étude MACA-INT), dont la période d'investigation doit durer 18 mois, impliquera environ 300 patients recrutés dans une vingtaine de centres en Europe et aux Etats-Unis. Elle devrait démarrer au 2ème semestre 2018, un an plus tard que prévu en 2016, mais sur la base de données d'activité clinique et sur un échantillon de patients parfaitement caractérisé.

Chacun des deux programmes de Biophytis présente les atouts suivants :

- Deux marchés considérables faisant l'objet d'une attention prioritaire des autorités de santé, et des laboratoires pharmaceutiques,
- Deux candidats médicaments qui entrent en phase IIb,
- Deux indications sans traitement disponible,
- Des preuves de concept convaincantes et un mécanisme d'action décrit,
- Des candidats médicaments parfaitement adaptés aux spécificités des patients de plus de 65 ans,

¹ Les mots et expressions en italique sont expliqués dans le glossaire (section 26)

- Le partenariat de plusieurs instituts de *recherche translationnelle* de renommée mondiale,
- Une stratégie de développement visant un premier accord de licence de technologie au plus tôt en 2018, dès obtention de données cliniques.

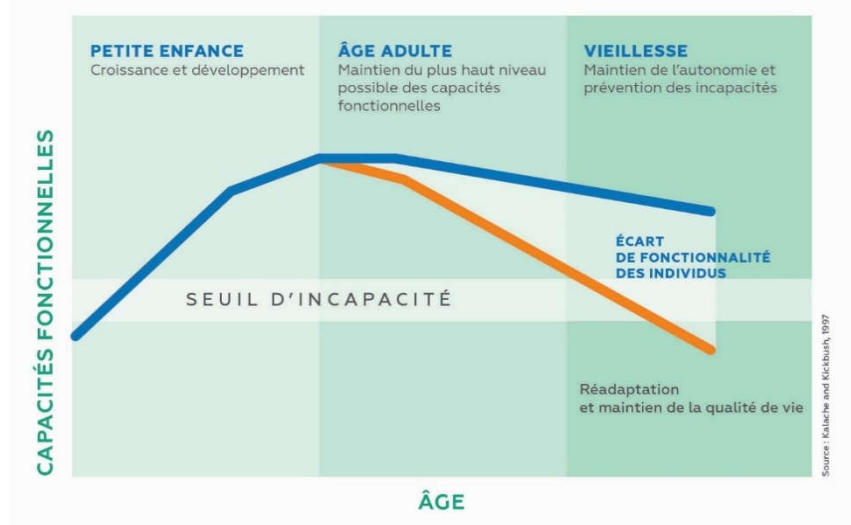
Le modèle économique de Biophytis est de porter ses programmes jusqu'à la preuve d'activité clinique de la famille de composés, complétée par la description du mécanisme d'action, la preuve d'innocuité des molécules candidates, et leur caractérisation sur des indications secondaires. Puis, de signer des alliances avec des laboratoires pharmaceutiques pour accompagner le développement réglementaire jusqu'au lancement commercial. Biophytis vise un premier accord de licence au plus tôt en 2018.

6.1. POSITIONNEMENT : MOLECULES ACTIVES NATURELLES ET VIEILLISSEMENT

6.1.1. Le contexte des maladies dégénératives du vieillissement

Le vieillissement de la population affecte massivement les sociétés occidentales ainsi que le Japon, la Chine et la Russie. La population âgée de ces sociétés représente déjà plusieurs centaines de millions de personnes provoquant l'apparition d'épidémies aux caractéristiques particulières et en rapide expansion (maladies neuro-dégénératives, *dystrophies musculaires*, DMLA ...). Elle devrait doubler d'ici à 2050 pour atteindre deux milliards d'individus dont 500 millions seront atteints de dégénérescence physique (Sarcopénie, dystrophies musculaires ...), 400 millions de dégénérescence visuelle (DMLA) et 135 millions de dégénérescence cognitive (Alzheimer, démences séniles...)². Ces maladies peuvent être très handicapantes pour les patients, et en l'absence de traitement thérapeutique leur prise en charge constitue un coût économique évalué en dizaines de milliards d'euros pour les économies.

Les maladies dégénératives sont des maladies dans lesquelles un ou plusieurs organes sont progressivement dégradés. Les causes peuvent être l'accumulation de produits biologiques ou de *toxines*, aussi bien que l'absence prolongée d'une substance biologique qui entraîne alors la dégénérescence progressive des organes concernés. Elles sont influencées notamment par les conditions de vie : qualité de l'alimentation, activité physique, stress divers.



² Source OMS – EWGSOP

A ce jour, les seuls traitements disponibles, parce qu'ils sont d'administration lourde et onéreuse (injections d'hormones, *anticorps monoclonaux* ...), ciblent uniquement les phases tardives de la pathologie, soit seulement 10 à 20% des populations touchées. L'objectif de Biophytis est de répondre au besoin des patients déjà diagnostiqués en phase dite intermédiaire pour qui il n'existe aucun traitement. C'est en comprenant la relation entre *molécules actives naturelles* et mécanismes de dégénérescence que Biophytis identifie des familles de principes actifs présents à très faible dose dans notre environnement alimentaire, à même d'agir directement sur le mécanisme de la maladie, et permettant potentiellement de la ralentir efficacement et durablement.

Par ailleurs, compte tenu de l'état d'avancement de ces maladies au jour du diagnostic, et en l'état des connaissances actuelles, il est peu probable qu'elles puissent être guéries, ce qui suppose que les patients devront suivre un *traitement chronique* sur plusieurs années pour bloquer ou ralentir le développement de la maladie. Cela soulève le problème de l'acceptabilité du traitement autant du point de vue de son mode d'administration que de ses effets secondaires potentiels sur l'organisme. En se concentrant sur des familles candidates issues de principes actifs auxquels l'organisme est déjà naturellement exposé par l'alimentation, Biophytis a identifié des composés qui offrent a priori un profil pharmacologique extrêmement favorable.

6.1.2. La plateforme de recherche de candidats médicaments

Biophytis a développé une plateforme de recherche originale, basée sur le *screening* de molécules actives naturelles dans des modèles de pathologies liées à l'âge.

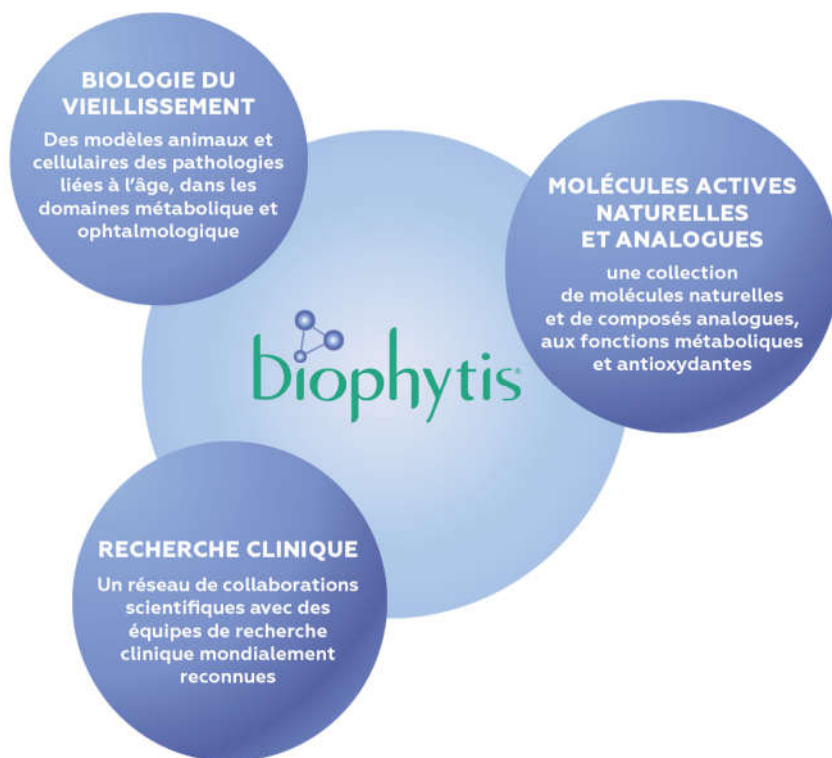
Les *métabolites* secondaires de plantes sont des molécules dont la diversité dépasse largement celle générée par synthèse dans les *chimiothèques* de petites molécules les plus importantes. Ils sont issus du processus de défense des plantes à leur environnement et de coévolution avec différentes espèces prédatrices : elles sont naturellement « bioactives ». Cette propriété originale fait que c'est encore la source principale de découverte de nouveaux médicaments : plus de 50% des médicaments enregistrés par la FDA dans les 30 dernières années sont dérivés de principes actifs naturels (David et al., 2015)³. Le processus de développement de nouveaux médicaments théorisé dans les années 90, basé sur le *screening* de *chimiothèques* de synthèse sur des cibles biologiques, généralisé dans les laboratoires pharmaceutiques, a paradoxalement conduit à une augmentation considérable du taux d'échec de développement des candidats (effets secondaires, toxicité, manque d'efficacité chez l'homme ...) et à l'explosion du ratio coûts de R&D / produits enregistrés.

Les molécules actives naturelles font l'objet depuis une dizaine d'année d'une recherche académique en plein développement, pour établir leur rôle dans le développement des pathologies chroniques liées à l'âge, en particulier les dégénérescences de l'œil (notamment de la rétine), du *muscle squelettique*, ou des organes vitaux comme le cerveau, le cœur, les reins, ou le foie. Il est bien établi par exemple que des carences en certaines *molécules actives naturelles*, comme la lutéine, un *caroténoïde* présent dans différents fruits et légumes, augmente le risque de développer une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA, AREDS report, 2007⁴). Des dizaines de milliers d'autres *molécules actives naturelles* sont encore mal caractérisées. Leurs effets sur les processus de vieillissement peu étudiés, offrent ainsi une source privilégiée de molécules « bioactives » au potentiel encore largement inexploité. Biophytis a constitué, en partenariat avec l'Institut de Biologie Paris Seine de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), une collection de principes actifs naturels appartenant à plusieurs classes chimiques (triterpénoïdes, polyphénols et *caroténoïdes*) issus de plantes alimentaires

³ David B, Wolfender JL, Dias DA. 2015. The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. *Phytochem Rev.*, 14: 299-315.

⁴ AREDS report N°22, 2007. The Relationship of Dietary Carotenoid and Vitamin A, E, and C Intake With Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study. *Arch Ophthalmol.*, 125(9):1225-1232.

et médicinales, en particulier tropicales grâce à l'implantation de Biophytis au Brésil, dans une pépinière d'entreprises innovantes (CIETEC), au sein de l'Université Fédérale de Sao Paulo (USP).



L'étude des processus de vieillissement fait l'objet d'une recherche académique intense, avec la découverte de processus moléculaires et cellulaires communs ou spécifiques aux différents organes et pathologies. De nombreuses théories essayent d'expliquer les résultats obtenus dans différents modèles de vieillissement, en particulier la théorie de la restriction calorique, qui a établi qu'une restriction calorique permet d'allonger la durée de vie et que certains principes actifs naturels, comme le resvératrol extrait du raisin permettent de mimer ce processus (Fontana, 2010)⁵; ou la théorie des *radicaux libres*, qui met en avant le rôle du *stress oxydatif* en particulier photo-oxydatif dans le processus de mort cellulaire (*apoptose*) des cellules exposées comme certaines cellules de la rétine, conduisant à proposer l'utilisation d'*antioxydants* comme la Vitamine C et E pour traiter avec une certaine efficacité la DMLA (AREDS report, 2007)⁶.

Biophytis a décidé de concentrer ses efforts de recherche sur la dégénérescence du muscle squelettique liée à l'âge (sarcopénie) et la dégénérescence de la rétine liée à l'âge (DMLA) où le potentiel des molécules sélectionnées semblait le plus prometteur, permettant de bloquer ou pour le moins de ralentir fortement les processus de dégénérescence impliqués dans ces pathologies. Par ailleurs, ces pathologies sont actuellement sans traitement pour les indications ciblées et sont les principales causes de handicap dans la population des plus de 60 ans.

Biophytis a développé des modèles cellulaires et animaux de ces pathologies liées à l'âge objets de ses recherches, en collaboration avec des équipes de recherche biomédicale et des

⁵ Fontana L, Partridge L, Longo VD. 2010. Extending healthy life span – from yeast to humans. *Science*, 328 (5976): 321)326.

⁶ AREDS report N°22, 2007. The Relationship of Dietary Carotenoid and Vitamin A, E, and C Intake With Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study. *Arch Ophthalmol.*, 125(9):1225-1232.

instituts de *recherche translationnelle* de l'UPMC. Fin 2016, Biophytis a emménagé au sein de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), son partenaire scientifique historique. La présence de Biophytis sur le campus de Jussieu (Paris) a permis de mettre en place de nouvelles collaborations scientifiques avec les équipes de chercheurs de renommée internationale étudiant la biologie du vieillissement, et de renforcer sa plateforme de découverte de nouveaux médicaments pour traiter des maladies liées à l'âge.



UPMC : L'UPMC est une université parisienne, héritière de l'ancienne Sorbonne, spécialisée en sciences et médecine établie principalement entre les campus de Jussieu (dans le Quartier latin de Paris) pour les sciences, et les campus hospitaliers de la Pitié-Salpêtrière, Saint-Antoine, Trousseau et Tenon pour la médecine. Elle accueille 35 000 étudiants. 6 000 enseignants-chercheurs et chercheurs y travaillent, et elle héberge 100 laboratoires de recherche. Au classement de Shanghai 2016, l'UPMC a confirmé ses positions en étant la première université de recherche française, la 7^{ème} d'Europe continentale, et se place au niveau mondial à la 39^{ème} position.

Institut de Myologie : depuis le début des années quatre-vingt, les dirigeants de l'Association Française contre les *myopathies* (AFM-Téléthon), malades et parents de malades, ont constitué un lieu de référence rassemblant, dans l'Hôpital public, une consultation spécialisée, des équipes de recherche fondamentale et clinique et un enseignement sur le muscle et ses pathologies. Le laboratoire du Docteur Gillian Butler-Browne a été partenaire du projet collaboratif SARCOB à partir de 2011.

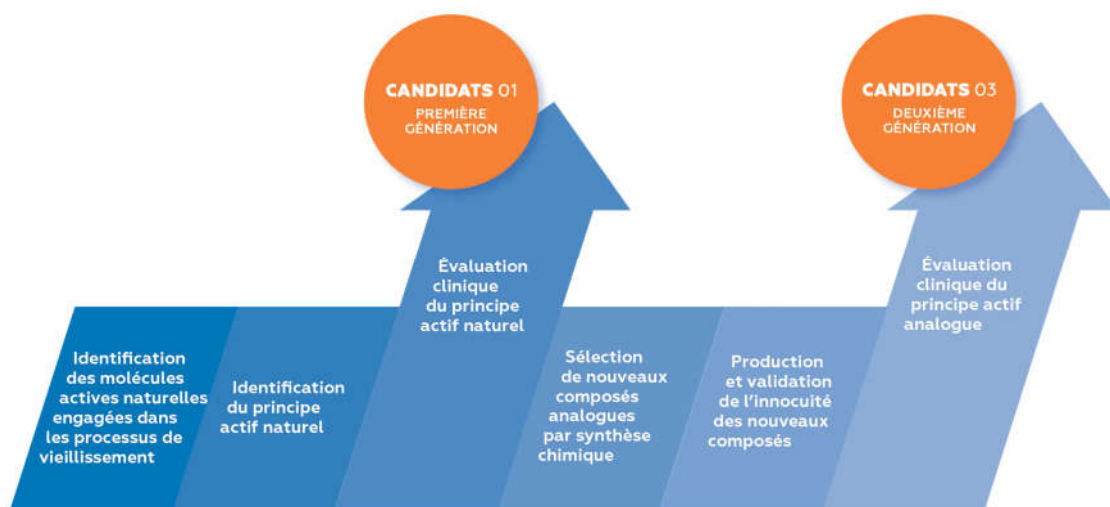
Institut de la Vision : construit au cœur du CHNO (Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie) des Quinze-Vingts, l'Institut de la Vision est l'un des plus importants centres de recherche intégrée sur les maladies de la vision en Europe. Conçu comme un lieu de rassemblement et d'échanges, il réunit sur un même site la recherche fondamentale, clinique et industrielle. Depuis 2010, le projet MACULIA (DMLA) est conduit en collaboration avec Valérie Fontaine de l'UMRS968 de l'Institut de la Vision.

Institut de la Biologie Paris Seine : L'Institut de biologie Paris-Seine (IBPS - FR3631), créé le 1^{er} janvier 2014, concentre l'ensemble de la recherche en biologie du campus Jussieu, au sein de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC) où cette discipline a occupé de tout temps une place centrale. L'IBPS regroupe plus de 500 personnes réparties dans 5 unités et 5 plateformes technologiques. Fruit de la volonté commune du CNRS et de l'UPMC auxquels s'est associé l'INSERM, l'IBPS a pour vocation d'incarner l'excellence de l'UPMC en biologie. Au sein de cet institut, Biophytis a établi plusieurs collaborations avec l'unité « Adaptation Biologique et Vieillesse » dirigée par le Professeur Bertrand Friguet. Son laboratoire est l'un des plus importants dans le monde étudiant les mécanismes fondamentaux qui sous-tendent les réponses biologiques au stress et leur évolution au cours du vieillissement.

6.1.3. La stratégie de développement de candidats médicaments

Les deux programmes les plus avancés visent au développement de traitements de deux pathologies liées à l'âge, handicapantes, sans traitement médicamenteux sur le marché : la sarcopénie, ou dystrophie musculaire liée à l'âge, et la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA).

Biophytis développe deux catégories de candidats médicaments pour chaque pathologie : des candidats de première génération (Série BIO-01), basés sur le développement de la molécule active naturelle, extraite de la plante alimentaire ou médicinale, comme principe actif pharmaceutique ; et des candidats de seconde génération (Série BIO-03), basés sur le développement d'un *analogue* propriétaire du principe actif naturel, issu de la production par synthèse chimique (ou hémi-synthèse) du composé.



La première génération de candidats est issue d'un processus de *screening phénotypique* sur des modèles cellulaires et animaux de la pathologie, sans connaissance *a priori* des cibles moléculaires. Leur origine nutritionnelle permet par la suite d'accélérer le *développement clinique* des candidats, en raison de l'exposition alimentaire de l'homme à ces substances et de leur très faible toxicité. La découverte des effets de ces substances sur les processus de vieillissement permet de breveter leur utilisation pour traiter les pathologies ciblées. Biophytis a ainsi développé *Sarconeos*, un candidat médicament en *développement clinique* pour traiter la sarcopénie et *Macuneos*, un candidat médicament en *développement clinique* pour traiter la DMLA.

La seconde génération de candidats est développée en se basant sur la compréhension précise des mécanismes d'action des produits de première génération, en particulier des cibles moléculaires des candidats. Des composés *analogues* des principes actifs naturels sont synthétisés par chimie médicinale et sélectionnés dans des modèles cellulaires préalablement calibrés. La synthèse de composés originaux permet d'améliorer certaines propriétés pharmacologiques (en particulier la biodisponibilité des composés) et de breveter les formules chimiques des candidats au développement. Leur développement clinique nécessite au préalable de les valider dans des *études non-cliniques et cliniques* (phase 1) réglementaires pour confirmer leur innocuité pour l'homme. Biophytis a ainsi développé BIO103, un candidat en *développement préclinique* pour traiter la sarcopénie et potentiellement des myopathies.

d'origine génétique, et a démarré la phase d'optimisation de BIO203, un candidat pour traiter la DMLA.

6.1.4. Le pipeline

Biophytis conduit le développement clinique et réglementaire de *Sarconeos* et *Macuneos* dans la perspective de démarrer les études interventionnelles de phase IIb respectivement en 2017 et 2018.

Programme clinique SARA

La préparation de l'étude SARA-INT de phase IIb a consisté tout d'abord à signer un partenariat avec l'industriel américain Patheon pour la production des lots cliniques du candidat médicament *Sarconeos*. Les lots cliniques actuellement en fabrication seront utilisés pour l'étude interventionnelle qui sera lancée en Europe et aux Etats-Unis dès l'obtention de l'autorisation des instances réglementaires, prévue au S2 2017.

En février 2016, Biophytis a préalablement présenté le plan de développement clinique et réglementaire de *Sarconeos* à l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS, l'autorité réglementaire belge) pour avis scientifique. En juillet 2016, l'AFMPS a accordé l'autorisation de conduire l'étude de pharmacocinétique chez des sujets sains adultes et âgés, SARA-PK. Au deuxième semestre, Biophytis a reçu les autorisations des autorités françaises, belges, italiennes, et américaines, de conduire l'étude de caractérisation et de pré-sélection de la population cible SARA-OBS, qui est actuellement en cours. Le processus réglementaire d'approbation du développement clinique de phase IIb de *Sarconeos* doit aboutir au second semestre 2017 à l'obtention des autorisations des agences réglementaires pour l'étude interventionnelle SARA-INT, en Europe et aux Etats-Unis, auprès de l'EMA (European Medicines Agency, Europe) et de la FDA (Food & Drug Administration, USA).

L'étude SARA-PK a été réalisée en Belgique chez le volontaire sain âgé afin de préciser la pharmacocinétique et la sécurité d'utilisation de *Sarconeos* dans cette population. *Sarconeos* a notamment été administré à 30 volontaires sains âgés, pendant 14 jours, à 3 doses quotidiennes (350 mg, 700 mg, et 900 mg par jour). Cette étude a (i) confirmé l'innocuité de *Sarconeos*, (ii) permis de préciser la fourchette de doses à administrer lors de l'étude interventionnelle (SARA-INT), (iii) permis de déterminer les paramètres pharmacocinétiques de *Sarconeos* chez le sujet âgé, et (iv) démontré une évolution des paramètres pharmacodynamiques conforme au mécanisme d'action.

L'étude SARA-OBS, en cours, est une étude observationnelle comportant 6 mois d'investigation sur 300 patients au cours de laquelle sont suivis des paramètres multiples de la sévérité et de l'évolution de la condition. Les données obtenues permettront de mieux caractériser les patients sarcopéniques qui seront par la suite recrutés dans l'étude interventionnelle, SARA-INT. 300 patients sont suivis pendant 6 mois dans 8 centres cliniques aux Etats-Unis et en Europe. Les patients, âgés de plus de 65 ans, sont recrutés selon les critères définis par la Foundation for the National Institutes of Health, à savoir : Masse Musculaire Appendiculaire inférieure (ALMBMI < 0,8 pour les hommes, ALMBMI < 0,5 pour les femmes), et perte de mobilité, évaluée par le Short Physical Performance Battery index (SPPB ≤ 8). Les mesures, effectuées comprennent comme critères principaux le test de 6 minutes de marche et le test de 400 mètres.

Finalement, l'étude interventionnelle (SARA-INT) sera menée dans les centres d'ores et déjà ouverts pour SARA-OBS, ainsi que dans des centres additionnels. SARA-INT permettra d'évaluer l'efficacité de *Sarconeos* chez 333 patients sarcopéniques traités pendant 6 mois.

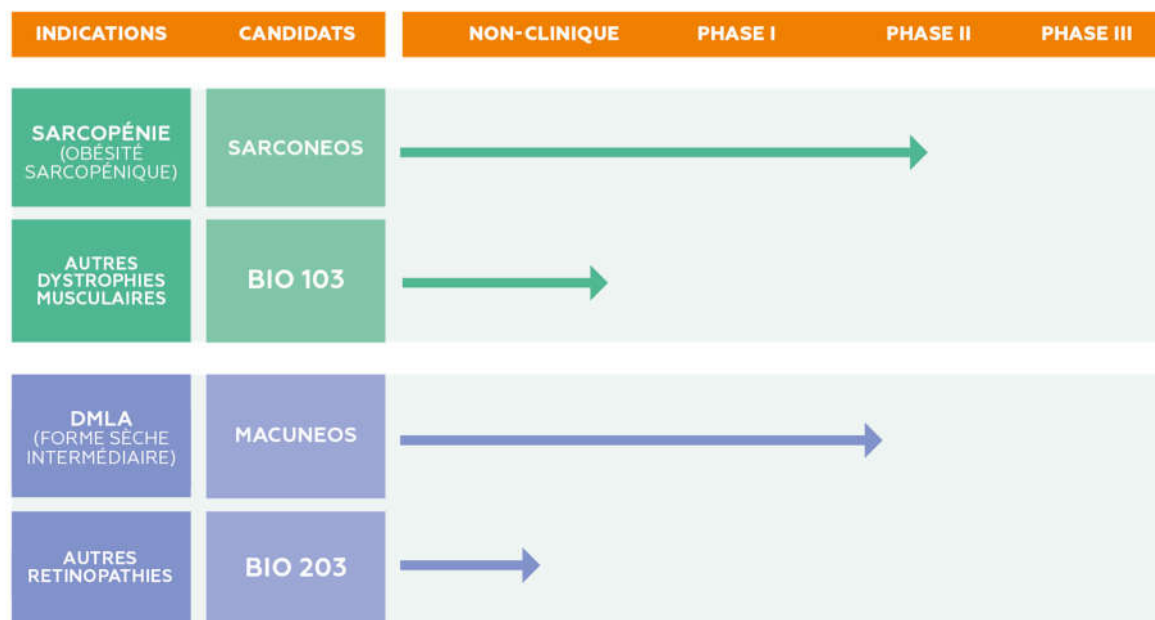
Programme clinique MACA

Le programme MACA de phase IIb suit un plan de développement clinique et réglementaire proche de celui du programme SARA. En particulier, Biophytis a réalisé avec succès le scale-up industriel et sécurisé la filière de production de *Macuneos* avec des partenaires industriels internationaux.

L'étude interventionnelle de phase IIb (étude MACA-INT), dont la période d'investigation doit durer 18 mois, impliquera environ 300 patients recrutés dans une vingtaine de centres en Europe et aux Etats-Unis. Le critère principal sera la progression de l'atrophie géographique. Elle devrait démarrer au 2ème semestre 2018, un an plus tard que prévu en 2016, de telle manière à avoir au préalable dès 2018 des données d'activité clinique chez des patients dans le cadre de l'étude clinique MACA-PK dont la durée a été allongée d'autant., etsur un échantillon de patients parfaitement caractérisé prérecrutés dans la cadre de l'étude MACA-OBS..

Préalablement, une étude de pharmacocinétique et de sécurité auprès de volontaires sains âgés et de patients atteints de DMLA intermédiaire sera conduite (MACA-PK). Le design de l'étude de pharmacocinétique a l'avantage de cibler directement des patients et doit permettre d'observer les effets de BIO201 sur plusieurs paramètres de pharmacodynamie lors d'une Phase de MAD (28 jours), puis de follow-up (60 jours). Ces résultats sont attendus en 2018.

Une étude observationnelle (MACA-OBS), afin de caractériser la population cible et présélectionner des patients atteints de DMLA sèche sera conduite dans les principaux centres recruteurs en Europe et aux Etats-Unis.



Le candidat médicament de deuxième génération BIO103 est entré en phase préclinique réglementaire au premier semestre 2017 et sera développé pour traiter une dystrophie musculaire.

BIO203 qui est en voie d'optimisation et de développement galénique pourra entrer en phase non-clinique réglementaire en 2018 et sera développé pour traiter une rétinopathie autre que la DMLA.

La Société a pour objectif de signer un premier accord de licence sur l'exploitation de *Sarconeos* dans le traitement de la sarcopénie et des indications secondaires avec un laboratoire pharmaceutique de taille mondiale qui poursuivra le développement du produit en phase 3, et effectuera la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cet accord pourrait intervenir au plus tôt en 2018 en fonction des données cliniques

Un second accord de licence sur l'exploitation de *Macuneos* dans le traitement de la DMLA et des indications secondaires est envisagé, avec un laboratoire pharmaceutique de taille mondiale qui poursuivra le développement du produit en phase 3, et effectuera la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cet accord pourrait intervenir plus tôt en 2018 en fonction des données cliniques disponibles

Le modèle économique de BIOPHYTIS pour l'ensemble de ses candidats médicaments est d'assurer la conduite des projets jusqu'à la preuve d'activité clinique chez le patient, puis de licencier les technologies pour poursuivre le développement en partenariat avec un laboratoire pharmaceutique à même de commercialiser les produits. Celui-ci prendra à sa charge les démarches d'obtention des autorisations de mise sur le marché, en conséquence, Biophytis ne communique pas de date d'obtention d'AMM.

6.1.5. Le modèle économique

L'objectif de Biophytis est de proposer aux laboratoires pharmaceutiques en 2018-2020 deux « packages technologiques » très complets et significativement dérisqués pour signer des accords de licence et de partenariat, compte tenu des éléments suivants :

- Candidat médicament de première génération (principe actif naturel) avec preuve d'efficacité clinique sur l'indication principale,
- Candidat médicament de seconde génération (principe actif analogue) ayant franchi les étapes de développement réglementaire,
- Mécanisme d'action exploré et décrit,
- Caractérisation des effets dans plusieurs indications secondaires.

Potentiel économique de Sarconeos

En nous appuyant sur les différentes études disponibles sur la prévalence de la sarcopénie au sein de la population américaine⁷, nous obtenons les données suivantes concernant la population potentiellement adressable par *Sarconeos* :

	% des individus	Nombre d'individus
Population américaine		308 millions
% de la population US ayant entre 65 ans et 79 ans	10%	31 millions
% de la population US ayant plus de 80 ans	3,5%	11 millions
% de la population US atteinte de sarcopénie :		
Ayant entre 65 ans et 79 ans	30%	9,3 millions
Ayant plus de 80 ans	50%	5,5 millions
Total de la population US atteinte de sarcopénie		14,8 millions
% de la population US ayant plus de 60 ans atteinte d'obésité	35%	5,2 millions
Nombre de patients potentiels aux US pour Sarconeos		5,2 millions

⁷ Baumgartner, R.N. et al., 1998. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico, American Journal of Epidemiology, 147, pp.755-763.

Étant donné qu'il n'y a actuellement aucun traitement approuvé contre la sarcopénie. Nous estimons que Sarconeos pourrait atteindre 30% de part de marché. Cependant, si des concurrents parviennent à atteindre le marché avant Biophytis, la part de marché de Sarconeos serait moins importante d'où un scénario à 10% de part de marché dans le cas le plus bas. Les autres hypothèses sélectionnées sont les suivantes :

Un coût annuel du traitement à 1 000€, hypothèse relativement prudente compte tenu du prix de ventes de produits comparables sur d'autres pathologies

Des royalties pour Biophytis dans le cadre d'un accord de licence fixées à 10% (milieu de fourchette)

Des royalties dues par Biophytis aux cotitulaires des brevets fixés à 10% (taux maximum).

	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
Patients atteints d'obésité sarcopénique	5,2 millions		
Part de marché de Biophytis (pic de ventes)	10%	20%	30%
Coût annuel du traitement	1 000 €		
Pic de ventes	520 millions €	1,04 milliard €	1,56 milliard €
Royautés potentiels pour Biophytis (10%)	52 millions €	104 millions €	156 millions €
Royautés dues aux cotitulaires des brevets (10%)	5,2 millions €	10,4 millions €	15,6 millions €
Chiffre d'affaires net pour Biophytis	46,8 millions €	93,6 millions €	140,4 millions €

Le potentiel de chiffre d'affaires net pour Biophytis est estimé entre 50 millions d'euros et 140 millions d'euros sur le marché US avec les hypothèses prudentes sélectionnées.

Potentiel économique de Macuneos

De même que pour *Sarconeos*, les données des études concernant la prévalence de la DMLA, et en particulier de la DMLA sèche⁸, nous permettent d'évaluer la population adressable par *Macuneos* aux USA et dans le monde.

	% des individus	Nombre d'individus
Population américaine atteinte de DMLA		3,0 millions
Dont % DMLA sèche	90%	2,7 millions
Nombre de patients potentiels aux US pour Macuneos		2,7 millions
Population mondiale atteinte de DMLA		20 millions
Dont % DMLA sèche	90%	18 millions
Nombre de patients potentiels dans le monde pour Macuneos		18 millions

Comme pour *Sarconeos*, il n'y a pour le moment aucun traitement approuvé contre la DMLA sèche. C'est pourquoi nous estimons le potentiel de part de marché de *Macuneos* à 50% sur le marché US. L'entrée sur le marché d'un concurrent avant celle de Biophytis pourrait fortement affecter ce potentiel d'où une part de marché de 25% dans notre scénario le plus pessimiste. Les autres hypothèses utilisées dans nos scénarios sont les suivantes :

Un coût annuel du traitement à 1 000€, hypothèse relativement prudente compte tenu du prix de vente de produits comparables sur d'autres pathologies

Des royalties pour Biophytis dans le cadre d'un accord de licence fixées à 10% (milieu de fourchette)

Des royalties dues par Biophytis aux co-titulaires des brevets fixés à 11% (taux maximum).

⁸ Friedman D.S. et al., 2004. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Archives of Ophthalmology, 122, pp564–572.

	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
Patients atteints de DMLA sèche	2,7 millions		
Part de marché de Biophytis (pic de ventes)	25%	40%	50%
Coût annuel du traitement	1 000 €		
Pic de ventes	675 millions €	1,1 milliard €	1,35 milliard €
Royautés potentiels pour Biophytis (10%)	67,5 millions €	110 millions €	135 millions €
Royautés dues aux cotitulaires des brevets (11%)	7,4 millions €	12,1 millions €	14,9 millions €
Chiffre d'affaires net pour Biophytis	60,1 millions €	97,9 millions €	120,1 millions €

En appliquant ces hypothèses sur la population mondiale, nous retiendrons une part de marché plus faible (scénario le plus bas à 10% et 30% pour le scénario le plus optimiste) étant donné que le traitement ne sera pas disponible dans toutes les régions du monde.

	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
Patients atteints de DMLA sèche	18 millions		
Part de marché de Biophytis (pic de ventes)	10%	20%	30%
Coût annuel du traitement	1 000 €		
Pic de ventes	1,8 milliard €	3,6 milliards €	5,4 milliards €
Royautés potentiels pour Biophytis (10%)	180 millions €	360 millions €	540 millions €
Royautés dues aux cotitulaires des brevets (11%)	19,8 millions €	39,6 millions €	59,4 millions €
Chiffre d'affaires net pour Biophytis	160 millions €	320 millions €	481 millions €

Finalement, le potentiel de chiffre d'affaires annuel net pour Biophytis avec *Macuneos* est estimé entre 160 millions d'euros et 480 millions d'euros dont un quart à un tiers réalisé aux US.

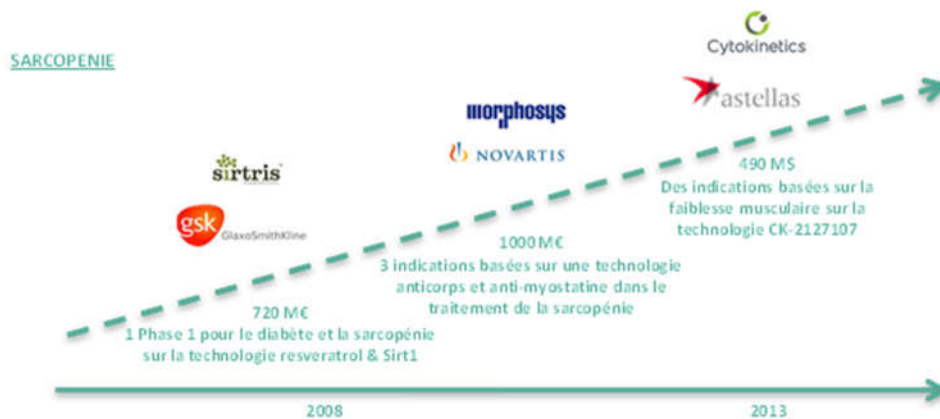
Potentiel économique immédiat

Conséquence de leur prévalence élevée et en forte croissance, sarcopénie et DMLA font l'objet d'un investissement scientifique intense depuis une quinzaine d'années. Au fur et à mesure, la compréhension des mécanismes moléculaires et physiologiques se précise, les causalités sont mieux identifiées, les différentes catégories de patients sont mieux caractérisées par les cliniciens, et les critères réglementaires se mettent en place. De nouveaux marchés s'ouvrent.

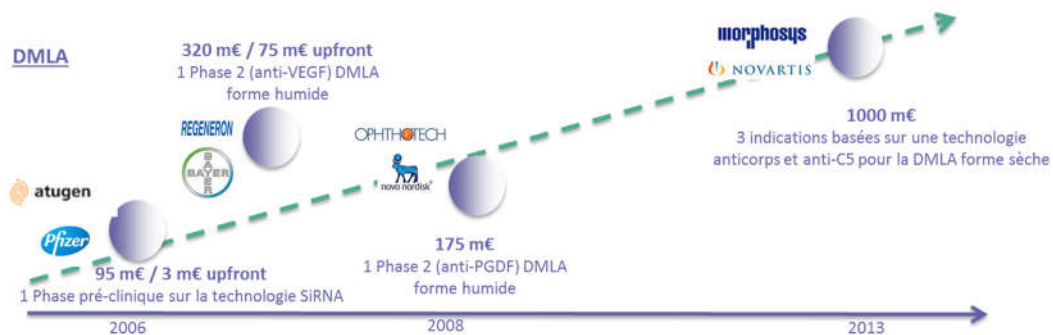
La plupart des grands laboratoires pharmaceutiques, qui ont identifié ces pathologies parmi leurs axes stratégiques pour les années 2020-2030 contribuent à ce mouvement, soit par leurs propres développements, soit en signant des accords technologiques avec des biotech.

Comme il s'agit de nouveaux marchés sans traitement, les premiers produits qui seront commercialisés offrent un potentiel de chiffre d'affaires très élevé, comme l'illustre le médicament Lucentis de Novartis/Roche prescrit pour traiter la DMLA exsudative qui réalise actuellement environ 2Mds€ de chiffre d'affaires par an.

Les accords de licence déjà signés sont à l'échelle de ce potentiel économique. Ci-dessous, les principaux accords passés ces dernières années pour des produits en développement clinique dans le traitement de la sarcopénie et de la DMLA sont présentés.



L'accord de Licence entre Novartis et Morphosys a conduit au développement de BYM338 actuellement en phase II pour la sarcopénie myosite à inclusion et les cachexies liées au traitement du cancer.



L'accord de licence entre BAYER et REGENERON a conduit à la commercialisation de EYLEA dans le traitement de la DMLA humide.

Pour ces deux indications, la valeur d'un accord de licence avec un laboratoire pharmaceutique de taille mondiale pour des produits en phase II est de plusieurs centaines de millions d'euros.

Potentiel économique futur

Le domaine des maladies dégénératives liées au vieillissement est à peine exploré à ce jour. C'est un enjeu de santé public majeur, et son exploration scientifique va mobiliser des centaines de chercheurs et des investissements très significatifs.

Biophytis est l'une des premières sociétés à avoir mis en place une plateforme et une stratégie scientifique spécifiquement conçues pour répondre à ce besoin, et qui, avec les programmes sarcopénie et DMLA, s'apprête à faire la preuve de sa pertinence.

L'ambition de la Société est de continuer à découvrir et développer de nouvelles classes de médicaments pour traiter les maladies du vieillissement selon ce modèle :

- Partenariat avec des instituts de recherche biomédicale experts dans un champ de pathologies,
- Identification de plusieurs familles de molécules actives naturelles dans des études *phénotypiques*,
- Description du mécanisme d'action, choix de l'indication, et optimisation des candidats médicaments,
- Preuve d'efficacité clinique, et licence avec un laboratoire pharmaceutique.

6.2. PROGRAMME SARCOPENIE ET AUTRES DYSTROPHIES MUSCULAIRES

6.2.1. Maladie et épidémiologie

La dégénérescence musculaire ou sarcopénie est un processus naturel qui s'accélère avec l'âge. Il se matérialise par une perte de la masse et des performances musculaires, qui sont à l'origine d'une détérioration générale de l'état physique. L'atrophie des fibres musculaires, c'est-à-dire la diminution de leur diamètre, et la réduction de leur nombre sont responsables de cette diminution de la masse musculaire. L'obésité aggrave la sarcopénie et la dégradation des capacités fonctionnelles. Or, la proportion de sujets obèses sarcopéniques est estimée à 31 % de l'ensemble de la population de plus de 60 ans aux États-Unis.

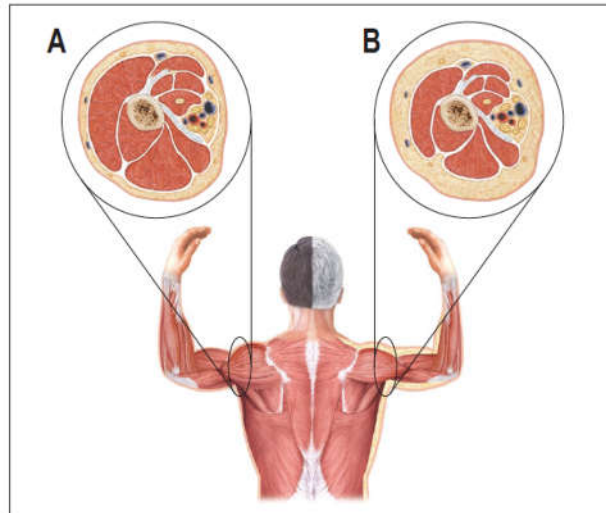
- **La sarcopénie**

L'avancée en âge s'accompagne d'une modification de la composition corporelle. On constate une augmentation de masse grasse et une diminution de masse maigre (masse osseuse, organes, tissu musculaire). Le terme « sarcopénie » a initialement été défini par Irwen Rosenberg en 1989⁹ pour désigner la diminution de la masse squelettique au cours du vieillissement. Ce mot provient du grec sarx pour « chair » et penia pour « manque ». Depuis 1989, la définition purement quantitative a évolué pour intégrer les notions de force et de qualité musculaire. En 2010, un groupe de travail européen sur la sarcopénie des populations âgées (European Working Group on Sarcopenia in Older People)¹⁰ a travaillé sur l'établissement d'une définition consensuelle de la sarcopénie. Il a insisté sur la nécessité de prendre en compte à la fois la perte de masse et la perte de fonction musculaires : ainsi la sarcopénie se définit maintenant comme la diminution de la masse et de la force musculaire, associées à une baisse des performances physiques. En 2016, la sarcopénie a enfin obtenu le statut de maladie (code M62.84)¹¹, ce qui va à l'évidence stimuler l'intérêt des grands groupes pharmaceutiques pour cette pathologie

⁹ Rosenberg I. 1989. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr*, 50: 1231–1233.

¹⁰ Cruz-Jentoft AJ, Baryens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M. 2010. Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 39(4): 412-423.

¹¹ Anker SD, Morley JE, von Haehling S. 2016. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia* 7: 512-514.



Les changements de composition corporelle lors de la sarcopénie (B) par comparaison avec le jeune adulte (A) correspondent à une perte de masse maigre et une augmentation du tissu adipeux, autour et entre les muscles, conséquences (entre autres) de l'inactivité physique et d'une alimentation inadéquate. Ces changements sont encore amplifiés chez les personnes obèses (Benton et al., 2011)¹².

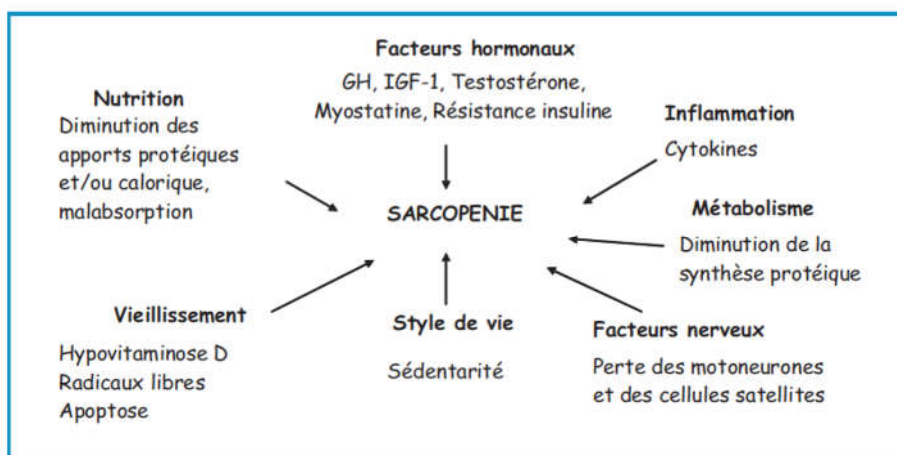
Dès l'âge de 30 ans, on observe une dégénérescence musculaire de 3 à 8 % par décennie. Le tissu musculaire est remplacé par du tissu fibreux et adipeux, et cette perte s'accélère à partir de 50 ans. En effet, la masse musculaire décline approximativement de 1 à 2 % par an passé l'âge de 50 ans, tandis que la force décline en moyenne de 1,5 % par an entre 50 et 60 ans (-15 %), puis au rythme de 3 % par an, soit une perte de 30 % par décennie après 60 ans.

L'European Working Group on Sarcopenia in Older People définit trois degrés conceptuels :

- la présarcopénie, qui est définie par une diminution de la masse musculaire uniquement,
- la sarcopénie, qui associe une réduction de la masse musculaire et la diminution soit de la force musculaire, soit de la performance,
- la sarcopénie sévère, associant la baisse de la masse, de la force et de la performance.

La sarcopénie est à l'origine d'une détérioration générale de l'état physique. Elle se traduit par une augmentation du risque de chutes, une incapacité progressive à effectuer des gestes du quotidien, une perte d'autonomie et conduit fatalement à une augmentation de la mortalité. Différentes études estiment que 25% des personnes de plus de 70 ans et 40% des plus de 80 ans seraient sarcopéniques.

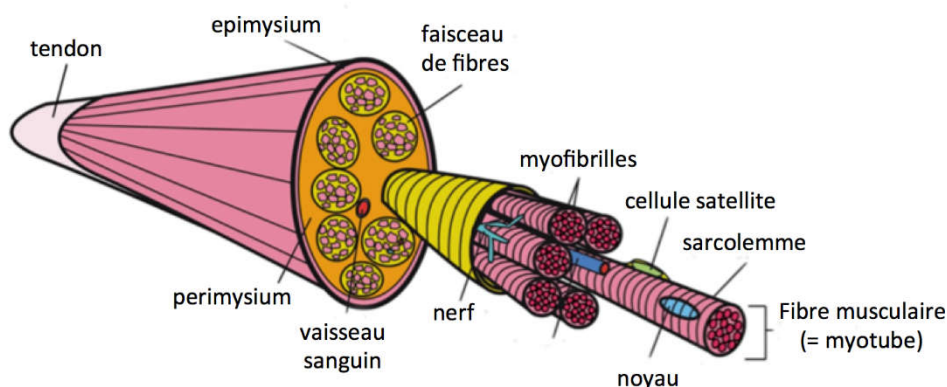
¹² Benton MJ, Whyte MD, Dyal BW. 2011. Sarcopenic obesity : strategies for management. *AJN*, 111: 38-44.



La sarcopénie, une pathologie multifactorielle (Aussel et al., 2013)¹³.

- **Le muscle squelettique**

Les *muscles squelettiques* représentent une fraction très importante du poids du corps et de la masse protéique (28-35% chez un adulte en bonne santé). Ils sont le siège d'un important renouvellement, puisque l'organisme fabrique entre 250 et 300 g de protéines musculaires chaque jour.

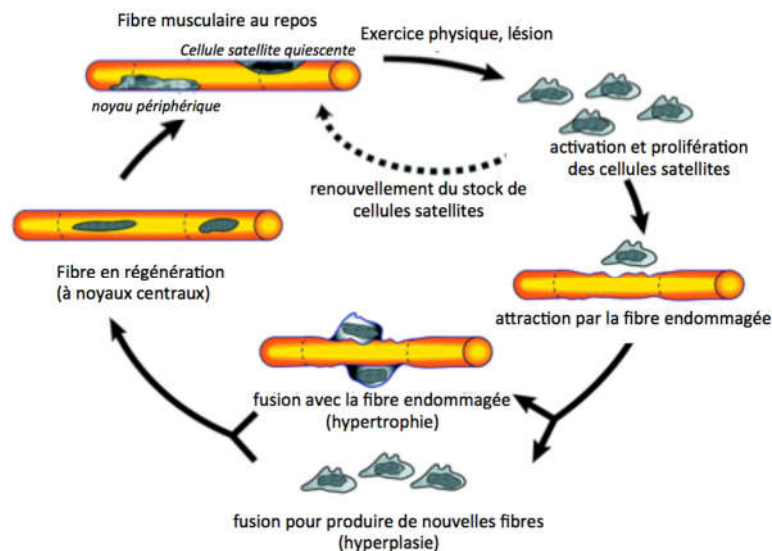


Structure d'un muscle squelettique (Scime et al., 2009)¹⁴

Le muscle est un tissu composé de cellules contractiles, appelées les *myotubes* (ou *fibres musculaires*). Ces *cellules géantes pluri-nucléées* sont riches en microfilaments d'actine et de *myosine* (deux protéines), acteurs principaux de la contraction musculaire. Il comprend par ailleurs des *cellules uninucléées*, les cellules satellites, qui peuvent se multiplier et fusionner avec les *myotubes* (ce qui se produit suite à des exercices physiques soutenus ou suite à une lésion) voire fusionner entre elles pour former de nouvelles fibres.

¹³ Aussel C, Woelffle E, Lemoigne P, Depailler L, Bouillanne O. 2013. Une nouvelle stratégie nutritionnelle pour lutter contre la dénutrition et la sarcopénie : le régime protéique pulsé. *Cahiers Nutrition Diététique*, 48: 33-40.

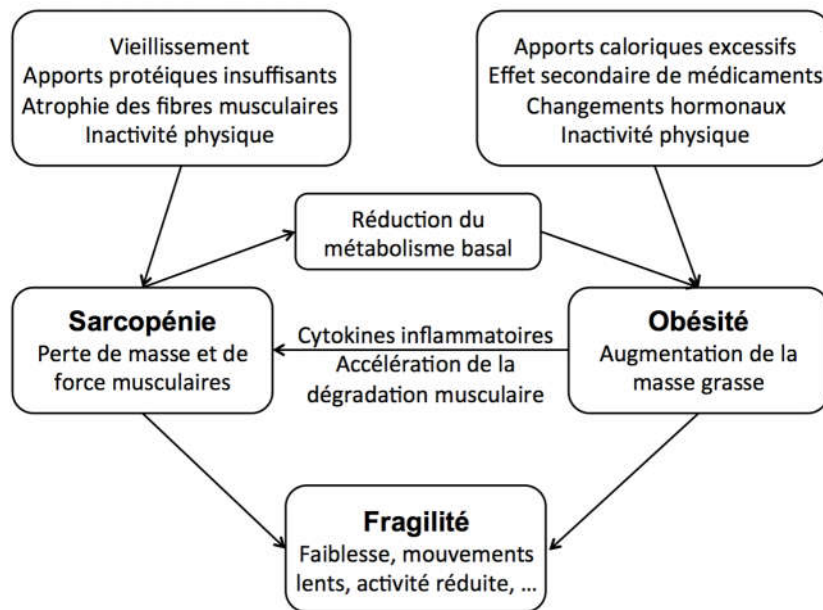
¹⁴ Scime A, Caron AZ, Grenier G. 2009. Advances in myogenic cell transplantation and skeletal muscle tissue engineering. *Frontiers in Bioscience*, 14: 3012-3023.



Les *muscles squelettiques* contiennent plusieurs types de *fibres*. Les *fibres* de type II sont puissantes, mais se fatiguent rapidement (surtout les fibres IIX), tandis que les *fibres* de type I sont moins puissantes, mais permettent des efforts prolongés en consommant essentiellement des acides gras.

Caractéristiques	Type I	Type IIA	Type IIX
Temps de contraction	Lent	Rapide	Très rapide
Force	Faible	Forte	Très forte
Résistance à la fatigue	Forte	Intermédiaire	Faible
<i>Mitochondries</i>	Abondantes	Abondantes	Peu abondantes
Capacité oxydative	Forte	Forte	Faible
Source d'énergie	Lipides	Lipides et Glucides	Glucides

L'atrophie des *fibres musculaires*, c'est-à-dire la diminution de leur diamètre, est responsable de la diminution de la masse musculaire liée à l'âge. Cette atrophie n'affecte pas de manière similaire tous les types de *fibres musculaires* : ce sont les *fibres* de type II qui sont les plus affectées par l'avancée en âge. Cette atrophie est liée simultanément à une altération de la capacité du tissu musculaire à synthétiser les protéines musculaires, ainsi qu'à des processus de dégradation exacerbés.



Les changements qui conduisent à la sarcopénie sont amplifiés chez les personnes obèses (= obésité sarcopénique) (d'après Jarosz et Bellar, 2011)¹⁵

- **L'obésité sarcopénique**

D'après une étude récente, un sujet obèse et sarcopénique a trois fois plus de risque qu'un individu maigre sarcopénique ou qu'un individu obèse non sarcopénique de voir se dégrader ses capacités fonctionnelles au terme d'un suivi de 8 ans. L'obésité sarcopénique est un syndrome qui touche un nombre croissant d'individus âgés (10% des plus de 60 ans), en surpoids ou obèses, et qui présentent une fonte accentuée des *muscles squelettiques* masquée par l'accumulation de masses adipeuses au sein de ces derniers.

A l'évidence, la perte de masse et/ou de force musculaire majore le risque de chute et de fractures et conduit à une perte progressive de mobilité et d'autonomie. La perte de la qualité métabolique du *muscle squelettique*, en particulier sa capacité à oxyder glucides et lipides et à synthétiser des protéines augmente considérablement le risque de diabète et de maladies cardio-vasculaires chez des patients souvent déjà traités pour l'une ou l'autre de ces pathologies : hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque.

L'étude de prévalence la plus exhaustive fondée sur les données de la National Health and Nutrition Survey III (1988-1994) estime la proportion de sujets obèses sarcopéniques à 31% de l'ensemble de la population d'âge supérieur à 60 ans, soit environ 20 millions de personnes concernées par cette forme de sarcopénie uniquement aux USA. La seule étude d'impact économique disponible, fait état d'un coût de 18,5 milliards de dollars pour le système de santé aux États-Unis, soit environ 900 dollars par an et par personne concernée.

¹⁵ Jarosz PA, Bellar A. 2011. Sarcopenic obesity : an emerging cause of frailty in older adults. *Geriatric Nursing*, 30(1): 64-70.

6.2.2. Hypothèse médicale

Le vieillissement des muscles s'accompagne d'une réduction de la taille des fibres ainsi que d'un changement dans la distribution des types de fibres. En particulier, la perte musculaire résulte d'une réduction de la protéosynthèse liée à la baisse des facteurs anabolisants, et d'une augmentation de la protéolyse. L'implication du système rénine-angiotensine (RAS) dans le processus physiopathologique conduisant à la sarcopénie, a été envisagée dans diverses études. Notamment, l'étude de la capacité physique de patients âgés traités avec certains inhibiteurs de l'ACE (ECA, Enzyme de Conversion de l'Angiotensine) a permis de montrer, dans des études d'intervention, que ce traitement pouvait dans certains cas, améliorer la mobilité de patients âgés. Biophytis a orienté ses travaux sur l'activation d'un des récepteurs de ce système : le récepteur Mas.

- **De la régénération du muscle au maintien de la fonctionnalité musculaire**

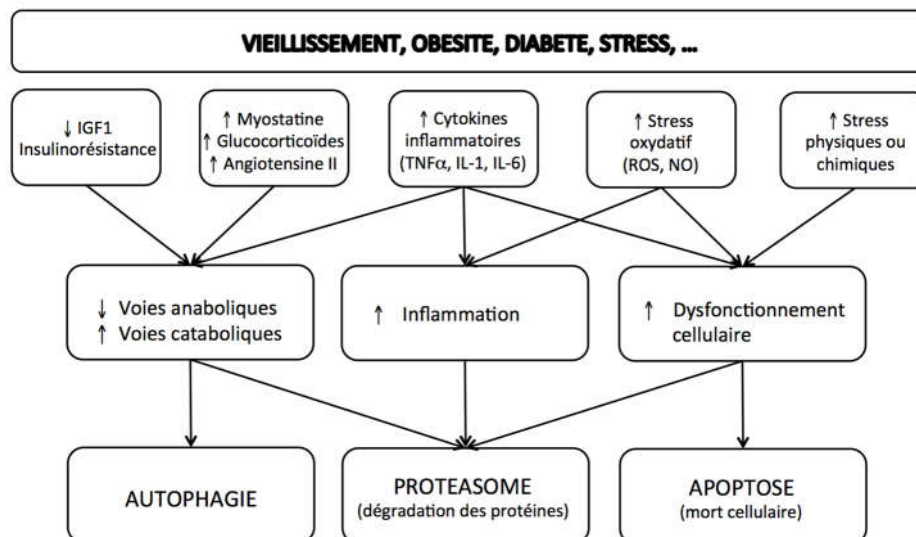
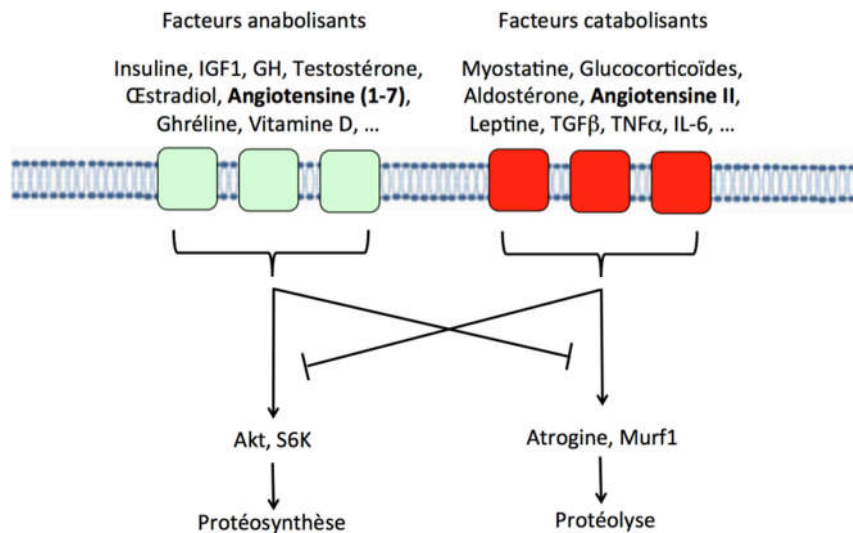
De façon simplifiée, la régénération du muscle dépend de sa capacité à synthétiser les protéines (actine et *myosine*) composant les filaments et à produire de nouvelles cellules musculaires (*myoblastes*) qui fusionneront avec les *myotubes* existants (ou qui fusionneront entre elles pour former de nouvelles *fibres musculaires*). La capacité des cellules satellites à assurer le renouvellement (partiel ou total) des *fibres musculaires* diminue chez les personnes âgées (Snijders et Parise, 2017)¹⁶. Les variations de la taille des muscles dépendent donc de celles de la taille et du nombre de leurs *myotubes*.

La masse musculaire fait l'objet d'un contrôle multifactoriel précis, avec des facteurs stimulateurs, comme la testostérone, l'*IGF-1* et la vitamine D, et des facteurs inhibiteurs, comme la *myostatine*, produite par les muscles eux-mêmes et qui agit de façon *autocrine*, et l'*angiotensine II*. Lors du vieillissement, plusieurs changements hormonaux se produisent, qui vont rompre cet équilibre et conduire à un déséquilibre entre les deux types de facteurs, au profit de ceux qui favorisent la dégradation musculaire. Ces effets pourront être renforcés par une réduction de l'activité physique (Rudrappa et al., 2016 ; Gomes et al., 2017)¹⁷.

Lors de la sarcopénie, la perte musculaire résulte d'une réduction de la *protéosynthèse* liée à la baisse des facteurs anabolisants, et d'une augmentation de la *protéolyse*, conséquence d'une augmentation des facteurs *cataboliques*, en premier lieu de la *myostatine*, voire de la mort cellulaire (*apoptose*).

¹⁶ Snijders T, Parise G. 2017. Role of muscle stem cells in sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 20(3): 186-190.

¹⁷ Rudrappa SS, Wilkinson DJ, Greenhaff PL, Smith K, Idris I, Atherton PJ. 2016. Human skeletal muscle disuse atrophy : effects on muscle protein synthesis, breakdown, and insulin resistance – a qualitative review. *Frontiers in Physiology* , doi : 10.3389/fphys.2016.00361. – Gomes MJ, Martinez PF, Pagan LU, Damatto RL, Cezar MDM, Lima ARR, Okoshi K, Okoshi MP. 2017. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget* 8(12): 20428-20440.s



Il existe également une composante neuro-dégénérative de la sarcopénie, liée à une réduction du nombre de *motoneurons* et des plaques motrices, essentiels à l'activité musculaire (Lynch et Ryall, 2008)¹⁸. Des facteurs aggravants, tels que la malnutrition, l'insuffisance rénale et le diabète peuvent influencer sur l'intensité et la précocité de la sarcopénie (Hébuterne, 2003 ; Pupim et al., 2005 ; Park et al., 2009 ; Kim et al., 2010)¹⁹.

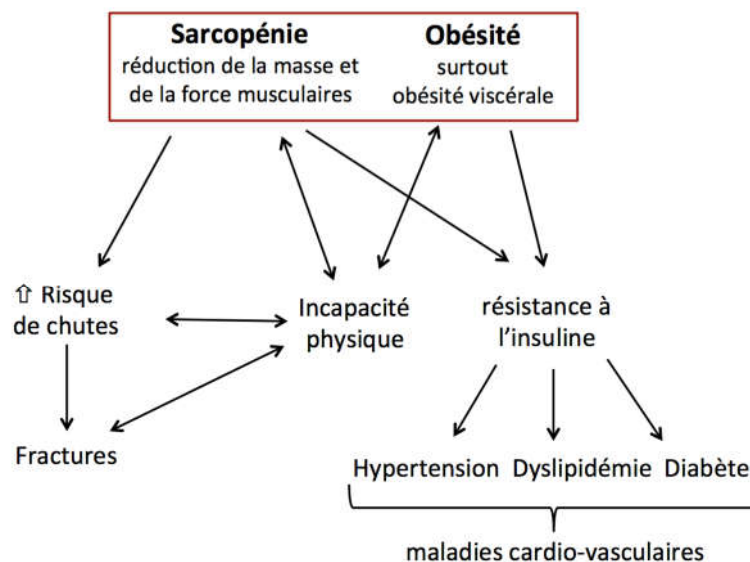
Le vieillissement des muscles s'accompagne d'une réduction de la taille des *fibres* ainsi que d'un changement dans la distribution des types de *fibres* au profit des *fibres* de type I (*fibres* lentes, peu puissantes). La réduction de la taille et du nombre des *myotubes* ne s'accompagne

¹⁸ Lynch GS, Ryall JG. 2008. Role of β -adrenoreceptor signaling in skeletal muscle : implications for muscle wasting and disease. *Physiol Rev*, 88: 729-767.

¹⁹ Hébuterne X, Bermon S, Schneider SM. 2001. Ageing and muscle: the effects of malnutrition, re-nutrition, and physical exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 4(4): 295-300. Pupim LB, Heimbürger O, Qureshi AR, Ikizler TA, Stenvinkel P. Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus. *Kidney Int*, 68(5): 2368-2374. Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. 2010. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33: 1497-1499.

pas toujours d'une réduction de la taille des muscles, car ceux-ci, suite à l'établissement de processus inflammatoires et à des apports nutritionnels trop élevés eu égard à l'activité physique des individus, peuvent être infiltrés par des *cellules adipeuses* dont la multiplication et le développement vont maintenir le volume du muscle constant, mais pas, bien évidemment, ses propriétés mécaniques. On parle alors d'obésité sarcopénique, pathologie qui se développe chez les personnes âgées en surpoids (Walrand et Boirie, 2007 ; Zamboni et al., 2008)²⁰. Dans cette pathologie, les facteurs de risque cardio-métaboliques, que ce soit le risque cardio-vasculaire ou le risque de diabète, sont exacerbés en raison de l'incapacité du *muscle squelettique* à remplir sa fonction métabolique, devenant progressivement résistant à l'insuline et à la stimulation *anabolique*.

La sarcopénie des obèses représente donc une forme aggravée de la sarcopénie par la conjonction de plusieurs facteurs défavorables, l'effet délétère de l'infiltration graisseuse sur les muscles, qui réduit leur capacité *protéosynthétique* et amplifie leur dégénérescence, et le surpoids, qui limite la mobilité (Zamboni et al., 2008) :

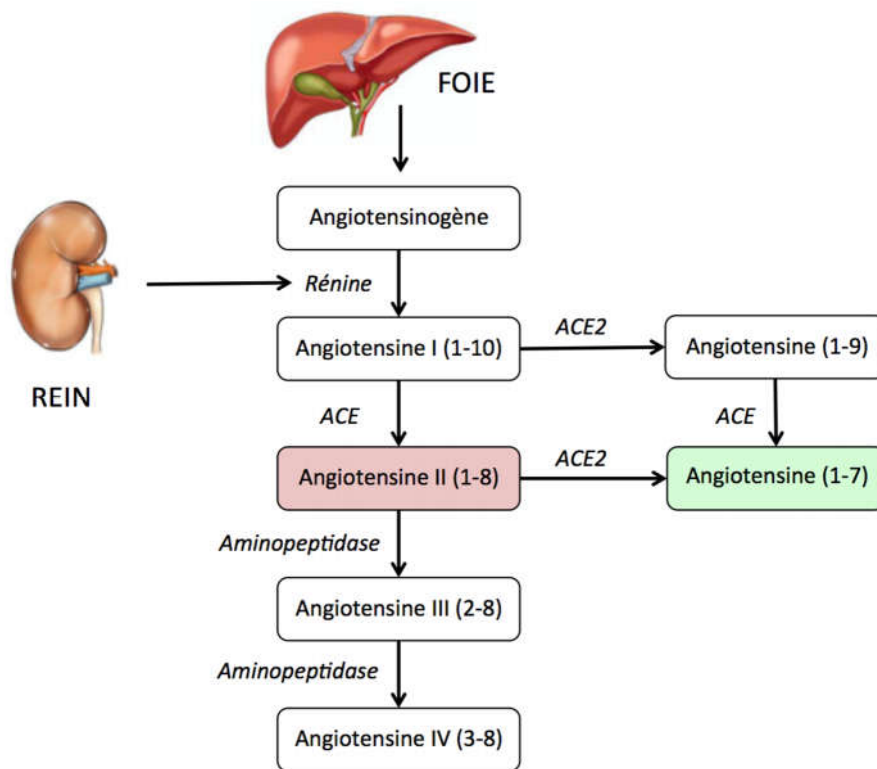


- **Système rénine-angiotensine et fonctionnalité musculaire**

Le *système rénine-angiotensine-aldostérone* désigne classiquement un système hormonal permettant de maintenir un équilibre entre les ions Na⁺ (sodium) et l'eau appelé *homéostasie* hydro-sodée. Pour cela, la rénine, une enzyme sécrétée par le rein, va cliver l'*angiotensinogène*, produit par le foie, pour former de l'angiotensine I. Celle-ci sera ensuite clivée par une enzyme de « conversion » (l'ACE) en angiotensine II, qui est un *peptide* aux propriétés vasoconstrictrices très puissantes. L'excès d'angiotensine II est donc une cause importante d'hypertension, et les inhibiteurs de l'ACE sont classiquement utilisés pour traiter l'hypertension artérielle.

On a découvert par la suite que ce système était beaucoup plus complexe, car il est susceptible de générer un grand nombre de *peptides* biologiquement actifs :

²⁰ Walrand S, Boirie Y. 2007. Obésité sarcopénique: "parle à mon gras, mon muscle est malade. *Obésité* 2: 331-338. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. 2008. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 18: 388-395

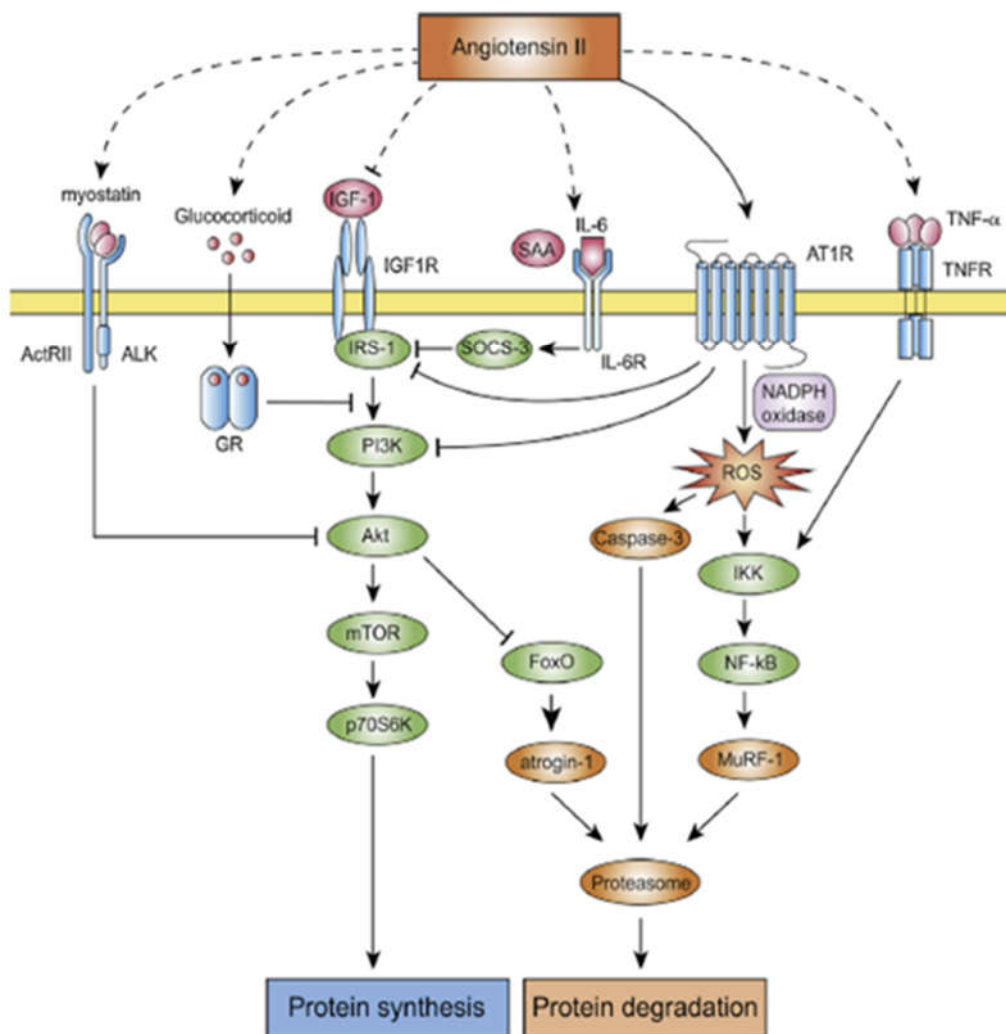


Les rôles physiologiques de tous ces composés sont en cours d'étude. L'implication du *système rénine-angiotensine* (RAS) dans le processus physiopathologique conduisant à la sarcopénie, a été envisagée dans diverses études génétiques et *pharmacologiques* chez l'animal et l'homme (Carter et Groban, 2008)²¹.

Les *cellules musculaires squelettiques* sont des cibles de l'angiotensine II via le récepteur AT1R. De ce fait, il apparaît actuellement que l'angiotensine II serait un acteur majeur de l'apparition de la sarcopénie (Yoshida et al. 2013)²².

²¹ Carter CS, Groban L. 2008. Role of the renin-angiotensin system in age-related sarcopenia and diastolic dysfunction. *Aging Health*, 4(1): 37-46.

²² Yoshida T, Tabony AM, Galvez S, Mitch WE, Higashi Y, Sukhanov S, Delafontaine P. 2013. Molecular mechanisms and signaling pathways of angiotensin II-induced muscle wasting: potential therapeutic targets for cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol*, 45: 2322-2332.



L'angiotensine II joue un rôle essentiel dans le développement de la sarcopénie à la fois de façon directe via son récepteur AT1, qui provoque une résistance à l'insuline et à l'IGF-1 et de façon indirecte, via la production accrue de *myostatine*, de glucocorticoïdes, de TNF- α et d'IL-6 (Yoshida et al., 2013). Ces effets peuvent aussi inclure la réduction de la production *autocrine* d'IGF-1 (Brink et al., 2001)²³.

L'étude de la capacité physique de patients âgés traités avec des inhibiteurs d'ACE (ACE-I) pour une hypertension artérielle, a permis de montrer, dans des études épidémiologiques ou des études d'intervention, que ce traitement pouvait dans certains cas, en particulier en combinaison avec de l'exercice physique, améliorer la mobilité de patients âgés (Buford et al., 2012)²⁴. L'effet des inhibiteurs d'ACE sur la performance physique des sportifs est par ailleurs bien établie par de nombreuses études cliniques, et l'association d'un polymorphisme d'insertion/délétion dans le gène ACE avec la réponse à des exercices de résistance ou d'endurance bien établi (Ma et al., 2013 ; Nazarov et al., 2001)²⁵.

²³ Brink M, Price SR, Chrast J, Bailey JL, Anwar A, Mitch WE, Delafontaine P. 2001. Angiotensin II induces skeletal muscle wasting through enhanced protein degradation and down-regulates *autocrine* insulin-like growth-factor I. *Endocrinology*, 142(4): 1489-1496.

²⁴ Buford TW, Manini TM, Hsu FC, Cesari M, Anton SD et al. 2012. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use by older adults is associated with greater functional responses to exercise. *J Am Geriatr Soc*, 60(7): 1244-1252.

²⁵ Ma F, Yang Y, Li X, Zhou F, Gao C, Li M, Gao L. 2013. The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8(1): e54685. Nazarov IB, Woods DR, Montgomery HE, Shneider OV, Kazakov VI, Tomilin NV, Rogozkin VA. 2001. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet*, 9(10): 797-801.

Nombre de patients	patients	composé	résultat	auteurs
641	Femmes hypertendues Age 77-80 ans	Inhibiteur de l'ACE	Moindre perte de force musculaire et de vitesse de marche sur 3 ans dans le groupe traité	Onder et al. (2002) ²⁶
2431	Personnes âgées en bon état de santé Age moyen 73 ans	Inhibiteur de l'ACE ou Béta-bloquant	Masse musculaire des membres inférieurs supérieure chez le groupe traité	Di Bari et al. (2004) ²⁷
130	Personnes âgées avec un problème de mobilité Age moyen 79 ans	Inhibiteur de l'ACE (perindopril)	Distance de marche en 6 min Améliorée chez le groupe traité	Sumukadas et al. (2007) ²⁸
1929	Insuffisants cardiaques Age moyen 60 ans	Inhibiteur de l'ACE (enalapril)	Risque de perte de poids plus faible chez le groupe traité	Anker et al. (2003) ²⁹
424	Personnes âgées avec un problème de fonctionnement musculaire 70-89 ans	Inhibiteur de l'ACE	L'activité physique a significativement amélioré la vitesse de marche des utilisateurs d'inhibiteurs de l'ACE	Buford et al. (2012) ³⁰

Les inhibiteurs d'ACE ont aussi été testés dans plusieurs études cliniques pour traiter des patients atteints de *myopathie de Duchenne*, en substitution ou complément de *bêta-bloquants*, avec des résultats très intéressants sur l'insuffisance cardiaque, en retardant la progression de la *cardiomyopathie* (Viollet et al., 2012)³¹.

- ***L'angiotensine 1-7 et le récepteur Mas, nouveaux acteurs du système rénine angiotensine***

D'autres acteurs du système RAS semblent pouvoir agir sur la *fonctionnalité musculaire*. Récemment, l'angiotensine 1-7, formée par une enzyme appelée ACE2, et son récepteur (Mas) ont été découverts. L'angiotensine 1-7, *ligand* endogène du récepteur Mas, s'oppose à de nombreuses actions de l'angiotensine II et est impliquée dans la régulation cardiovasculaire, rénale et métabolique. Récemment, il a été montré que l'angiotensine 1-7 a des effets bénéfiques dans un modèle animal de la *myopathie de Duchenne* (Acuña et al., 2014 ; Riquelme et al., 2014)³².

Développer des *activateurs* du récepteur Mas pour traiter la sarcopénie, incluant l'obésité sarcopénique, est particulièrement original, aucun produit de ce type n'étant mentionné dans la littérature scientifique pour traiter cette indication. Ce récepteur, qui était orphelin il y a

²⁶ Onder G, Penninx BWJH, Balkrishnan R, Fried LP, Chavez PHM, Williamson J et al. 2002. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women : an observational study. *Lancet*, 359(9310) : 926-930.

²⁷ Di Bari M, van de Poll-Franse LV, Onder G, Kritchevsky SB, Newman A, Harris TB et al. 2004. Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons : the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*, 52(6): 961-966.

²⁸ Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo MET. 2007. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment : a randomized controlled trial. *CMAJ*, 177(8): 867-874.

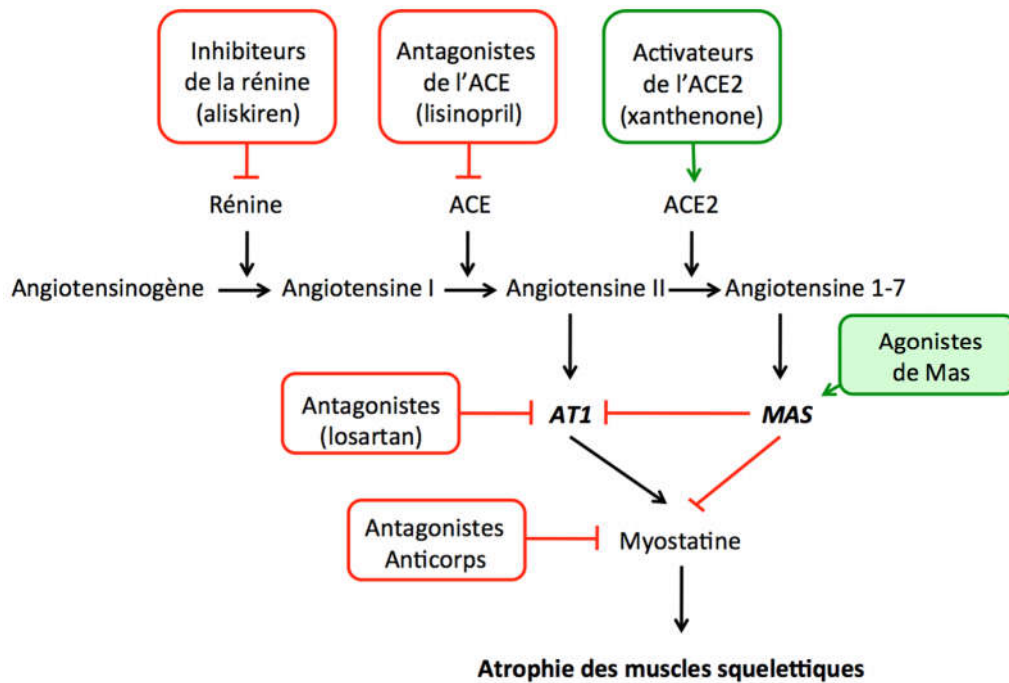
²⁹ Anker SD, Negassa A, Coats AJS, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN et al. 2003. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*, 361(9363): 1077-1083.

³⁰ Buford TW, Manini TM, Hsu FC, Cesari M, Anton SD et al. 2012. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use by older adults is associated with greater functional responses to exercise. *J Am Geriatr Soc*, 60(7): 1244-1252.

³¹ Viollet L, Thrush PT, Flanigan KM, Mendell JR, Allen HD. 2012. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta blockers on the cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol*, 10: 98-102.

³² Acuña MJ, Pessina P, Olguin H, et al. 2014. Restoration of muscle strength in dystrophic muscle by angiotensin-1-7 through inhibition of TGF- β signalling. *Human Molecular Genetics*, doi: 10.1093/hmg/ddt514. Riquelme C, Acuña MJ, Torrejón J, Rebolledo D, Cabrera D, Santos RA, Brandan E. 2014. ACE2 is augmented in dystrophic skeletal muscle and plays a role in decreasing associated fibrosis. *PLoS One*, 9(4): e93449.

encore quelques années, n'a pas fait l'objet de développement *pharmacologique* à la connaissance de la Société. Il est vraisemblable que la stimulation de Mas ne produira pas exactement les mêmes effets que l'inhibition de l'ACE, ou encore que l'administration d'*antagonistes* du récepteur AT1 de l'angiotensine II.



Plusieurs études indiquent que l'activation de Mas pourrait être plus efficace pour stimuler l'*anabolisme* musculaire que l'inhibition de l'ACE, et aurait des effets métaboliques en particulier sur le *tissu adipeux* plus importants que l'inhibition de l'ACE.

L'enjeu est ici de limiter la *polymédication* en traitant non pas les symptômes mais la cause principale de ces pathologies chez le sujet âgé obèse sarcopénique en combinant exercice physique et intervention médicamenteuse.

6.2.3. Preuve de concept

Les composés de Biophytis sont les premières molécules non peptidiques agonistes du récepteur Mas à faire l'objet d'un développement pharmaceutique. Les tests des composés Sarconeos et BIO103 sur des cellules musculaires ont montré une augmentation significative des synthèses protéiques et de la croissance du diamètre des myotubes. De plus, dans des modèles animaux soumis aux composés de Biophytis, les muscles sont plus gros et contiennent davantage de protéines, l'expression d'un facteur clé de la protéolyse est réduite, et celle de marqueurs de la myogenèse est augmentée. Enfin, ces composés sont responsables d'une augmentation significative des performances physiques chez l'animal âgé et permettent de compenser la perte significative de mobilité due à l'âge.

Les chercheurs de Biophytis ont porté leur intérêt sur une famille de molécules d'origine végétale, *analogues* d'hormones d'insectes, et de façon assez étonnante, présentes dans des plantes médicinales utilisées sur tous les continents (Europe, Afrique, Amérique, Asie, Océanie). Ces plantes possèdent en particulier des activités *anabolisantes* et antidiabétiques, sans pour autant qu'il soit toujours établi que ces molécules en soient les principes actifs.

Dans cette famille de près de 400 composés, une molécule est la plus fréquemment rencontrée et est souvent la plus abondante au sein d'un cocktail complexe. Il s'agit de *Sarconeos*. Cette molécule a fait initialement l'objet de différents travaux au Japon, en Russie et en Ouzbékistan, travaux longtemps restés confidentiels à cause du barrage de la langue. Mais la situation a changé à partir de 1990 et cette molécule a également suscité des recherches, en particulier aux Etats-Unis et en Allemagne. Cette molécule diffère fortement des hormones des mammifères et de l'Homme, et de ce fait n'interfère pas avec leur système hormonal. Elle présente par ailleurs une très faible toxicité (DL50 orale > 9 g/kg).

Ce n'est qu'assez récemment que la molécule est devenue disponible avec un bon degré de pureté et en quantité adéquate pour permettre des expérimentations à grande échelle et non ambiguës quant à la nature des molécules actives utilisées.

C'est à partir de cette molécule qu'ont été développés les deux candidats médicaments *Sarconeos* et BIO103. Le premier est à base de la molécule naturelle, tandis que le second est le produit d'une *hémisynthèse* sélectionnée suite à un *screening* sur plus d'une centaine de molécules dérivées. Ce *screening* avait pour objectif de sélectionner une molécule ayant des activités et biodisponibilités améliorées.

Sarconeos a été choisi pour les propriétés suivantes :

- cette molécule stimule les synthèses protéiques (*hépatocytes*, *myocytes*) en stimulant la phase finale (la traduction),
- elle possède des effets hypoglycémisants,
- elle possède des effets hypolipémisants.

- **Mécanisme d'action : implication de Mas**

Biophytis a déterminé le mécanisme d'action principal de *Sarconeos*, responsable de l'effet anabolisant musculaire, qui implique le récepteur Mas.

Différents éléments pharmacologiques plaident en faveur d'un effet membranaire via une *protéine G* (Gorelick-Feldman et al., 2010)³³, Biophytis a dans un premier temps préparé des conjugués entre *Sarconeos* et la *sérumalbumine*, et constaté que le composé accroché par le 22-OH restait actif, alors qu'il était incapable d'entrer dans les cellules, ce qui confirmait une action membranaire.

Sur la base des effets observés et d'une analyse bibliographique exhaustive, une dizaine de récepteurs candidats ont été retenus et testés. Au final, il s'est avéré que les effets des molécules étaient très proches de ceux de l'angiotensine 1-7, et cette hypothèse a été confirmée par l'utilisation de deux *antagonistes* peptidiques (A-779 et D-Pro⁷-Ang 1-7) qui ont effectivement aboli les différents effets des composés de Biophytis sur les cellules C2C12, alors qu'ils sont sans effet sur l'action *anabolisante* de l'*IGF-1*. De même, l'absence du récepteur Mas suite à l'utilisation d'un *siRNA* spécifique abolit les effets de *Sarconeos* et BIO103.

³³ Gorelick-Feldman J, Cohick W, Raskin I. 2010. Ecdysteroids elicit a rapid Ca²⁺ flux leading to Akt activation and increased protein synthesis in skeletal muscle cells. *Steroids* 70: 632-637.

Biophytis conclut de ce travail que ces composés représentent les premiers *activateurs* stéroïdiens du récepteur Mas, et l'analyse a posteriori de l'ensemble des données de la littérature sur les effets comparés des deux composés et de l'angiotensine 1-7 est en accord avec cette conclusion, y compris pour des effets sur le système cardiovasculaire (e.g. Wu et al., 2001)³⁴. Il reste possible toutefois que certains effets diffèrent, car il a été montré que le récepteur Mas pouvait répondre de façon différente selon la nature *peptidique/non peptidique* du *ligand* utilisé (Tirupula et al., 2014)³⁵.

Le mécanisme d'action par lequel *Sarconeos* et BIO103 stimulent l'*anabolisme* dans le muscle est schématisé ci-dessous :

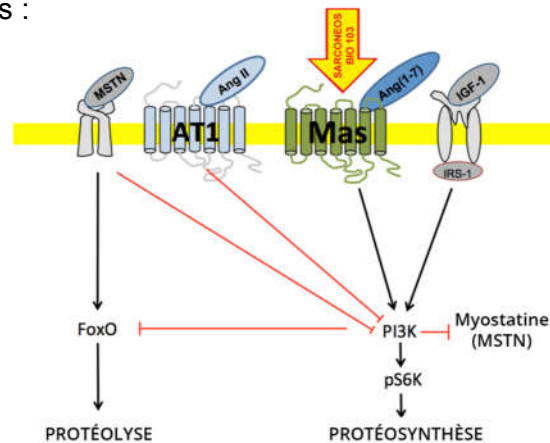


Schéma représentant le mécanisme d'action de *Sarconeos* sur l'anabolisme et le catabolisme musculaires

• **Expérimentations réalisées avec les cellules musculaires**

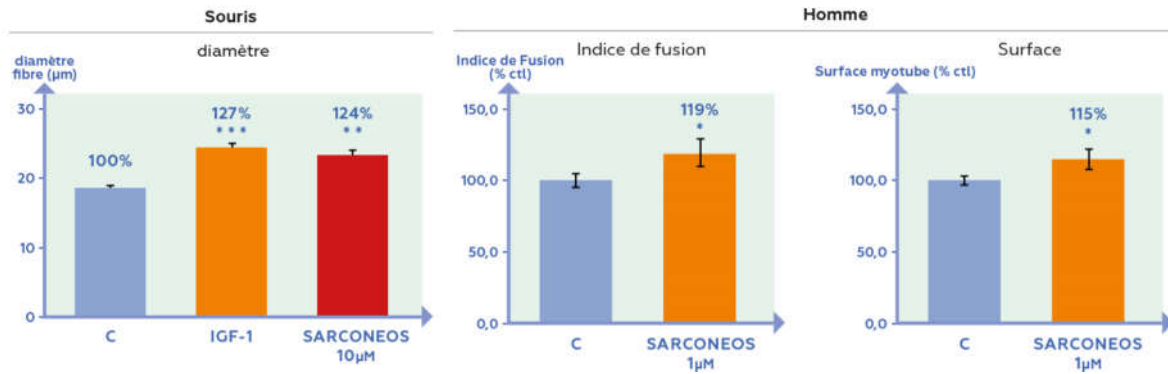
Les cellules sont placées dans un milieu permettant leur prolifération, puis leur fusion et différenciation en *myotubes*, et il est ainsi possible d'apprécier l'effet de molécules à tester sur ces deux processus. Plusieurs marqueurs ont été utilisés :

- les synthèses protéiques à l'aide d'un acide aminé radiomarqué,
- la croissance par mesure du diamètre des *myotubes*,
- la mesure de différents transcrits (*myostatine*, marqueurs du *protéasome*, ...),
- l'effet sur différentes voies de transduction.

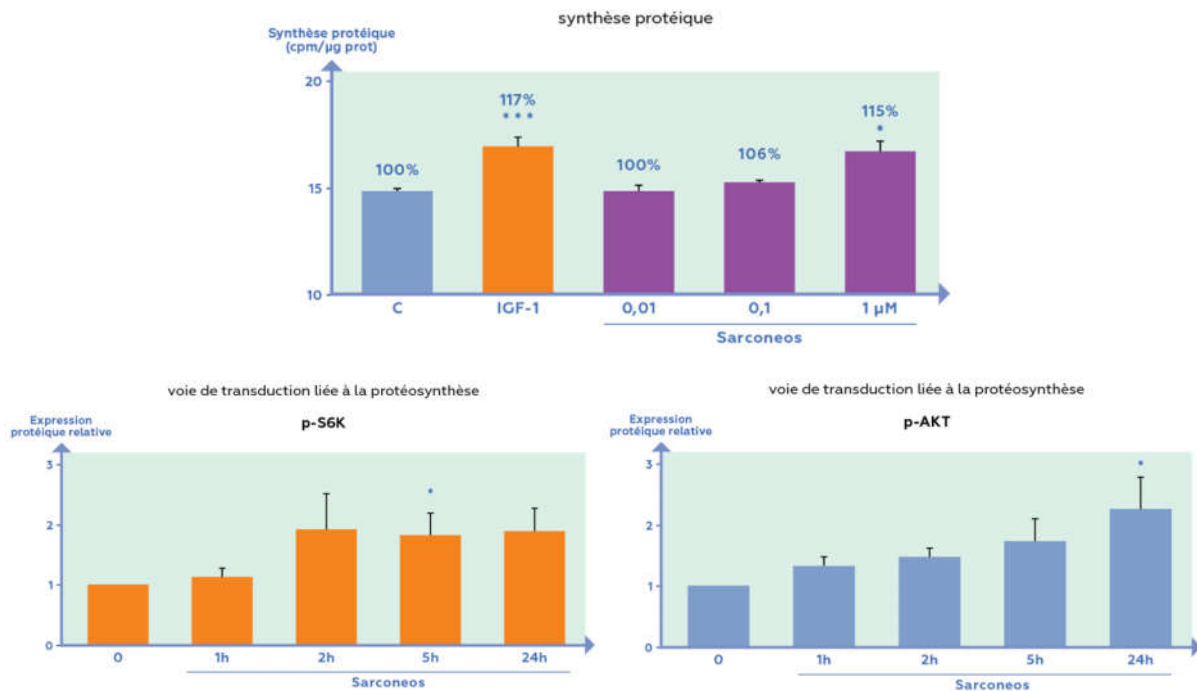
Protocole	Culture cellulaire	Différenciation	Traitement			
			J 1	J 3	J 5	
Diamètre des myotubes	1-2 jours	5 jours			2-3 jours	Augmentation du diamètre des myotubes
Synthèse protéique	1-2 jours	5 jours			2-6 heures	Stimulation de la synthèse protéique
Phosphorylation de 56K	1-2 jours	5 jours			2-6 heures	Stimulation de la phosphorylation de 56K
Expression de la myostatine	1-2 jours	5 jours			2-6 heures	Inhibition de la myostatine

³⁴ Wu X, Lin J, Liang Z, Shi F. 2001. Beneficial effects of ecdysterone on rat myocardial infarction induced by coronary occlusion. *Zhongcaoyao (Chinese traditional and herbal Drugs)* 32(8): 721-723.

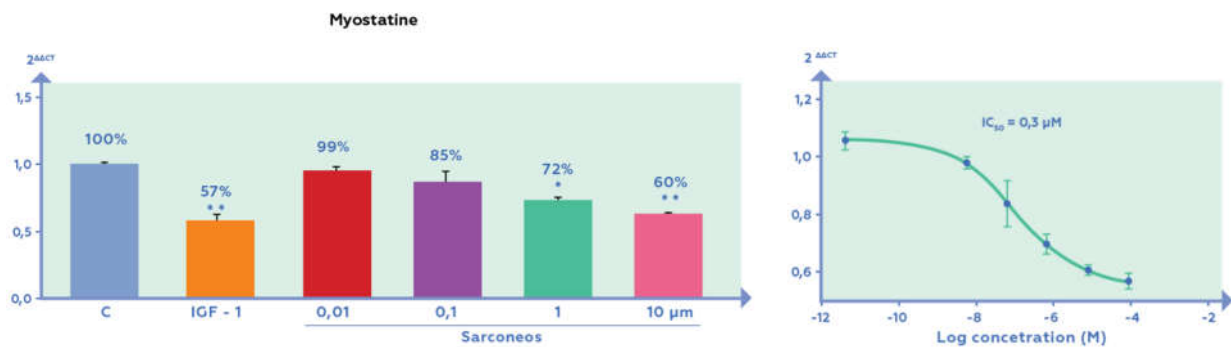
³⁵ Tirupula KC, Desnoyer R, Speth RC, Karnik SS. 2014. Atypical signaling and functional desensitization response of mas receptor to peptide ligands. *PLoS ONE*, 9(7): e103520.



Effet hypertrophique de Sarconeos sur fibres musculaires murines et humaines



Stimulation par Sarconeos de la synthèse protéique et activation d'une voie de transduction impliquée dans la protéosynthèse



Inhibition dose-dépendante de l'expression de la myostatine par Sarconeos

Les molécules peuvent être testées seules (effets dose-réponse) ou en combinaison pour tester des antagonismes ou des synergies. La sélection des molécules de synthèse a été réalisée essentiellement sur la base de la mesure des transcrits.

- **Expérimentations réalisées dans des modèles animaux**

Plusieurs expérimentations ont été réalisées pour évaluer l'activité de *Sarconeos* dans des modèles animaux soumis à un régime gras, chez la souris et chez le rat, en particulier dans un contexte d'obésité et/ou de vieillissement :

Référence	Modèle animal	Résultats
Foucault et al., manuscrit en préparation	Souris C57Bl/6J jeunes, nourries avec un régime hyperlipidique	Augmentation de la masse des <i>muscles squelettiques</i> . Inhibition de l'expression de la <i>myostatine</i> stimulation de l'expression de gènes de la myogenèse et mitochondriaux
Mouveaux et al., manuscrit en préparation	Rat GK âgés, nourris avec un régime hyperlipidique	Augmentation de la masse maigre réduction de la <i>protéolyse</i> et de l' <i>inflammation</i> du <i>muscle squelettique</i> . Réduction de la masse grasse
Dilda et al., 2016 ³⁶	Souris C57Bl/6J âgées et adultes, nourries avec un régime hyperlipidique	Amélioration significative des performances physiques des animaux âgés
Foucault et al., 2014 ³⁷	Souris C57Bl/6J de 6-8 semaines, nourries avec un régime hyperlipidique, traitement de 3 semaines	Augmentation de la dépense énergétique Stimulation du métabolisme mitochondrial
Foucault et al., 2012 ³⁸	Souris C57Bl/6J de 6-8 semaines, nourries avec un régime hyperlipidique, traitement de 3 semaines	Réduction de la masse grasse épидидymaire et sous-cutanée

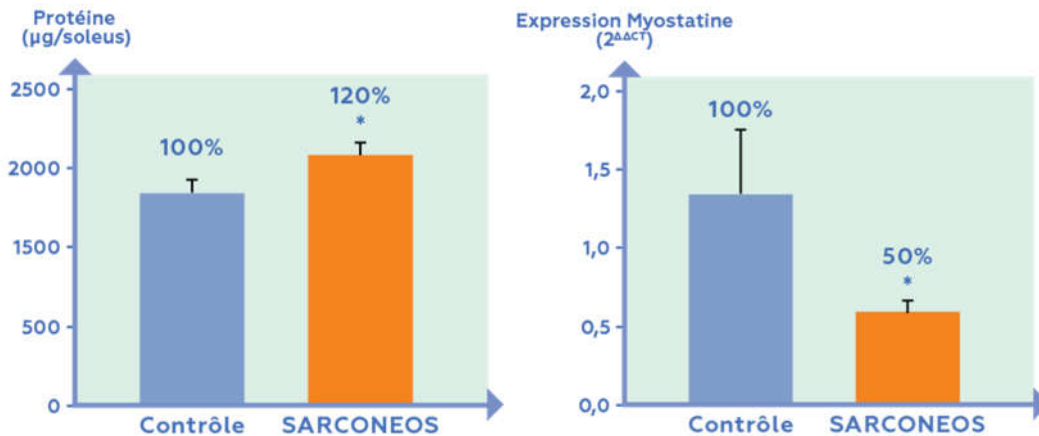
Dans le cas d'animaux jeunes, les molécules ont été soit incorporées dans la nourriture, soit administrées quotidiennement par voie orale. On retiendra ici les principaux résultats obtenus :

- les molécules testées limitent l'apparition d'une obésité,
- les muscles sont plus lourds et contiennent davantage de protéines,
- l'expression de la *myostatine* est réduite, alors que celle des marqueurs de la myogenèse (*myogénine*, *myoD*) est augmentée.

³⁶ Dilda P.J., Foucault A.S., Serova M., On S., Raynal S., Veillet S., Dioh W., Lafont R. (2016). BIO101, a drug candidate targeting Mas Receptor for the treatment of age-related muscle degeneration. From molecular target identification to clinical development. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 7(5), 655.

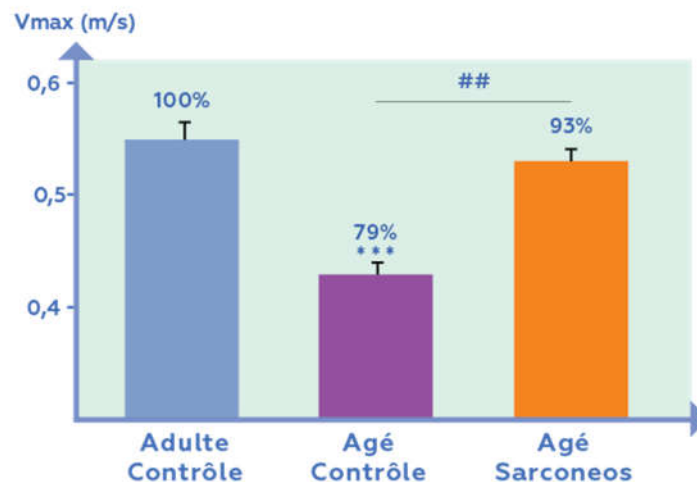
³⁷ Foucault AS, Even P, Lafont R, Dioh W, Veillet S, Tom. D, Huneau JF, Hermier D, Quignard-Boulangé A. (2014). Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone affects energy homeostasis and intestinal fat absorption in mice fed a high-fat diet. *Physiol Behav* 128: 226-231.

³⁸ Foucault AS, Mathé V, Lafont R, Even P, Dioh W, Veillet S, Tom. D, Huneau D, Hermier D, Quignard-Boulangé A. (2012). Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone protects mice from diet-induced obesity and modulates adipokines expression. *Obesity* 20: 270-277.



Effet de l'apport de Sarconeos sur la teneur en protéines musculaires (muscle soleus) et sur l'expression de la myostatine après un régime obésifiant chez la souris C57Bl/6 jeune

Un traitement chronique par voie orale avec *Sarconeos* est responsable d'une augmentation significative des performances physiques chez l'animal âgé. De manière importante, nous avons notamment démontré que le traitement d'animaux âgés par *Sarconeos* permet de compenser la perte significative de mobilité due à l'âge³⁹.



Effet de l'apport de Sarconeos sur la vitesse de course maximale chez la souris C57Bl/6 âgée.

³⁹ Dilda P.J., Foucault A.S., Serova M., On S., Raynal S., Veillet S., Diou W., Lafont R. (2016). BIO101, a drug candidate targeting Mas Receptor for the treatment of age-related muscle degeneration. From molecular target identification to clinical development. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 7(5), 655.

- **Etudes cliniques chez des volontaires sains**

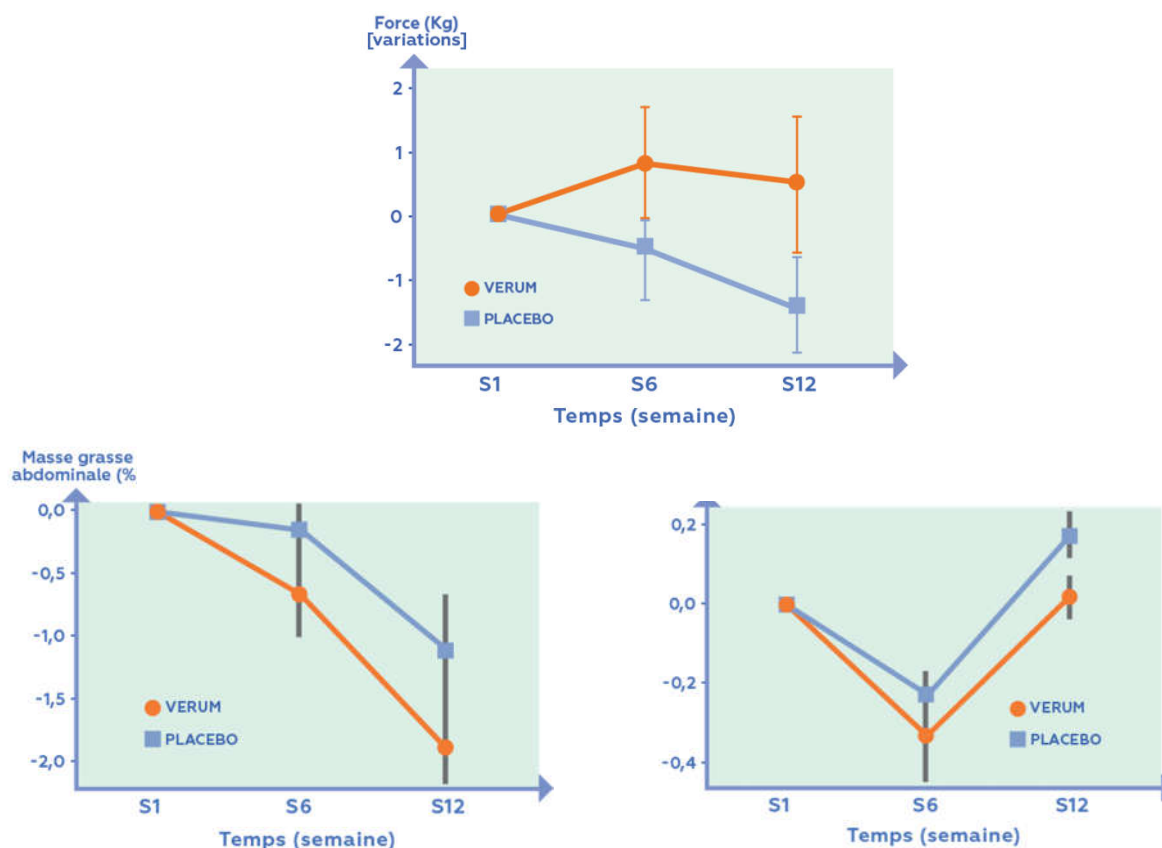
Les effets de *Sarconeos* ont été évalués dans deux *études cliniques* conduites (1) dans un contexte nutritionnel : QUINOLIA et (2) dans le cadre d'une étude de phase IIb : SARA.

Etude QUINOLIA

L'étude clinique QUINOLIA a été réalisée à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Prof. Karine Clément) chez des volontaires sains obèses après une administration chronique orale pendant 3 mois (6 semaines de régime hypocalorique suivies de 6 semaines de régime normocalorique). Ils confirment l'absence de toxicité (aucun événement indésirable grave observé) à la posologie étudiée (40 mg/jour). Une réduction significative de la masse grasse abdominale ($p=0,04$) et une augmentation de la sensibilité à l'insuline ($p=0,06$) sont observées. Par ailleurs, le traitement tend à réduire la perte de force observée durant les 6 semaines sous régime hypocalorique (grip test $p=0,09$). Ces résultats sont confortés par ceux d'une étude réalisée sur 80 volontaires en surpoids pendant 3 mois à une posologie de 100 mg/jour de 20E par l'équipe du Prof. Wuttke de l'Université de Göttingen (Wuttke et Seidlova-Wuttke, 2013⁴⁰).

Référence	Posologie	Volontaires & Protocole	Résultats
Foucault et al., 2017, manuscrit en préparation	40 mg/jour	58 sujets obèses (30 verum, 28 placebo) 18-65 ans 3 mois (dont 1,5 mois de régime hypocalorique)	Réduction de la masse grasse abdominale Réduction de la résistance à l'insuline Stabilisation du poids après la phase de régime

⁴⁰ Wuttke W, Seidlova-Wuttke D. 2013. Pflanzliche Präparate für die Therapie klimaterischer und postmenopausaler Beschwerden und Erkrankungen. *Frauenartz* 54(6): 580-587.



Résultats de l'étude Quinolita sur la force musculaire, la résistance à l'insuline et la masse grasse abdominale chez des volontaires sains obèses soumis à un régime hypocalorique

Par ailleurs, plusieurs études cliniques menées avec un extrait concentré et titré de *Stemmacantha carthamoides* chez des athlètes soumis à des exercices physiques intenses ont montré que cette molécule à une posologie entre 30 et 70 mg/jour augmentait leur capacité physique (Azizov et al., 1998 ; Gadzhieva et al., 1995)⁴¹ ainsi que leur masse musculaire (+ 6.5 %- Simakine et al., 1988)⁴². Le traitement des populations âgées nécessite de trouver le bon équilibre entre les bénéfices du traitement et l'impact de celui-ci sur la qualité de vie.

Préparation des lots cliniques de Sarconeos

Le Principe Actif Pharmaceutique (ou Active Pharmaceutical Ingredient ie API), BIO101, est extrait de *Stemmacantha carthamoides*, une plante à double usage alimentaire et médicinal cultivée en Chine et purifiée à la qualité pharmaceutique (>97% de pureté de la molécule active) en suivant les Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique (BPF) par Pathéon, une société industrielle américaine de rang mondial. Le scale-up industriel et la production des

⁴¹ Azizov AP, Seifulla RD, Ankudinova IA, Kondrat'eva II, Borisova IG. 1998. Effect of the antioxidants elton and leveton on the physical work capacity of athletes. *Eksp Klin Farmakol* 61(1): 60-62.

Gadzhieva RM, Portugalov SN, Paniushkin VV, Kondrat'eva II. 1995. A comparative study of the anabolic action of ecdysten, leveton and Prime Plus, preparations of plant origin. *Eksp Klin Farmakol* 58(5): 46-48.

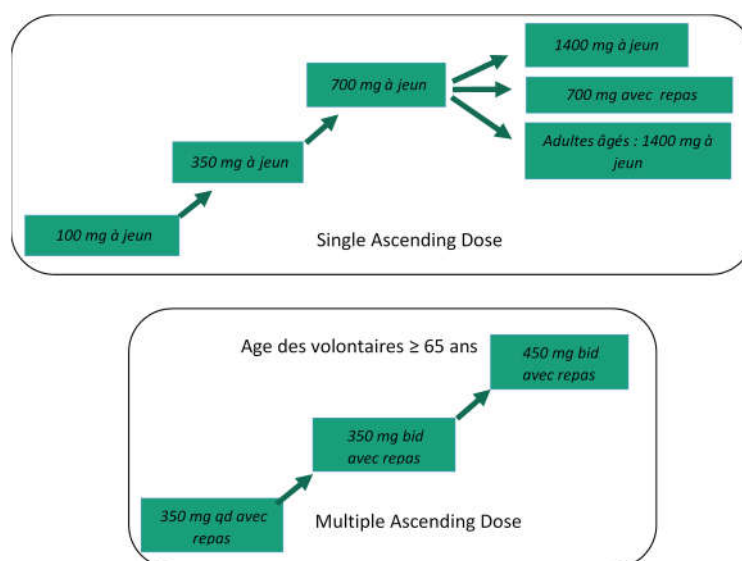
⁴² Simakine SYu, Panyushkin VV, Portugalov SN, Kostina LV, Martisorov EG. 1988. Combined application of preparation Ecdysten and product Bodrost during training in cyclic sports. *Sports Science Bulletin* N°2, 29-31.

lots cliniques pilotes ont démarré dès le troisième trimestre 2015 et la filière d'approvisionnement a été sécurisée. Ces lots ont permis de réaliser l'étude SARA-PK dont les résultats sont présentés ci-dessous, une autre série devant être prête pour l'étude SARA-INT.

Etude clinique SARA-PK

Dans le cadre de la préparation de la phase IIb, (comme décrit plus haut au paragraphe 6.1.4), une étude clinique de sécurité, de pharmacocinétique et pharmacodynamique a été menée par Biophytis entre août et novembre 2016. Il s'agit de l'étude clinique SARA-PK qui avait pour objectif de déterminer la sécurité et d'évaluer la pharmacocinétique et la pharmacodynamique chez des volontaires sains, jeunes et âgés, suite à l'administration d'une dose unique ascendante et de doses multiples ascendantes pendant 14 jours. Le design de cette étude est présenté ci-dessous :

- La dose unique ascendante (SAD) implique l'administration orale échelonnée de Sarconeos à 24 sujets sur 2 groupes d'âge : 2 groupes d'adultes âgés de 18 à 55 ans par doses croissantes allant de 100 mg à 1400 mg, et 1 groupe d'adultes âgés de 65 à 85 ans pour une dose de 1400 mg.
- La dose multiple ascendante (MAD) concerne 3 dosages pour Sarconeos : 350 mg une fois par jour ; 350 mg bid (biquotidien) et 450 mg bid administrés à des groupes de 10 adultes âgés de 65 à 85 ans sur 14 jours.



Design de l'étude clinique SARA-PK. SAD (Single Ascending Dose) et MAD (Multiple Ascending Dose).

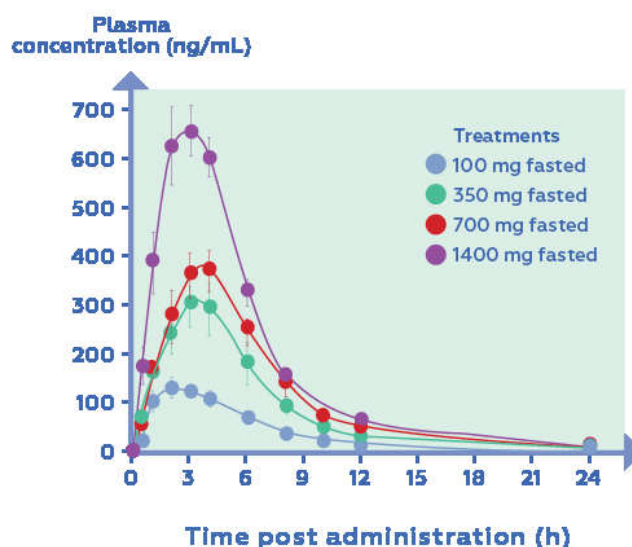
L'administration de Sarconéos aux doses uniques (SAD) de 100 ; 350 ; 700 et 1400 mg est bien tolérée par les volontaires sains jeunes et âgés. Il n'a pas été noté d'évènements indésirables graves au cours de cette phase de SAD. Les seuls évènements indésirables observés étaient légers. Il n'a pas non plus été observé d'anomalies des signes vitaux et des paramètres cliniques de laboratoire chez ces volontaires.

L'administration aux doses répétées (MAD) pendant 14 jours à 350 mg qd (quaque die, une fois par jour), 350 mg bid (bis in die, deux fois par jour), et 450 mg bid est également bien tolérée comme attesté par l'absence d'évènements indésirables graves aux doses testées. Les évènements indésirables sont légers avec cependant 3 cas d'évènements modérés pour

la dose de 450 mg bid. La grande majorité des évènements indésirables s'est résolue spontanément avant la fin de l'étude.

L'étude des paramètres pharmacocinétiques de SAD montre une augmentation quasi dose proportionnelle du Cmax (Concentration maximale : 141-710 ng/mL) et AUCs (aire sous la courbe : 797-4283 ng.h/mL). L'absorption de *Sarconeos* est rapide comme corroborée par le Tmax : temps d'atteinte de la concentration plasmatique maximale de 2 à 3,5 heures selon les doses employées. Les paramètres pharmacocinétiques (Tmax et AUC) ne sont pas significativement modifiés par une administration de *Sarconeos* à jeun comparée à celle avec un repas à la dose de 700 mg/jour. De même, le Tmax et l'AUC sont comparables chez les volontaires âgés et les volontaires sains jeunes à la dose de 1400 mg/jour. Ces éléments ont conduit au choix d'une administration avec un repas et en deux prises journalières pour *Sarconeos* lors de l'étude clinique randomisée en double aveugle SARA-INT.

Lors de la Phase MAD, il n'a pas été observé une accumulation de *Sarconeos* à 350 mg qd (ratio d'accumulation de 1,14), alors qu'une faible accumulation est constatée à 350 et 450 mg/jour bid (ratio d'accumulation de 1,31). Par ailleurs sur la base de la demie-vie courte (3-4 heures), et des profils pharmacocinétiques à Jour 1 et en fin de MAD (jour 14), le steady state est atteint dès le deuxième jour d'administration de Sarconéos.

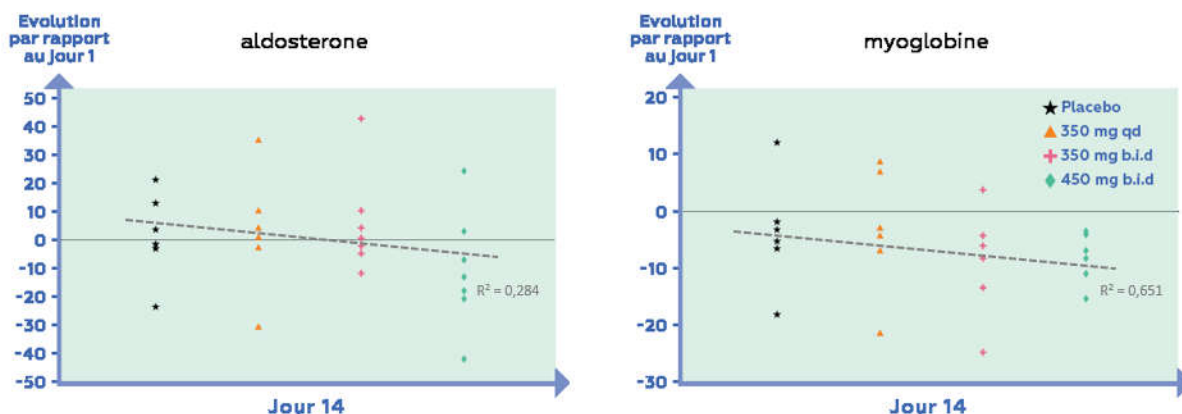


Evolution de l'exposition plasmatique chez des volontaires sains à jeun traités par *Sarconeos* en SAD.

Les effets de l'administration de *Sarconeos* sur l'évolution de marqueurs pharmacodynamiques ont été évalués en MAD dans un cadre exploratoire. Les résultats préliminaires très intéressants ont montré une tendance à la diminution du taux plasmatique des marqueurs du catabolisme musculaire (myoglobine, créatine kinase) et du système rénine-angiotensine (aldostérone et rénine). Ces données sont conformes au mécanisme d'action proposé du candidat médicament *Sarconeos*. La tendance à la diminution du taux d'aldostérone plasmatique implique que *Sarconeos* agit via le récepteur MAS du système rénine-angiotensine. L'activation de celui-ci réduit la protéolyse dans les muscles squelettiques, comme semble l'indiquer une tendance à la réduction du taux de myoglobine plasmatique en réponse à l'administration de *Sarconeos* (Dioh et al., 2017⁴³).

⁴³ Dioh W., Del Signore S., Dupont P., Dilda P.J., Lafont R., Veillet S. (2017). SARA-PK: A single and multiple ascending oral doses study to assess the safety and evaluate the pharmacokinetics of BIO101 in healthy young and older volunteers. ICFSR 2017, 27-29 April, Barcelona. *The Journal of Frailty & Aging*. Abstract OC38, 28

L'ensemble des résultats de l'étude SARA-PK a fait l'objet d'une présentation orale lors du congrès ICFSR (International Congress on Frailty and Sarcopenia Research) tenu à Barcelone les 27-29 avril 2017.

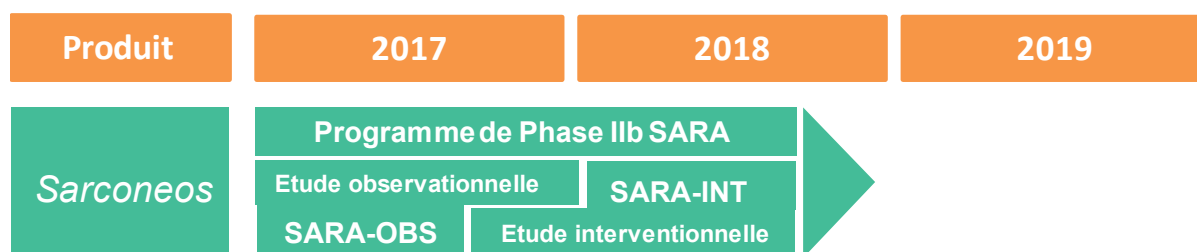


Effet du traitement Sarconeos pendant 14 jours sur l'évolution de deux marqueurs de pharmacodynamie reliés au système rénine-angiotensine (aldostérone) et au catabolisme musculaire (myoglobine)

Les résultats de sécurité, de pharmacocinétique et de pharmacodynamie de SARA-PK confirment le cadre thérapeutique favorable de *Sarconeos* et permettent de définir les deux doses qui seront testées dans SARA-INT, sous réserve de son autorisation par les agences réglementaires compétentes : 175 mg bid et 350 mg bid.

6.2.4. Prochaines étapes de développement de Sarconeos

La prochaine étape de développement consiste à déterminer la dose thérapeutique efficace de *Sarconeos* dans une *étude clinique* de Phase IIb réalisée sur 333 patients sarcopéniques incluant des patients obèses sarcopéniques.



- Encadrement des études cliniques SARA

Biophytis a initié une étude pilote de caractérisation de la population cible et de pré-sélection des patients atteints de sarcopénie (Etude SARA-OBS) en préparation de l'étude SARA-INT de la phase IIb. L'encadrement de l'étude SARA-OBS a été confié à la CRO (Contract Research Organization) ICON. Biophytis a obtenu les autorisations réglementaires de démarrer cette étude dans les pays ciblés et le recrutement a commencé dans 7 centres localisés en France, en Belgique, en Italie, et aux Etats-Unis. La CRO ICON s'est illustrée ces dernières années par son intérêt pour la Sarcopénie notamment par l'élaboration d'outils didactiques en collaboration avec le Centre de Boston du Professeur Fielding, et également par sa participation à la Task Force sur la Sarcopénie en marge des congrès de l'ICFSR de Philadelphie en Avril 2016 et de Barcelone en Avril 2017.

- Etude observationnelle SARA-OBS

A ce jour plusieurs centres ont été ouverts pour SARA-OBS : Il s'agit du Gérontopôle de Toulouse avec le Professeur Yves Rolland comme investigateur principal. Ce dernier est également le coordinateur national en France. Un deuxième centre Français a été ouvert à l'hôpital Lyon Sud avec le Professeur Marc Bonnefoy comme investigateur principal. Le CHU de Liège en Belgique est ouvert avec le Professeur Olivier Bruyère, et l'hôpital La Sapienza de Rome en Italie est ouvert avec les Professeurs Donini et Gnessi. Aux Etats Unis, les centres de Gainesville FA avec le Professeur Marco Pahor, et de l'Université Tufts à Boston MA avec le Professeur Roger Fielding sont ouverts. Le professeur Roger Fielding est l'investigateur principal de l'étude SARA-OBS.

La stratégie clinique du programme SARA, le protocole de SARA-OBS et leur mise en œuvre sont suivis par le Steering Committee composé des Professeurs Roger Fielding, Marco Pahor, Olivier Bruyère et Yves Rolland.

Les critères retenus pour inclure les 333 patients sont, (i) un âge ≥ 65 ans, (ii) les critères de la FNIH (Fondation du National Institute of Health) basés sur un SPPB (Short Performance Physical Battery) ≤ 8 et un indice ALM/BMI $< 0,789$ chez les hommes et $0,512$ chez les femmes. Ce dernier indice, calculé à partir de la mesure du DEXA (absorptiométrie biphotonique à rayons X) est spécifique de la masse maigre des membres (Appendicular Lean Mass : ALM) ajusté à l'indice de masse corporelle (Body Mass Index : BMI).

La phase d'investigation dure 6 mois. Elle est précédée par une phase de recrutement qui dure également 6 mois. Le critère principal de cette étude est la mesure de la performance physique avec les tests de 6 minutes de marche et le test de 400 m. Plusieurs autres critères secondaires comme la force mesurée par le grip test ou le test d'extension du genou seront évalués. L'évolution du taux plasmatique de divers biomarqueurs, composantes du système Rénine Angiotensine, impliqué dans le métabolisme du muscle ou dans l'inflammation est également mesuré. Enfin des questionnaires d'autoévaluation des patients (Patient Reported Outcomes) seront également utilisés dans cette étude. Ils permettront de mesurer l'évolution de l'état physique des patients tout au long de la période d'investigation de 6 mois.

L'ensemble des données collectées dans le cadre SARA-OBS sont hébergées dans la plateforme SARA-data⁴⁴ qui comprend différents modules dont le cahier d'observation électronique de l'étude, le module contenant l'ensemble des données de composition corporelle et le module de mesure de la performance physique des patients avec l'actimètre Adamo. Enfin un dernier module en cours de mise en place hébergera les données issues de la biobanque.

SARA-OBS doit permettre de préparer l'étude interventionnelle SARA-INT. Dès la fin de la période d'investigation de 6 mois de SARA-OBS, il sera reporté les données en baseline des patients à qui il sera proposé de participer à l'étude SARA-INT.

⁴⁴ Del Signore Su., Diou W., Zia G., Del Signore St., Veillet S. Patient Reported Outcomes (ePROs) – SarQoL, SF-36 and TSD-OC - in ageing related Sarcopenia. SARA-OBS, a six-month observational clinical trial. ICFSR 2017, 27-29 April, Barcelona. *The Journal of Frailty & Aging*. Abstract P186, 131

- Etude interventionnelle SARA-INT

L'étude clinique SARA-INT a pour objectif d'évaluer l'effet du candidat médicament *Sarconeos* sur la fonction musculaire chez des personnes âgées (+ de 65 ans), et sarcopéniques selon les critères proposés par la Fondation du National Institute of Health⁴⁵. Deux posologies de *Sarconeos* seront comparées au placebo : 350 mg en deux prises et 700 mg en deux prises. Les lots cliniques utilisés dans l'étude SARA-INT sont en cours de fabrication dans les mêmes conditions de Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique (BPF) par la société américaine Pathéon et par la société Amatsi Avogadro comme pour l'étude SARA-PK. Ces lots cliniques sont disponibles pour le début de SARA-INT au deuxième semestre 2017. Ils se présentent sous la forme de capsules opaques de contenant le principe actif et les excipients.

333 patients sarcopéniques seront recrutés dans une quinzaine de Centres d'Investigation Clinique en Europe (France, Belgique, Italie), et aux Etats-Unis. SARA-INT étant une continuité de SARA-OBS, les 8 centres d'investigations cliniques de SARA-OBS sont retenus, auxquels seront adjoints des centres additionnels afin de parvenir à un total de 15 à 17 centres. Nous souhaitons poursuivre dans les mêmes pays (Etats-Unis, France, Belgique et Italie) pour sélectionner ces centres additionnels. Toujours dans le même souci de continuité, l'encadrement de SARA-INT sera confié à la CRO ICON. Le Professeur Roger Fielding est l'investigateur principal de SARA-INT et le même Steering Committee que pour SARA-OBS est reconduit.

D'un point de vue réglementaire, à l'aide des données de SARA-PK et SARA-OBS, Biophytis a sollicité les avis scientifiques de l'agence européenne du médicament (EMA) et de l'agence américaine (FDA). Ces avis scientifiques permettront de prendre en compte les remarques des agences pour la soumission du protocole final de SARA-INT au second semestre 2017.

Les mêmes critères d'inclusion utilisés pour SARA-OBS sont envisagés (un âge ≥ 65 ans ainsi que les critères de la FNIH (Fondation du National Institute of Health) basés sur un SPPB (Short Performance Physical Battery) ≤ 8 et un indice ALM/BMI $< 0,789$ chez les hommes et $0,512$ chez les femmes).

Le critère principal est le test de 6 minutes de marche, qui reflète parfaitement la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne. Plusieurs critères secondaires parmi lesquels la force musculaire appendiculaire, la performance physique (test SPPB selon Cruz-Jentoft et al. 2010), la composition corporelle et les paramètres plasmatiques seront évalués pendant l'étude. La phase d'investigation de cette étude durera 6 mois comme recommandé par le Groupe de travail européen sur la sarcopénie⁴⁶. Les biomarqueurs plasmatiques suivis dans l'étude SARA-OBS sont également conservés pour être évalués dans SARA-INT. Il s'agit des biomarqueurs liés au système Renine Angiotensine (Rénine Aldosterone) à l'inflammation (IL-6 ; CRP et HsCRP) et au métabolisme musculaire (PIIINP, Myoglobine, Creatine Kinase MM et Creatine kinase MB).

⁴⁵ Studenski et al., 2014. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *J Gerontol A Biol Sci* 2014 May; 69(5): 547-558

⁴⁶ Cruz-Jentoft AJ, Baryens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M. 2010. Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 39(4): 412-423.

Deux questionnaires d'autoévaluation des patients (Patient Reported Outcomes) sont sélectionnés parmi les trois utilisés dans SARA-OBS et vont permettre de mesurer l'évolution de l'état physique des patients tout au long de la période d'investigation. Tout comme pour SARA-OBS, les données collectées pendant SARA-INT seront hébergées dans la plateforme SARA data⁴⁷.

Cette étude de phase IIb est en ligne avec la stratégie d'internationalisation de la Société, est conçue pour répondre aux exigences des agences réglementaires en Europe et aux Etats-Unis, de façon à diminuer le risque d'échec, et de valoriser au mieux le potentiel de *Sarconeos*.

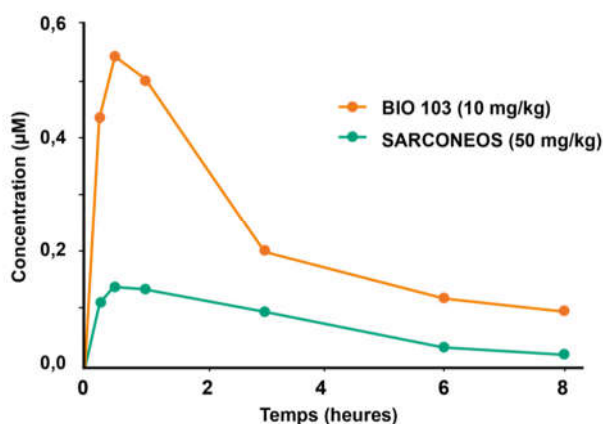
Le planning de cette étude, comprend plusieurs phases :

S1 2017 :	SARA-OBS : Recrutement des patients de la phase observationnelle (fin S2 2017)
S2 2017 :	Etude SARA-INT : Dépôts des dossiers réglementaires (AFMPS, ANSM, EMA, AIFA, FDA) et Début Phase investigation clinique
S2 2018 :	Etude SARA-INT : Présentation des résultats

6.2.5. Développement de BIO103 sur d'autres dystrophies musculaires

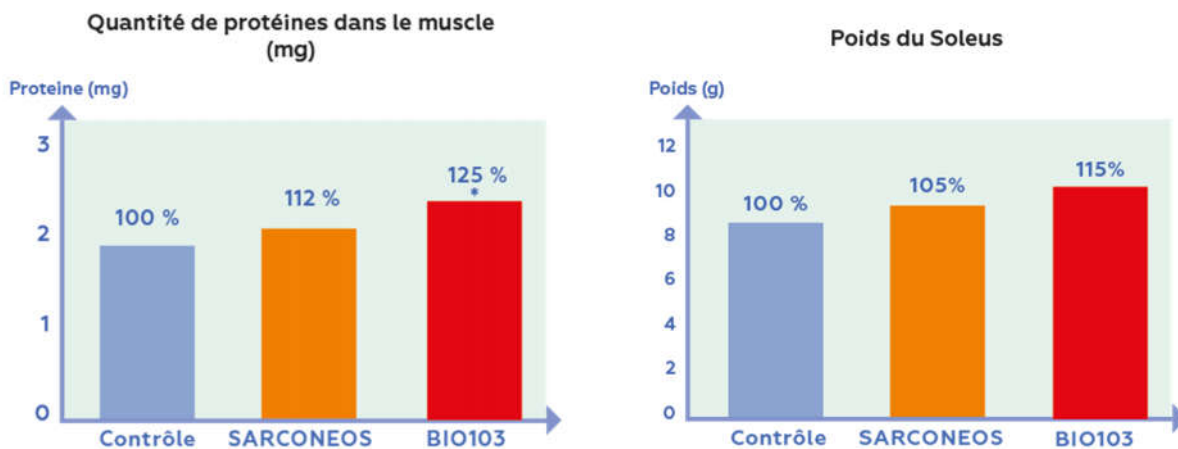
La sélection de BIO103 résulte d'un développement qui a consisté à synthétiser plus de 150 nouvelles molécules chimiques, dérivées par *hémisynthèse* de *Sarconeos* dans plus de 5 séries chimiques, qui ont été évaluées dans plusieurs tests in vitro (en particulier dans les cellules musculaires C2C12), et in vivo (en particulier dans le modèle de souris obèse).

BIO103 a été sélectionné à l'issue de ce processus et a démontré un profil pharmacologique amélioré par rapport à *Sarconeos*, avec une biodisponibilité 20 fois supérieure à celle de *Sarconeos* et une activité améliorée in vivo dans des modèles animaux.



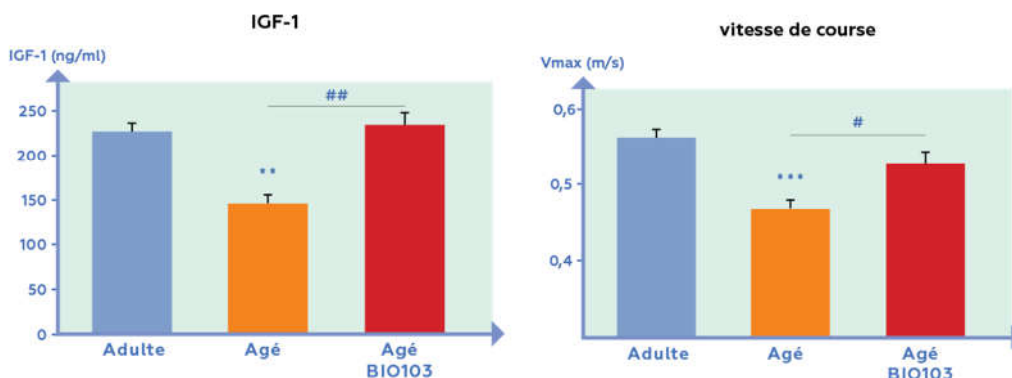
Comparaison des taux plasmatiques de BIO103 et Sarconeos après administration orale

⁴⁷ Del Signore Su., Diop W., Zia G., Del Signore St., Veillet S. Patient Reported Outcomes (ePROs) – SarQoL, SF-36 and TSD-OC - in ageing related Sarcopenia. SARA-OBS, a six-month observational clinical trial. ICFSR 2017, 27-29 April, Barcelona. *The Journal of Frailty & Aging*. Abstract P186, 131



Augmentation de la teneur en protéine et du poids du muscle Soleus après traitement oral chronique par BIO103 chez un animal jeune

Un traitement chronique par voie orale avec BIO103 est responsable d'une augmentation significative des performances physiques chez un animal âgé. De manière importante, et de manière comparable à ce que nous avons observé pour Sarconeos, nous avons démontré que le traitement d'animaux âgés par BIO103 permet de compenser la perte significative de mobilité due à l'âge. Cette amélioration fonctionnelle est cohérente avec une augmentation de la masse musculaire et une augmentation significative du taux plasmatique d'IGF-1 chez les animaux traités par BIO103⁴⁸.

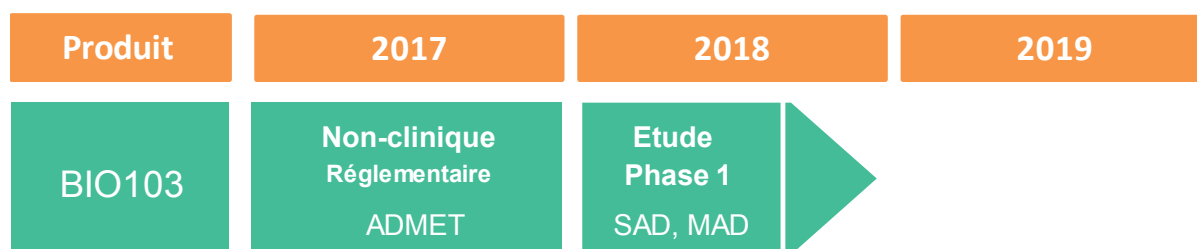


Augmentation du taux plasmatique d'IGF-1 et des performances motrices d'animaux âgés après traitement oral chronique par BIO103

Il est envisagé de développer BIO103 pour traiter des dystrophies musculaires autres que la sarcopénie. Dans ce sens, Biophytis prévoit par ailleurs d'évaluer l'innocuité de BIO103 chez

⁴⁸ Dilda P.J., Foucault A.S., Raynal S., Carbonne C., Durand J.D., Veillet S., Dioh W., Lafont R. (2017). BIO103, a second-generation compound for the treatment of sarcopenia. From anabolic properties to the reversion of aging-related functional loss. ICFSR 2017, 27-29 April, Barcelona. *The Journal of Frailty & Aging*. Abstract P217, 146

l'animal, en constituant un dossier non-clinique réglementaire, et chez l'homme en conduisant une étude de Phase 1.



6.2.6. Concurrence

Le traitement des populations âgées nécessite de trouver le bon équilibre entre les bénéfices du traitement et l'impact de celui-ci sur la qualité de vie.

L'activité physique est préconisée comme moyen pour lutter contre la sarcopénie. Il peut dès lors être proposé de mettre en place un programme quotidien d'exercices physiques d'une durée de 30 minutes plutôt de type résistance, permettant de renforcer en particulier la force musculaire et la mobilité. Des exercices physiques sur une durée de 8 semaines peuvent à eux seuls entraîner une augmentation de la force musculaire de 180 % et de la masse musculaire de 11 % (Fiatarone et al., 1994)⁴⁹.

Une nutrition adaptée est certainement nécessaire pour fournir en quantité adéquate les substrats de la *protéosynthèse*. En effet, chez les personnes âgées le *tractus digestif* a tendance à séquestrer les acides aminés pour son propre compte. Il convient donc d'augmenter la quantité de protéines ingérées afin que la concentration *post-prandiale* des acides aminés devienne suffisante pour stimuler la *protéosynthèse* musculaire (Symons et al., 2007)⁵⁰, voire un apport protéique « pulsé » (Aussel et al., 2013)⁵¹. L'apport de *leucine* s'inscrit dans la même logique (Katsanos et al., 2006)⁵².

Les plus grandes sociétés de nutrition comme Nestlé, Danone ou Lactalis développent par ailleurs des produits de nutrition médicale, basés sur une supplémentation en protéines, acides aminés essentiels et Vitamine D, qui sont commercialisés dans différents pays sur prescription médicale, mais dont l'efficacité clinique reste à établir dans des études cliniques multicentriques de grande ampleur, aucun de ces produits n'ayant par exemple obtenu d'allégation santé validée par l'EFSA (European Food Safety Agency).

Les traitements nutraceutiques ou médicamenteux visent à augmenter l'efficacité des traitements de base (apports protéinés, exercices physiques), sans doute pas à s'y substituer (d'après Brotto et Abreu, 2012)⁵³.

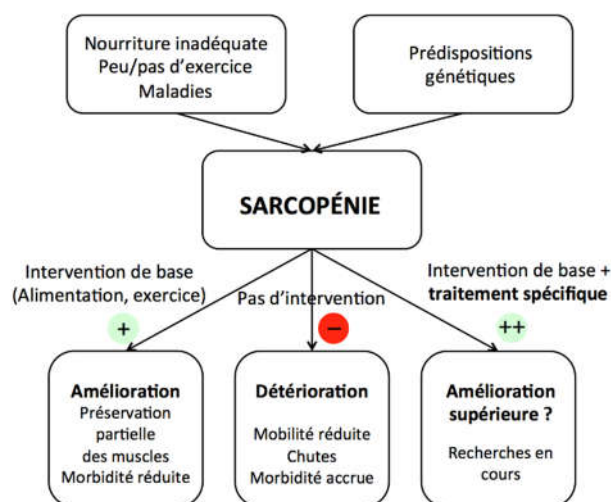
⁴⁹ Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ. 1994. Exercise training and nutritional supplementatino for physical frailty in very elderly people. *J Medicine*, 330(25): 1769-1775.

⁵⁰ Symons TB, Schutzler SE, Cocke TL, Chinkes DL, Wolfe RR, Paddon-Jones D. 2007. Aging does not impair the anabolic response to a protein-rich meal. *Am J Clin Nutr*, 86: 451-456.

⁵¹ Aussel C, Woelffle E, Lemoigne P, Depailler L, Bouillanne O. 2013. Une nouvelle stratégie nutritionnelle pour lutter contre la dénutrition et la sacopénie : le régime protéique pulsé. *Cahiers Nutrition Diététique*, 48: 33-40.

⁵² Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. 2006. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 291: E381-387.

⁵³ Brotto M, Abreu EL. 2012. Sarcopenia : Pharmacology of today and tomorrow. *J Pharmacol Exp Ther* 343(3): 540-546.



De nombreux produits appartenant à différentes classes de molécules ont été testés cette dernière décennie lors d'études cliniques sur des sujets sarcopéniques. Il s'agit :

- De molécules substrats de la synthèse protéique qui sont des acides aminés ou leurs *métabolites* (*leucine*, bêta-hydroxy-bêta-méthyl-butyrates (HMB), citrulline, ornithine), mais aussi des protéines à digestion rapide comme le lactosérum.
- D'hormones anabolisantes, comme la testostérone ou ses variantes les *SARM*, l'hormone de croissance (*GH*), *IGF-1*, vitamine D, la ghréline ou la progranuline.
- D'inhibiteurs de la *myostatine* (anticorps, récepteurs solubles).
- Des molécules ciblant le système rénine-angiotensine comme les inhibiteurs d'ACE, les *antagonistes* de l'angiotensine II et l'angiotensine 1-7 (ou les *agonistes* de celle-ci).
- Des *bêta-bloquants* (inhibiteurs des récepteurs β -adrénergiques).
- Diverses substances naturelles comme des polyphénols (resvératrol, isoflavones), des triterpènes (acides ursolique et oléanolique), ou des phytostéroïdes (brassinostéroïdes, phytoecdysones).

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques (GSK, Sanofi, Novartis, Eli Lilly, ...) ont des projets de développement de candidats médicaments en phase 1 ou 2, basés sur l'utilisation d'anticorps thérapeutiques inhibant la *myostatine*. Plusieurs autres laboratoires (MSD, Pfizer, Servier, Astra Zeneca, Takeda, ...) ont testé l'intérêt de différentes stratégies pour traiter cette pathologie, en particulier l'utilisation de testostérone associée à des inhibiteurs d'aromatase ou des modulateurs sélectifs du récepteur des androgènes (Selective Androgen Receptor Modulators ou *SARM*), mais le développement de ces candidats médicaments a été stoppé en phase II en raison des effets secondaires et des risques de cancer associés. Ces technologies ont été en général développées en collaboration avec différentes sociétés biotech (Morphosys, GTX, Regeneron, ...). Enfin, plusieurs centres de recherche clinique sur le vieillissement ont testé l'intérêt des inhibiteurs d'ACE pour renforcer la qualité musculaire et la mobilité chez des patients âgés, traités pour hypertension artérielle. Les résultats obtenus sont intéressants, mais les inhibiteurs d'ACE ayant pour indication première l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque, étant d'autre part génériques, aucun investissement privé important n'a été fait pour poursuivre le *développement clinique* et réglementaire de ces produits sur cette nouvelle indication.

Les laboratoires pharmaceutiques concentrent aujourd'hui leurs efforts sur le *développement clinique* des inhibiteurs de *myostatine* pour traiter les formes sévères de la sarcopénie, en conduisant par ailleurs des études connexes dans des *dystrophies musculaires* génétiques, comme la *myopathie de Duchenne*, ou des situations de *cachexie* (cancer, broncho-

pneumopathie chronique obstructive). Tous les projets sont en phase clinique 1 ou 2, et la preuve de concept de cette stratégie reste à établir (Smith et Lin, 2013 ; Morley et al., 2016⁵⁴).

Etudes cliniques avec des inhibiteurs de myostatine et autres candidats médicaments ciblant la sarcopénie (adapté de Smith et Lin, 2013)⁵⁵

Nom	Type	Sponsor	Pathologie	Patients	Phase	Etat
LY2495655	Anticorps anti <i>myostatine</i>	Lilly	Atrophie musculaire	Arthroplastie de la hanche	Phase II	Finie
			Faiblesse musculaire	Personnes âgées faibles	Phase II	En cours
MYO-029	Anticorps anti <i>myostatine</i>	Wyeth	Dystrophie musculaire adulte	Diverses dystrophies musculaires	Phase II	Arrêtée
ACE 031	ActRIIb-Fc	Acceleron/Shire	Perte musculaire	Femmes ménopausées en bonne santé	Phase Ia	Finie
			Atrophie musculaire	Femmes ménopausées en bonne santé	Phase Ib	Arrêtée
			Dystrophie musculaire de Duchenne	Dystrophie musculaire de Duchenne	Phase II	Arrêtée
PF-06252616	Anticorps anti <i>myostatine</i>	Pfizer	-	Volontaires sains	Phase I	Recrutement
BYM338	ActRIIB anticorps	Novartis	Myosite à inclusions	Myosite à inclusions	Phase II	Finie
			<i>Muscle squelettique</i>	Adultes sarcopéniques	Phase II	Finie
			<i>Cachexie</i>	<i>Cachexie</i> liée cancer	Phase II	Finie
			<i>Obésité avec diabète de type 2</i>	Obèses avec un diabète de type 2	Phase II	Recrutement
			Fracture de la hanche	Patients âgés	Phase II	Recrutement
GSK2881078	SARMs	GSK	<i>Sarcopénie</i>	Volontaires sains âgés	Phase I	Finie
CK-2127107	Activateur de la Troponine	Astellas/Cytokinetics	<i>Sarcopénie</i>	Patients âgés à mobilité réduite	Phase Ib	Recrutement

Les premiers résultats publiés concernent l'effet des inhibiteurs de *myostatine* dans une pathologie orpheline rare : la myosite à inclusions, une maladie auto-immune rare, où une augmentation de la masse, de la force musculaire et de la mobilité a pu être constatée.

Les laboratoires concentrent encore leurs efforts sur le *développement clinique* des inhibiteurs de *myostatine* pour traiter les formes sévères de la sarcopénie en tentant de bloquer son interaction avec le récepteur d'activine IIB (ActRIIB). Certaines sociétés comme GSK étudient encore les SARM (Selective Androgen Receptor Modulators) avec le candidat médicament GSK2881078 et la société Astellas en collaboration avec Cytokinetics s'apprête à tester leur produit activateur de Troponine (CK-2127107) sur la sarcopénie.

⁵⁴ Morley J. 2016. Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia. *J Calf Tissue Int* 98: 319-333.

⁵⁵ Smith RC, Lin BK. 2013. Myostatin inhibitors as therapies for muscle wasting associated with cancer and other disorders. *Curr Opin Support Palliat Care*, 7: 352-360.

Etudes cliniques avec des inhibiteurs de myostatines / activateur de troponine

Entreprise	Produit candidat	Cible	Etat de développement
Biophytis	Sarconeos	Activateur du récepteur MAS	Phase IIbPhase IIb prête
Regeneron	REGN1033	Anticorps anti-myostatine	Phase II ⁵⁶
Novartis	bimagrumab	Anticorps anti-ActRIIB	Phase II ⁵⁷
Cytokinetics	CK-2127107	Activateur de troponine	Phase II ⁵⁸

Bimagrumab (BYM338) – Novartis : Bimagrumab est un anticorps monoclonal humain qui cible ActRIIB. Cet anticorps est capable d'inhiber l'activité de la *myostatine* et les activines des myoblastes squelettiques de façon à restaurer la signalisation Akt (en inhibant ActRIIB) et ainsi d'encourager la croissance musculaire.

REGN1033 – Regeneron : REGN1033 est un anticorps monoclonal humain capable d'inhiber l'activité de la *myostatine* en ciblant GDF8.

CK-2127107 – Cytokinetics en collaboration avec Astellas : CK-2127107 est un activateur de la troponine, une protéine localisée dans le sarcomère et sensible au calcium. Son action vise à ralentir la libération du calcium du complexe de régulation impliquant la troponine dans les fibres musculaires rapides.

Produit candidat	bimagrumab		CK-2127107	REGN1033
Injection	Intraveineuse		Sous-cutanée	Intraveineuse
Phase	Phase IIa		Phase I-b	Phase IIa
Structure	Randomisée, en double-aveugle, contrôlée avec placebo, 40 patients		Randomisée, en double-aveugle, contrôlée avec placebo, 60 patients	Randomisée, en double-aveugle, contrôlée avec placebo, 253 patients
Patients	Sarcopéniques de plus de 65 ans à mobilité réduite		Sarcopéniques de 70 à 89 ans	Sarcopéniques de plus de 70 ans
Critère	Variation du volume musculaire de la cuisse à 8 semaines	Variation de la vitesse de marche à 16 semaines	Variation de la force d'extension du genou	Variation de la masse corporelle maigre à 12 semaines
Résultat produit	+8,0%	+0,50m/s		Résultats en cours d'analyse mais le critère primaire a été atteint Résultats définitifs courant 2016
Résultat placebo	+0,35%	+0,35m/s		
Statistiquement significatif	Indéterminé	p=0,009		
Essai clinique en cours	Phase II, randomisée, en double-aveugle, 240 patients âgés de plus de 70 ans atteints de sarcopénie ; résultat attendu en 2017		Début du recrutement : Mai 2017	

En conclusion, aucun candidat médicament ciblant spécifiquement la sarcopénie n'est actuellement disponible sur le marché ou en *développement clinique*. Une prise en charge idéale devrait sans doute combiner des exercices physiques quotidiens pour favoriser le renforcement de la masse musculaire, des conseils nutritionnels adéquats pour éviter les

⁵⁶ <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01963598>

⁵⁷ <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02333331>

⁵⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03065959>

carences en protéines, et une thérapie médicamenteuse pour stimuler plus efficacement l'*anabolisme* musculaire et limiter le risque cardio-métabolique associé.

	Présarcopénie	Obésité sarcopénique	Sarcopénie sévère
Traitement de référence	- 30min d'exercice/jour - Vitamine D	- 30min d'exercice/jour - Vitamine D	- 30min d'exercice/jour - Vitamine D
Produits en développement		- Sarconeos (Phase 2b)	Anticorps antimyostatine (phase 2-3): - REGN1033 (Sanofi) - BYM338 (Novartis)
Spécificités produit	- Réduit le risque de chute	- Améliore mobilité physique - Réduit le risque cardiométabolique - Administration orale	- Augmente la masse musculaire et la force - Administration par injection sous-cutanée

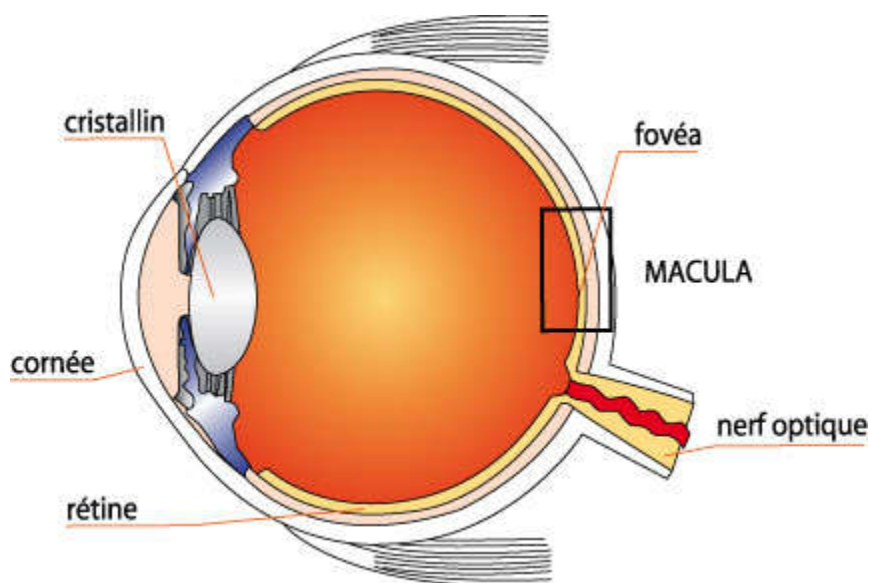
6.3. PROGRAMME DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA)

6.3.1. Maladie et épidémiologie

La DMLA affecte la partie centrale de la rétine, appelée macula, entraînant une grave déficience visuelle et la perte irréversible de la vision centrale. La maladie est rare avant l'âge de 65 ans, mais sa prévalence augmente de façon exponentielle avec l'âge. Le traitement de la DMLA pour la forme sèche représente un marché potentiel mondial de 30 milliards €.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie irréversible qui se déclare à partir de 50 ans, est caractérisée par une perte de vision centrale et aboutit progressivement à la cécité. C'est une cause de cécité irréversible chez les populations de personnes âgées, en particulier en Europe et en Amérique du Nord. La pathologie touche actuellement 30 millions de personnes dans le monde. Sa prévalence augmente rapidement et représente un marché potentiel mondial de 30 milliards € en 2023 pour la forme sèche⁵⁹. Aucun traitement de la forme sèche de la DMLA n'est disponible, qui est la forme la plus fréquente puisqu'elle atteint plus de 80% des patients. Un laboratoire commercialisant sous licence le médicament développé par Biophytis serait en mesure de capter une part significative de ce marché, et verserait des royalties de l'ordre de 5% à 15% de son chiffre d'affaires à Biophytis. Seule la DMLA exsudative (ou forme humide) est traitée avec des médicaments anti-VEGF, nécessitant une intervention onéreuse (12.000 €/an) et lourde : injections intra-vitréenne régulières.

⁵⁹ Visiongain. Macular Degeneration (AMD) and Diabetic Retinopathy (DR): World Drug Market 2013–2023. (2012).



La DMLA affecte la partie centrale de la rétine, appelée macula, entraînant une grave déficience visuelle et la perte irréversible de la vision centrale. La fonction maculaire est à l'origine de la vision centrale et de l'acuité visuelle dont la haute résolution est liée à sa forte concentration en *photorécepteurs* à cônes. Le stade précoce de la DMLA est marqué par des dépôts appelés *drüsen* qui n'affectent la vision que de façon marginale. Peu à peu, le sujet constate une déformation de la partie centrale de sa vision, qui est alors diagnostiquée par l'ophtalmologiste, c'est la forme intermédiaire. Les phases ultérieures comprennent deux formes de DMLA, l'*atrophie géographique* (forme sèche) ou exsudative (forme humide ou néovasculaire), la première étant beaucoup plus fréquente que la seconde (Smith et al. 2001)⁶⁰. Les dernières étapes de ces deux formes conduisent à la destruction de la rétine neurosensorielle maculaire, l'évolution de la DMLA sèche étant généralement très lente, alors que la DMLA exsudative (forme humide) peut conduire à la cécité complète en quelques semaines.



Représentation schématique illustrant les stades d'évolution de la vision

On estime que près de 500.000 nouveaux cas de DMLA exsudative apparaissent chaque année dans le monde, et ce chiffre devrait croître de façon spectaculaire avec le vieillissement de la population (Scott et al., 1999)⁶¹. Sans traitement, en 2050, plus de 60 millions de personnes dans le monde entier, dont 2 millions en France seraient touchées, ce qui fait de la DMLA une préoccupation majeure de santé pour les populations âgées. La maladie est rare avant l'âge de 65 ans, mais sa prévalence augmente de façon exponentielle avec l'âge. La

⁶⁰ Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT. 2001. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, 108(4): 697-704.

⁶¹ Scott IU, Smoddy WE, Schiffman J, Feuer WJ, Pappas CJ. 1999. Quality of life of low-vision patients and the impact of low-vision services. *Am J Ophthalmol*, 128(1): 54-62.

prévalence des stades précoces est de 1,6% chez les individus âgés de plus de 75 ans (Klein et al. 1997)⁶², passe à près de 5% chez ceux âgés de 75-84 ans, et la fréquence atteint 13% chez les personnes de 85 ans et plus dans les études de populations. La cécité légale se développe souvent avec le temps, parce que la maladie tend à devenir bilatérale chez 30-40% des patients dans les 5 ans.

Une déficience visuelle grave a un impact considérable sur la qualité de vie (Williams et al., 1998)⁶³. Chez les individus présentant une réduction significative de leur acuité visuelle, celle-ci limite leur capacité à mener les activités de la vie quotidienne et leur mobilité. Les patients atteints de DMLA affirment que leur qualité de vie générale est de 20-25% inférieure à celle des adultes sains âgés. La détresse psychosociale est également associée à la DMLA, avec des proportions plus élevées de patients souffrant de détresse émotionnelle et de dépression que les autres adultes âgés (Sahel et al, 2007; Bonastre et al, 2002). Le coût pour la société commence seulement maintenant à être apprécié. Considérant l'importance des coûts médicaux, personnels, sociaux et économiques de la DMLA, il est urgent de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques et préventives pour la DMLA.

6.3.2. Hypothèse scientifique

Le stress oxydatif et l'inflammation qui en résulte sont des éléments importants qui contribuent à la pathogénie de la DMLA. Le cycle du pigment visuel génère un sous-produit appelé A2E qui, en s'accumulant dans l'épithélium pigmentaire rétinien, perturbe son fonctionnement puis provoque finalement sa mort et celle des photorécepteurs qui lui sont associés. Les recherches de Biophytis ont été orientées sur des composés actifs contre l'accumulation et les effets délétères de l'A2E.

- **Causalités de la DMLA**

La DMLA est une maladie multi-factorielle, liée au vieillissement, avec plusieurs facteurs de risque associés, comme le contexte génétique, le sexe, l'alimentation, l'hypertension, le tabagisme ou l'exposition au soleil. Des études ont montré que les stades tardifs de la DMLA sont plus fréquents chez les personnes à peau claire que dans les autres groupes et que les femmes sont plus touchées que les hommes (Hyman et Neborsky 2002)⁶⁴. Néanmoins, les facteurs de risque les plus forts et les plus constants sont le tabagisme et l'âge. Les fumeurs développent la DMLA trois à quatre fois plus souvent et 10 ans plus tôt que les non-fumeurs. Toutefois, la réduction actuelle de la prévalence du tabagisme dans les pays développés ne sera pas assez grande pour modifier radicalement l'incidence de la DMLA (Marques-Vidal et al. 2003)⁶⁵.

D'autres facteurs interviennent clairement, en particulier des facteurs génétiques, qui expliqueraient près de 50% de la variabilité *phénotypique* dans plusieurs études d'association

⁶² Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM, 1997. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy : the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 104(1): 7-21.

⁶³ Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. 1998. The psychological impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 116: 514-520.

⁶⁴ Hyman L, Neborsky R. 2002. Risk factors for age-related macular degeneration : an update. *Curr Opin Ophthalmol*, 13(3): 171-175.

⁶⁵ Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrières J. 2003. Changes and determinants in cigarette smoking prevalence in southwest France, 1985-1997. *Eur J Public Health*, 13: 168-170.

(Priya, 2012)⁶⁶. Un des premiers gènes identifiés comme facteur de risque de la DMLA est le gène ABCA4, gène impliqué dans le cycle du *pigment visuel* qui, lorsqu'il porte une mutation fonctionnelle, est responsable de la *maladie de Stargardt*. Cette association n'est établie que pour une fraction mineure de patients porteurs de DMLA (Fritsche et al., 2012)⁶⁷ et est le seul exemple d'une association entre un gène responsable d'une maladie mono-génique rétinienne et la DMLA. La *maladie de Stargardt* peut donc être considérée comme un modèle génétique simple de la DMLA, même si cette pathologie diffère par de nombreux aspects physiopathologiques. Par différentes approches, gène candidat, *linkage* et étude d'association portant sur des cohortes de plus en plus importantes, une vingtaine de gènes ont été identifiés et validés, permettant d'expliquer plus de 50% de la variance génétique, ce qui est unique pour une pathologie multifactorielle (Priya et al., 2012 ; The AMD Gene Consortium, 2013)⁶⁸. Si l'identification de ces facteurs génétiques permet de mieux structurer les populations de patients dans les études épidémiologiques ou cliniques, l'utilisation de ces données, combinée avec les facteurs environnementaux pour identifier les patients à risque, reste un important défi (Sobrin, 2014)⁶⁹.

Le vieillissement est l'accumulation progressive avec le temps de changements qui sont associés à (ou responsables de) une susceptibilité croissante à la maladie et la mort qui accompagnent l'avancée en âge (Harman, 1981)⁷⁰. Dans la rétine, un certain nombre de maladies dégénératives, y compris le glaucome, la *rétinopathie* diabétique et la DMLA, peuvent survenir à la suite du vieillissement. Bien que les mécanismes spécifiques impliqués dans l'initiation de différents types de maladies liées au vieillissement rétinien diffèrent, on pense que le *stress oxydatif* et l'*inflammation* qui en résulte sont des éléments importants qui contribuent à la pathogénie.

Les théories de l'étiologie de la DMLA incluent des modifications hydrodynamiques dans la *membrane de Bruch* causées par une accumulation progressive de matériel extracellulaire contenant des lipides, et la sénescence de l'*épithélium pigmentaire rétinien (EPR)*. On pense que ce matériel extracellulaire provient de l'*EPR* (Feeney-Burns et Eldred, 1983)⁷¹. Les cellules de l'*EPR* ont plusieurs fonctions différentes dans les yeux : elles établissent la *barrière hémato-rétinienne* par leurs jonctions serrées, et sont ainsi responsables du statut immuno-privilégié de la partie intérieure de l'ampoule de l'oeil ; elles maintiennent en vie les *photorécepteurs* en leur apportant des nutriments et participent au cycle visuel (Marmorstein, 2001; Thompson et Gal, 2003)⁷²; elles optimisent les concentrations ioniques dans les tissus environnants et éliminent les liquides de l'espace sous-rétinien (Marmor, 1990)⁷³. La compréhension actuelle

⁶⁶ Priya RR, Chew EY, Swaroop A. 2012. Genetic studies of age-related macular degeneration: lessons, challenges and opportunities for disease management. *Ophthalmology*, 119(12): 2526-2536.

⁶⁷ Fritsche LG, Fleckenstein M, Fiebig BS, et al. 2012. A subgroup of age-related macular degeneration is associated with mono-allelic sequence variants in the ABCA4 gene. *IOVS*, 53: 2112-2118.

⁶⁸ Fritsche LG, Chen W, Schu M et al. 2013. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*, 45(4): 433-439

⁶⁹ Sobrin L, Seddon JM. 2014. Nature and nurture - genes and environment - predict onset and progression of macular degeneration. *Progr Retinal Eye Res*, 40: 1-15.

⁷⁰ Harman D. 1981. The aging process. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 78(11): 7124-7128.

⁷¹ Feeney-Burns L, Eldred GE. 1983. The fate of the phagosome: conversion to 'age pigment' and impact in human retinal pigment epithelium. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 103: 416-421.

⁷² Marmorstein AD. 2001. The polarity of the retinal pigment epithelium. *Traffic*, 2(12): 867-872. Thompson DA, Gal A. 2003. Vitamin A metabolism in the retinal pigment epithelium: genes, mutations, and diseases. *Progr Retinal Eye Res*, 22: 683-703.

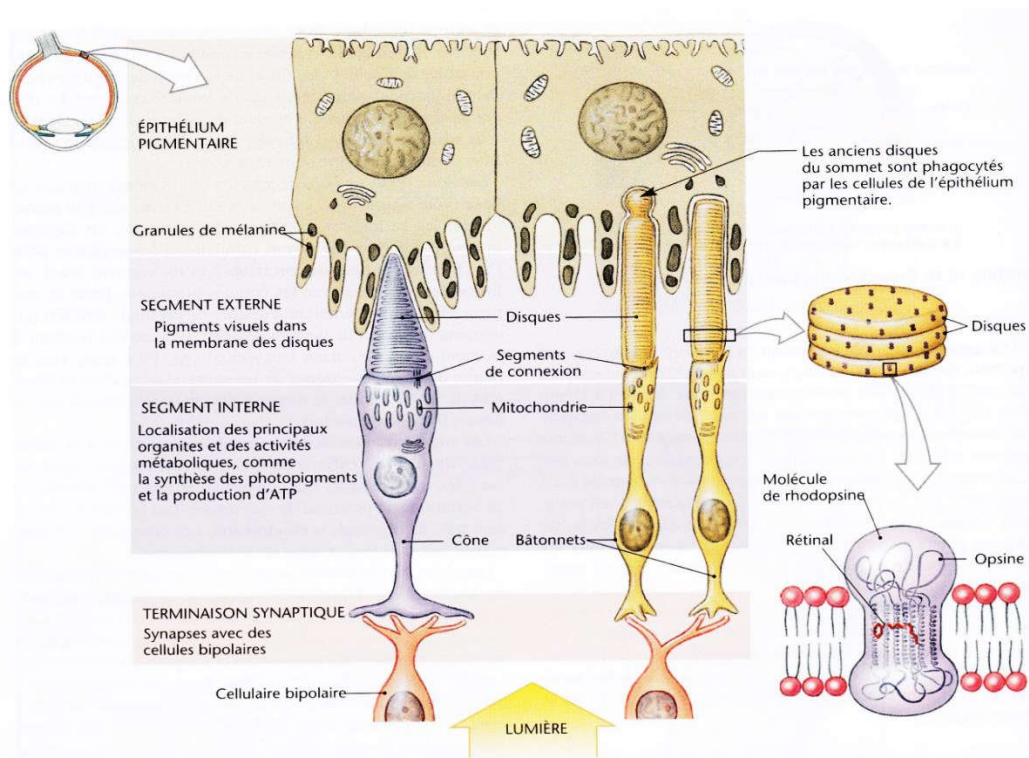
⁷³ Marmor MF. 1990. Control of subretinal fluid: experimental and clinical studies. *Eye (Lond)*, 4(Pt 2): 340-344.

est qu'une déficience de la fonction des cellules de l'EPR est à l'origine du développement de la DMLA.

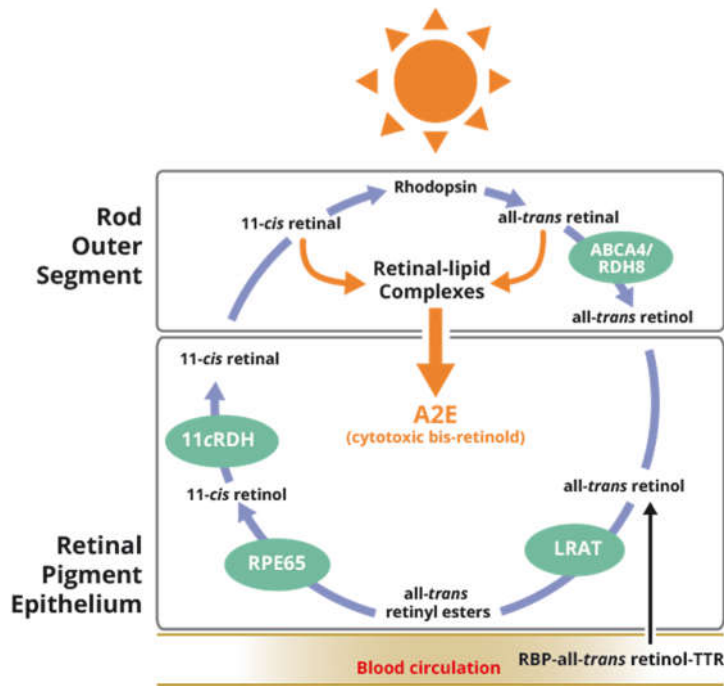
- **Accumulation de lipofuscines et formation de drüsen**

Dans la rétine, les cellules *photoréceptrices* (cônes et bâtonnets) sont associées à un *épithélium pigmentaire rétinien (EPR)* qui assure des fonctions trophiques et métaboliques. Les cellules de l'EPR possèdent des activités de *phagocytose* importantes, qui assurent le renouvellement des extrémités distales des cellules photoréceptrices et contribuent ainsi au renouvellement des structures photoréceptrices (cônes et bâtonnets). La photoperception est assurée par la *rhodopsine*, qui est un complexe entre le *cis-rétinal* et une protéine, l'opsine.

Sous l'effet de la lumière, le rétinal est *isomérisé* et se détache de l'opsine, et le retour à sa forme originelle, indispensable à son activité, met en jeu une séquence de réactions complexe qui est assurée conjointement par les *photorécepteurs* et l'EPR.



Les relations entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire rétinien (In « Physiologie humaine : une approche intégrée », Dee Unglaub Silverthorn Ed., Pearson Education, 4^{ème} édition, 2007)



Visual Cycle Modulation: A Novel Therapeutic Approach For Treatment of GA In Dry AMD⁷⁴

Ce mécanisme de protection possède toutefois un revers, lorsque, à la suite d'un mauvais fonctionnement du cycle du *pigment visuel* (lié à l'âge ou à des défauts génétiques), l'A2E s'accumule en grande quantité dans les cellules de l'EPR. En effet, cette molécule possède des propriétés de *détergent cationique*, liées à sa structure *amphipathique*, qui modifient les propriétés membranaires. De plus, en présence de lumière (bleue) et d'oxygène, elle va s'*oxyder* au niveau de tout ou partie de ses doubles liaisons, et les molécules ainsi formées vont réagir avec divers constituants cellulaires, perturbant ainsi l'activité de l'EPR et en particulier son activité de digestion des fragments de *photorécepteurs* (Sparrow et al, 2000, Bergmann et al., 2004)⁷⁵. De ce fait, les cellules de l'EPR accumulent des déchets qu'elles vont en partie éliminer par exocytose, un processus à l'origine de la formation de dépôts au niveau de leur face basale.

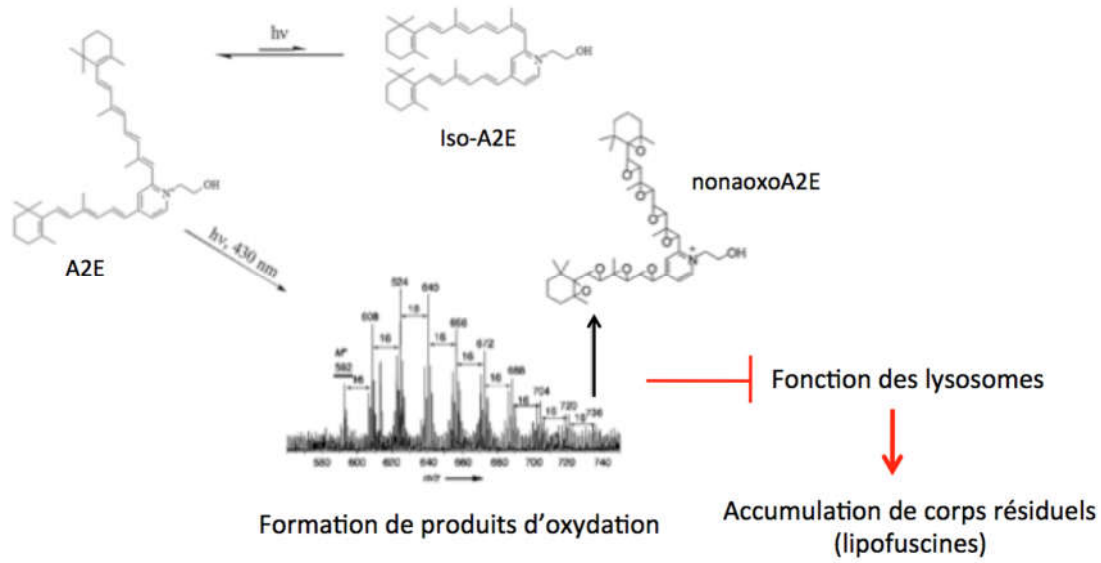
Les *drüsen* contiennent à la fois des *cellules dendritiques* de la *choroïde* et des cellules immunitaires présentatrices des antigènes. De plus, des composants activés du complément et des protéines régulatrices du complément peuvent être trouvées dans les *drüsen*, ce qui suggère l'existence d'une *inflammation* chronique au niveau de la *membrane de Bruch* (Gehrs et al, 2006)⁷⁶. Avec l'âge, l'EPR stocke davantage de *lipofuscines*. Celles-ci sont composées de lipides et de protéines, résidus d'une digestion incomplète dans les *lysosomes*, qui ont réagi avec divers facteurs du complément. Ces dépôts contenant diverses formes d'A2E sont le siège de réactions inflammatoires qui contribuent à perturber davantage les cellules de l'EPR.

⁷⁴ MATA et al, 2013 Visual Cycle Modulation: A Novel Therapeutic Approach For Treatment of GA In Dry AMD, Retinal Physician

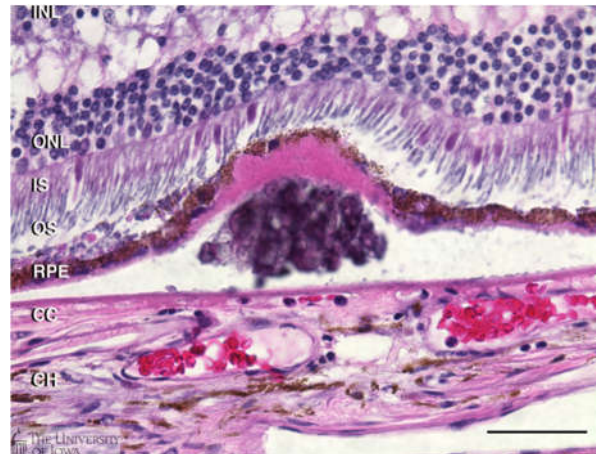
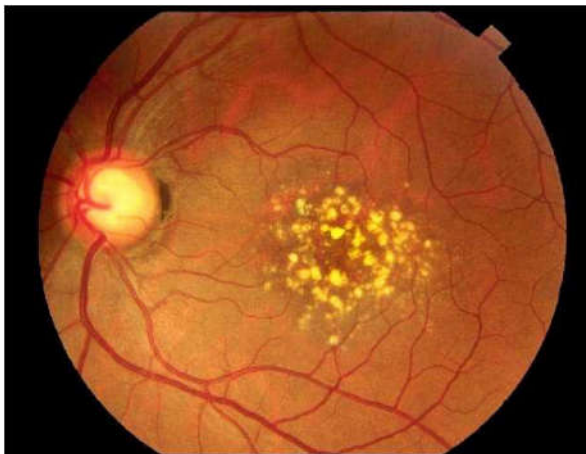
⁷⁵ Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA. 2000. The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue-light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *IOVS*, 41: 1981-1989. Bergmann M, Schutt F, Holz FG, Kopitz J. 2004. Inhibition of the ATP-driven proton pump in RPE lysosomes by the major lipofuscin fluorophore A2-E may contribute to the pathogenesis of age-related macular degeneration. *FASEB J* 18: 562-564.

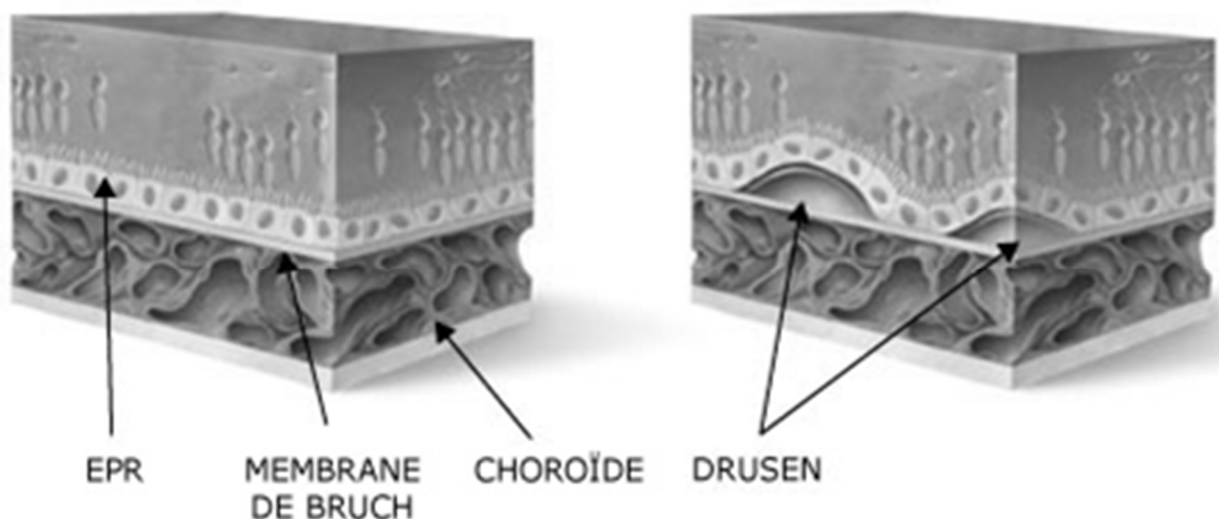
⁷⁶ Gehrs KM et al. 2006. Age-related macular degeneration: emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med.*, 38:450-471

La mort de celles-ci est suivie de celle des *photorécepteurs* auxquels elles étaient associées, et la vision centrale est progressivement compromise.



Ces déchets peuvent donc s'accumuler entre les cellules de l'*EPR* et leur membrane basale (*membrane de Bruch*) et former des dépôts fluorescents appelés *Drüsen*, qui provoquent des déformations de la rétine et des images perçues.





- **Stress oxydatif et mort cellulaire**

Le *stress oxydatif* est considéré par beaucoup comme le déterminant initial principal pour les différents changements liés au vieillissement de la rétine. Le *stress oxydatif* représente un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène et la capacité des cellules pour détoxifier les intermédiaires réactifs ou pour réparer les dommages causés. Des perturbations de l'état normal d'*oxydo-réduction* de tissus peuvent provoquer des effets toxiques par la production de peroxydes et de *radicaux libres* qui endommagent tous les composants de la cellule, y compris les protéines, les lipides et l'ADN. Certaines ROS (dérivés réactifs de l'oxygène) peuvent aussi agir comme messagers par un phénomène appelé signalisation redox. L'augmentation du *stress oxydatif* et l'accumulation des molécules endommagées par oxydation conduisent à un dysfonctionnement du métabolisme et de diverses voies de signalisation, qui vont à leur tour provoquer la mort des cellules rétiniennes ou leur dysfonctionnement. Une source de ROS chez l'homme dans des conditions normales est liée à l'activité respiratoire mitochondriale. D'autres enzymes capables de produire des ions superoxyde sont la xanthine oxydase, la NADPH oxydase et les cytochromes P450. Le peroxyde d'hydrogène est produit par une grande variété d'enzymes, dont plusieurs oxydases. L'utilisation d'*antioxydants*, comme la supplémentation en Vitamine C et E a donc naturellement été proposé pour traiter la DMLA, où les cellules de la rétine sont soumises à un stress photo-oxydatif intense.

Les études AREDS, conduites depuis plus de 10 ans aux Etats-Unis par un consortium financé par le NIH (National Institutes of Health), ont permis cependant d'établir l'intérêt d'une supplémentation à base de Zinc et de Vitamine C et E, et de préciser l'importance de certaines carences nutritionnelles, en particulier en lutéine et zéaxanthine, les *pigments visuels* tapissant le rétine (AREDS, 2001⁷⁷). Les compléments alimentaires formulés en suivant les recommandations AREDS sont prescrits et commercialisés depuis dans le monde entier, étant le seul traitement disponible, dans l'espoir de ralentir l'évolution de la DMLA sèche vers des formes plus sévères. Cependant, l'efficacité de ce traitement est faible, et la réponse semble être variable en fonction des patients : la réponse à la supplémentation au Zinc a ainsi été

⁷⁷ AREDS report N°8, 2001. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss. *Arch Ophthalmol.*, 119:1417-1436

associée au facteur génétique ARMS2, tandis que la réponse à la supplémentation aux Vitamine C et E a ainsi été associée au facteur génétique CFH (Awh, 2013)⁷⁸. Des traitements plus efficaces sont en développement, visant à limiter le *stress oxydatif* ou l'*inflammation*.

6.3.3. Preuve de concept

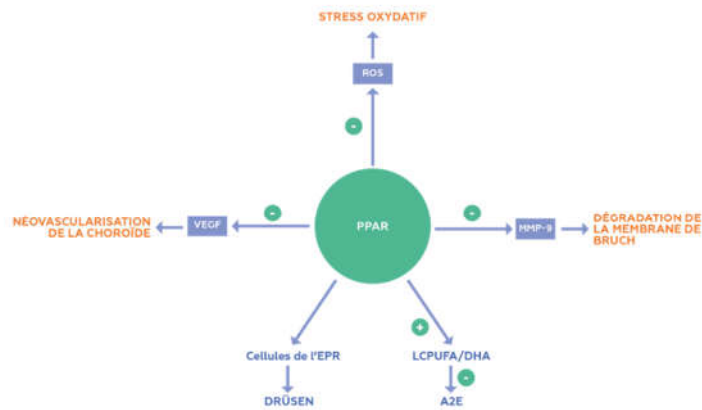
Macuneos a été sélectionné dans un test cellulaire sous stress lumineux aigüe des cellules de l'EPR en présence d'A2E. Macuneos a ensuite été administré dans deux modèles animaux, dont la dégénérescence de la rétine est induite par la lumière bleue, démontrant une préservation significative de celle-ci. En particulier, Macuneos a été efficace après administration intra-vitréenne, intrapéritonéale et après administration chronique orale à une posologie compatible avec une utilisation chez l'homme.

Biophytis est parti de l'hypothèse selon laquelle l'accumulation d'A2E dans la rétine est à l'origine de la DMLA. Biophytis a démontré que *Macuneos* protège les cellules de la rétine des effets phototoxiques de l'A2E en présence de lumière bleue (*stress oxydatif*), réduit l'accumulation de cette molécule phototoxique dans des modèles animaux et ainsi ralentit le processus de dégénérescence de la rétine.

Macuneos est un agoniste PPAR (Peroxisome-Proliferator Activated Receptors). De nouvelles études menées par Biophytis permettent de préciser que *Macuneos* est notamment un agoniste de PPAR γ mais interagit également avec PPAR β/δ avec une bonne affinité. Des données récentes attribuent un rôle important à cette classe de récepteurs nucléaires, les PPAR dans la protection contre la DMLA (Herzlich et al., 2008)⁷⁹.

⁷⁸ Awh CC et al. 2013. CFH and ARMS2 Genetic Polymorphisms Predict Response to Antioxidants and Zinc in Patients with Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 120:2317-2323

⁷⁹ Herzlich AA, Tuo J, Chan CC. 2008. Peroxisome proliferator-activated receptor and age-related macular degeneration. *PPAR Research*, article ID 389507.



Macuneos est un agoniste PPAR, impliqué dans la protection des cellules de la rétine

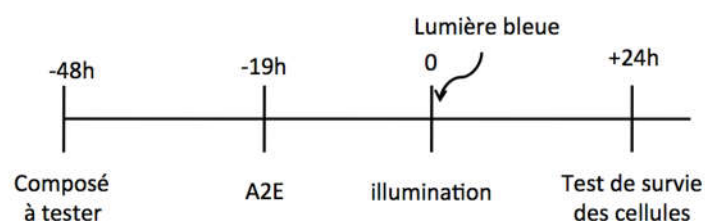
Macuneos confère une protection des cellules d'EPR chargées en A2E en présence de lumière bleue. La protection conférée par *Macuneos* peut être envisagée à plusieurs niveaux, qui sont compatibles entre eux :

- *Macuneos* joue un rôle de filtre en absorbant la lumière bleue
- *Macuneos* réduit la captation de l'A2E (exogène) par les cellules de l'EPR (ou stimule son rejet)
- *Macuneos* possède une activité *antioxydante* par neutralisation des ROS (Tokarz et al., 2013⁸⁰) ou stimule les enzymes de la défense *antioxydante*
- *Macuneos* possède une activité anti-inflammatoire et anti-VEGF
- *Macuneos* protège contre l'*apoptose*

Ces différents mécanismes sont en cours d'étude par différentes approches moléculaires et pharmacologiques.

• **Expérimentations réalisées avec les cellules de la rétine**

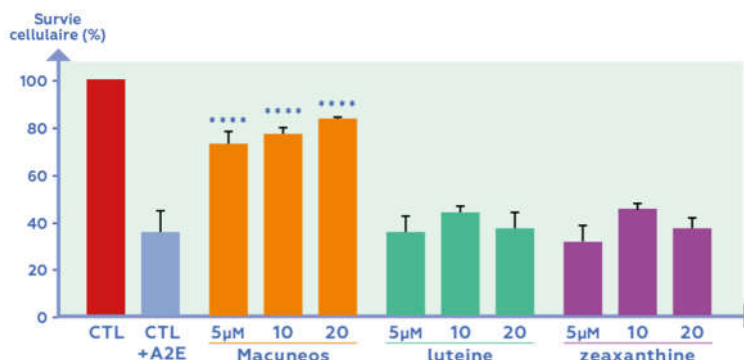
Un modèle cellulaire constitué par des cultures primaires d'épithélium pigmentaire rétinien de porc chargées en A2E puis soumises à une illumination par de la lumière bleue (BL) a été mis au point par l'Institut de la Vision et utilisé pour sélectionner les principes naturels les plus actifs et caractériser *Macuneos*. Ces cellules sont mises successivement en présence des composés à tester puis de l'A2E, et on mesure leur survie 24 heures après l'illumination (schéma). Des cellules cultivées sans A2E servent de contrôle négatif.



⁸⁰ Tokarz P, Kaarniranta K, Blasiak J. 2013. Role of antioxidant enzymes and small molecular weight antioxidants in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). *Biogerontology* 14: 461-482.

Les composés sont testés à la concentration de 20 µM et, selon les résultats obtenus, à plusieurs dilutions successives.

Macuneos protège de manière significative les cellules d'EPR exposées à la lumière bleue et à l'A2E et ce de manière plus importante que les produits dont les études AREDS (lutéine et zéaxanthine) ont démontré que leur carence était liée à un risque élevé de développement de la DMLA sèche.



Survie des cellules de l'EPR conférée par Macuneos à différentes concentrations
Comparaison avec lutéine et zéaxanthine

La mesure de la survie obtenue à plusieurs doses des substances testées permet de comparer les composés entre eux et de sélectionner les composés les plus actifs. Cette approche a permis de sélectionner *Macuneos*, un principe actif naturel, et BIO203, une molécule de synthèse apparentée à un principe actif naturel.

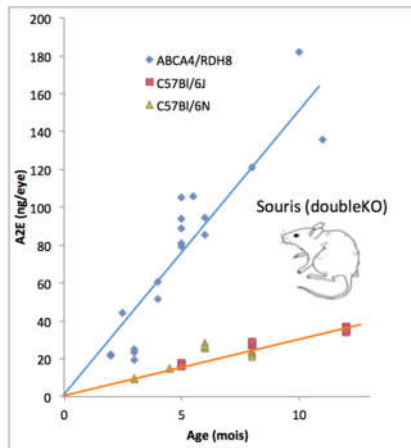
- **Expérimentations réalisées dans des modèles animaux de DMLA**

L'efficacité de *Macuneos* à ralentir le processus de dégénérescence de la rétine sous l'effet de la lumière bleue a été évaluée dans deux modèles animaux de la DMLA.

Référence	Modèle animal	Résultats
Fontaine et al., 2016 ⁸¹	Souris double KO (Abca4-/-/Rdh8-/-) Administration orale, 3 mois	Maintien d'un électrorétinogramme partiellement normal (ondes A et B) Réduction de l'accumulation d'A2E dans les yeux
Fontaine et al., 2016	Souris double KO (Abca4-/-/Rdh8-/-) Administration intra-vitréenne unique Illumination (lumière bleue)	Maintien d'un électrorétinogramme partiellement normal (ondes A et B) Préservation partielle de l'intégrité de la rétine (nombre de couches de noyaux de photorécepteurs)
Fontaine et al., 2016	Rat Wistar Injections intra-péritonéales (4) et illumination (lumière bleue)	Maintien d'une activité électrique de la rétine Préservation des photorécepteurs

⁸¹ Fontaine V., Monteiro E, Brazhnikova E, Lesage L, Balducci C, Guibout L, Feraille L, Elena PP, Sahel JA, Veillet S, Lafont R. 2016. Norbixin protects retinal pigmented epithelium and photoreceptors against A2E-mediated phototoxicity *in vitro* and *in vivo*. PLoS ONE DOI:10.1371/journal.pone.0167793,

(1)- Le premier modèle animal utilise des souris chez lesquelles deux gènes codant pour des protéines impliquées dans le cycle du *pigment visuel* sont inactivés: le gène du transporteur ABCA4 et celui de la rétinol-déshydrogénase RDH8 (voir plus haut). Ce modèle a été développé par Maeda et al. (2008)⁸² et a été utilisé sous licence.

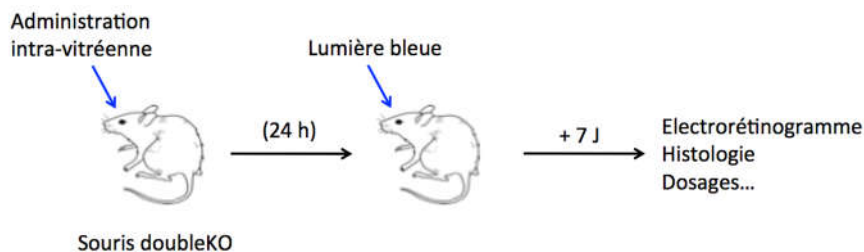


Accumulation d'A2E dans modèle animal de DMLA (Souris ABCA4^{-/-} RDH8^{-/-})

Ces souris accumulent de façon précoce des quantités importantes d'A2E dans la rétine, ce qui les rend très sensibles à la lumière bleue, et elles représentent de ce fait un modèle d'étude de la DMLA, conformément à l'hypothèse scientifique formulée par Biophytis.

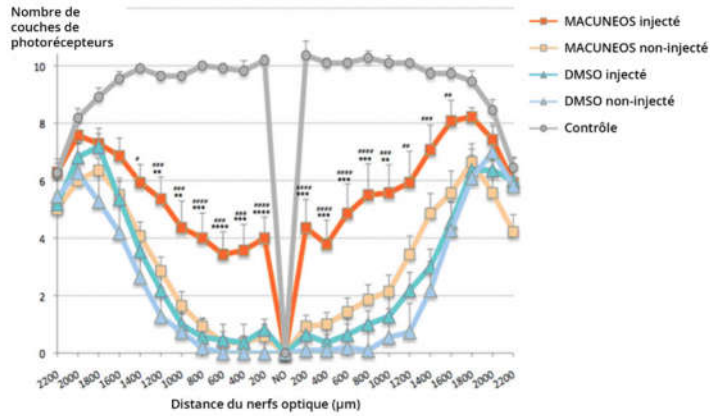
Ces souris ont été utilisées de deux manières complémentaires :

- ✓ par injections intra-vitréennes des composés sélectionnés :



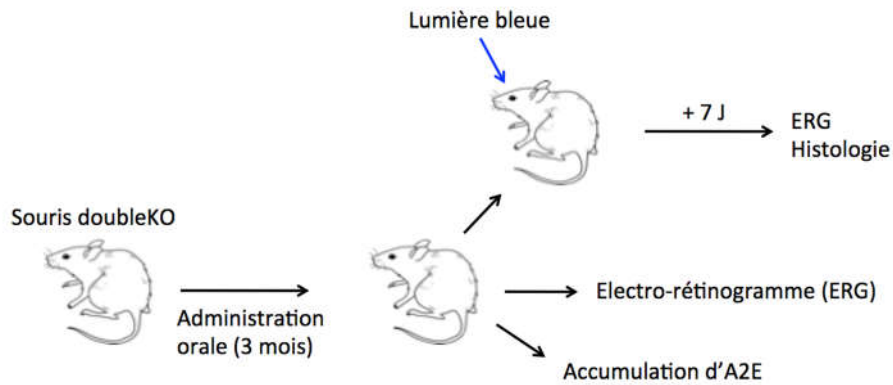
Puis, les souris sont soumises à une lumière bleue intense. Sept jour après l'irradiation, un électrorétinogramme est réalisé, qui permet de mesurer la fonctionnalité rétinienne. Des plus, une analyse histologique permet d'apprécier le nombre de couches résiduelles de photorécepteurs. Dans ce test, *Macuneos* a montré une activité protectrice significative.

⁸² Maeda A, Maeda T, Golczak M, Palczewski K. 2008. Retinopathy in mice induced by disrupted all-*trans*-retinal clearance. *J Biol Chem*, 283: 26684-26693.



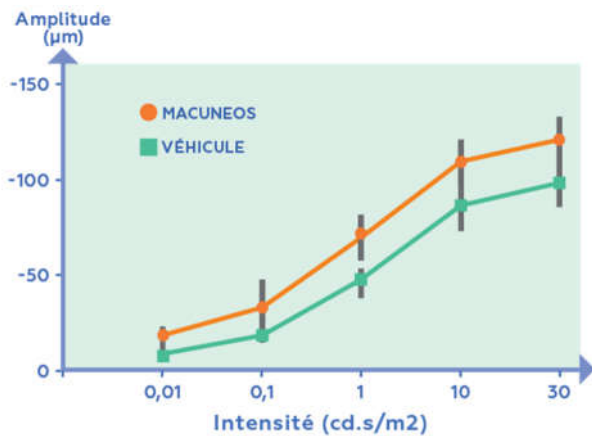
Nombre de couches de photorécepteurs après illumination dans des souris *ABCA4^{-/-} RDH8^{-/-}* traités par *Macuneos* ou un contrôle, injection intra-vitréenne)

- ✓ par administration orale chronique de *Macuneos*, incorporé à la nourriture des animaux pendant 3 mois :

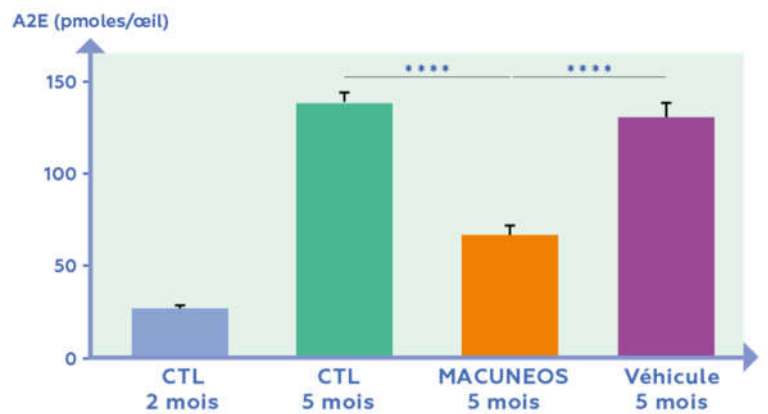


Chez les animaux traités, *Macuneos* s'est avéré efficace. Les animaux traités présentent un *électro-rétinogramme* moins dégradé que celui des animaux non traités. D'autre part, les yeux des animaux ayant ingéré *Macuneos* contenaient des quantités d'A2E significativement inférieures à celles mesurées chez les animaux non traités.

électrorétinogramme (onde A)



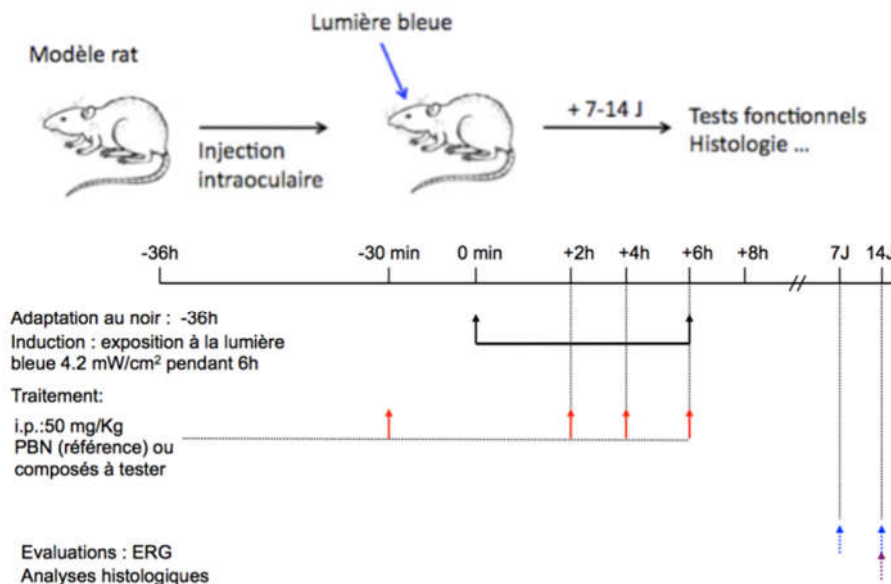
accumulation d'A2E



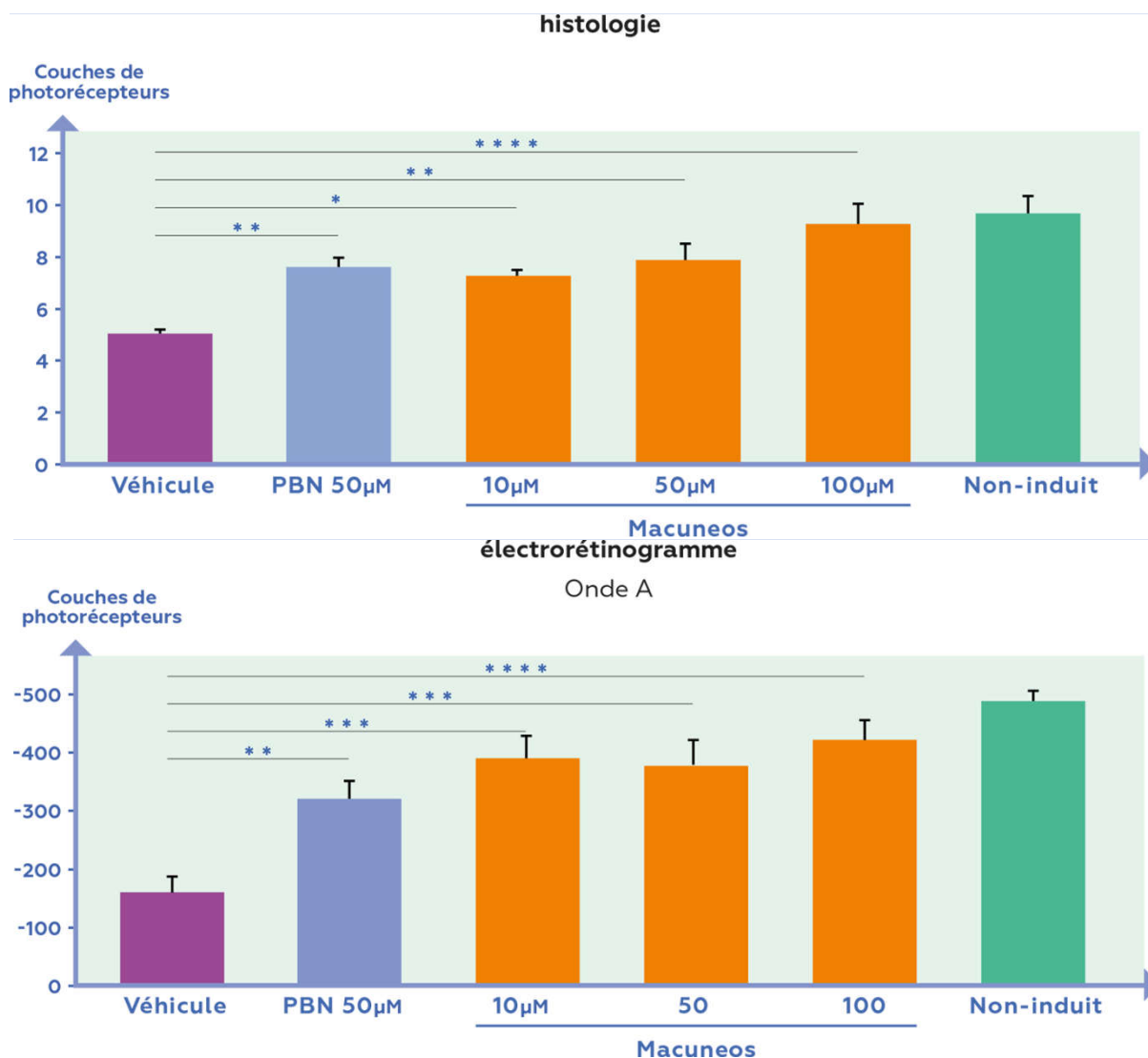
Effets de l'administration chronique par voie orale de Macuneos sur les ondes A des ERG des souris *ABCA4^{-/-} RDH8^{-/-}* et sur l'accumulation d'A2E dans les yeux

(2)- Le deuxième modèle de DMLA est le modèle de rat « blue light », utilisant des rats albinos normaux dans un test de phototoxicité induite par la lumière bleue.

Dans ce modèle, les composés à tester sont injectés par voie intrapéritonéale avant et pendant l'exposition à la lumière bleue. On utilise un composé *antioxydant*, le *PBN* (Phényl-*N-tert*-Butylnitronne) comme témoin positif et l'on compare ainsi l'activité des composés à tester à celle du *PBN*.



Dans ce modèle, le composé *Macuneos* a montré une activité équivalente à celle du *PBN*. *Macuneos* apporte une protection significative au niveau structural (nombre de couches de photorécepteurs) qui se traduit par une amélioration fonctionnelle de la rétine (électrorétinogramme).



Nombre de couches de photorécepteurs et ERG (ondes A) dans le modèle animal de DMLA (rat Blue Light, injections intrapéritonéales)

Macuneos a donc fait la preuve de son efficacité in vitro et in vivo et s'est avéré plus efficace que des molécules précédemment décrites.

Macuneos se prête d'ores-et-déjà à une administration orale, étant bien absorbé au niveau intestinal, atteignant la rétine, en suivant une posologie compatible avec une administration orale quotidienne chez l'homme comprise entre quelques dizaines à quelques centaines de mg/jour.

- **Etude clinique chez des volontaires sains**

Les effets d'un extrait végétal concentré, titré, ont été évalués dans une étude clinique réalisée par une CRO française chez des volontaires sains après administration chronique orale pendant 3 mois, confirmant l'absence de toxicité (aucun événement indésirable grave associé au produit observé) à la posologie étudiée (35 mg/jour). Le principe actif naturel peut être administré à la population générale jusqu'à 300 mg/jour et son *métabolite* circulant chez l'homme, à la base de *Macuneos*, jusqu'à 42 mg/jour.

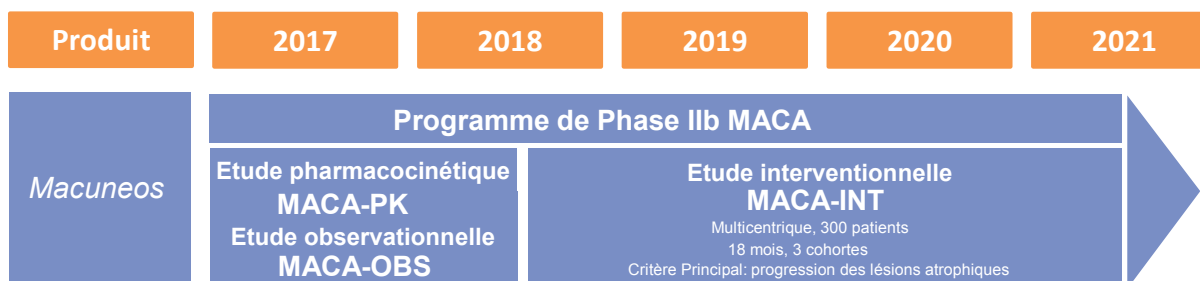
Référence	Posologie	Volontaires & Protocole	Résultats
Dioh <i>et al</i> , propriétaire	35 mg/jour	47 volontaires sains (23 verum, 24 placebo) 20- 50 ans 3 mois	Pas d'évènement indésirable sérieux. <i>MACUNEOS</i> est le principal <i>métabolite</i> circulant

6.3.4. Prochaines étapes du développement de Macuneos

Les prochaines étapes du développement de *Macuneos* visent à déterminer la dose thérapeutique efficace pour ralentir l'évolution de la maladie chez les patients atteints de DMLA : programme de phase IIb MACA. Préalablement à l'étude interventionnelle MACA-INT, deux études vont être conduites simultanément, qui doivent débuter au 2^{ème} semestre 2017 :

- d'une part, une étude de pharmacocinétique et sécurité chez des volontaires sains et des patients âgés atteints de DMLA en phase intermédiaire (MACA-PK) ;
- d'autre-part, une étude observationnelle visant à caractériser la population cible et à pré-recruter les patients (MACA-OBS), qui sera conduite en Europe et aux Etats-Unis.

Ce nouveau protocole clinico-réglementaire vise (i) à obtenir des données d'activité clinique dès 2018, (ii) à mesurer la pharmacocinétique de *Macuneos* spécifiquement chez le patient, avant de confirmer les doses à administrer, (iii) à caractériser précisément la population atteinte, avant de confirmer les critères d'inclusion des patients testés.



- Etude MACA-PK

Cette étude doit permettre d'obtenir de premières données d'activité clinique dès 2018. La phase préparatoire du programme de Phase IIb comprend la réalisation d'une étude de pharmacocinétique et sécurité chez des volontaires sains et des patients âgés atteints de DMLA intermédiaire (Etude MACA-PK). Biophytis a fait appel à la CRO SGS (déjà sollicitée pour SARA-PK). Le design de MACA-PK prévoit un déroulement sur 6 centres d'investigation clinique en France et en Belgique en trois étapes.

- Tout d'abord dans le cadre d'une SAD, des volontaires sains de plus de 55 ans reçoivent une série de doses uniques croissantes de *Macuneos*. La phase d'investigation SAD est planifiée pour ce second semestre 2017.
- Puis, les 3 doses ayant les profils les plus avantageux en termes de sécurité et de pharmacocinétique seront successivement testées en MAD pendant 28 jours chez les patients atteints de DMLA. La phase d'investigation clinique en MAD se déroulera au cours du premier semestre 2018. Elle comprend notamment l'évaluation de plusieurs paramètres pharmacodynamiques dont, l'ERG (Electro-RétinoGramme), l'adaptation à l'obscurité, la sensibilité au contraste, et l'acuité visuelle.

- Enfin, une période de follow-up de 2 mois sera proposée aux groupes de patients ayant été testés en MAD sous réserve d'acceptation par les autorités réglementaires. Elle doit aboutir dans la fin du second semestre de 2018.

L'avantage de ce nouveau design clinique de MACA-PK est qu'il offre l'opportunité d'évaluer les effets de Macuneos dès 2018, avant le lancement de la phase interventionnelle sur des paramètres de pharmacodynamique chez des patients atteints de DMLA.

- Etude MACA-OBS

La seconde étude préparatoire du programme MACA consiste à mieux caractériser la population cible (les patients atteints de DMLA sèche intermédiaire) et à diminuer le temps de recrutement dans les principaux centres en Europe et aux Etats-Unis (Etude MACA-OBS). Cette étude concernera une centaine de patients répartis entre 7 centres et durera 12 mois. Les autorisations réglementaires pour le démarrage de MACA-OBS devraient être obtenues au cours du second semestre 2017.

- Etude MACA-INT

L'objectif de MACA-INT est de déterminer la dose thérapeutique efficace de Macuneos, chez des personnes âgées atteintes de DMLA forme sèche, intermédiaire dans au moins un œil, sans perte d'acuité visuelle, et qui présentent une forte probabilité d'évoluer vers une forme sévère (forme exsudative ou atrophie géographique). Les demandes d'autorisation de l'étude interventionnelle (MACA-INT) en France, dans au moins un autre pays européen (IMPD Ph2), et aux Etats-Unis (IND Ph2) devraient être déposées au second semestre 2018. MACA-INT impliquera une vingtaine de centres d'investigations cliniques en Europe et aux Etats-Unis, inclura 300 patients, et le critère principal sera la progression de la taille de l'atrophie géographique mesurée par autofluorescence du fond de l'œil.

Macuneos est présenté sous forme de comprimés (1 fois/jour), contenant 100 mg ou 350 mg de Principe Actif Pharmaceutique (API). L'API (BIO201) est un principe actif naturel extrait de *Bixa orellana*, plante cultivée au Pérou, et purifié à la qualité pharmaceutique en suivant les Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutique (BPF) par la Société Patheon pour le compte de Biophytis.

300 sujets âgés de plus de 50 ans et atteints de DMLA forme sèche intermédiaire seront recrutés en France dans une vingtaine de Centre d'Investigation Clinique (CIC), dont le CIC l'Hôpital des Quinze-Vingt à Paris, dans au moins un autre pays européen et dans des centres d'Investigation Clinique aux Etats-Unis, dont le Massachusetts Eye and Ear Infirmary (Harvard Medical School) à Boston. Ils seront randomisés sur 3 groupes de traitement : *Macuneos* 100 mg, *Macuneos* 350 mg et placebo.

Le critère principal est la progression de la taille de l'*atrophie géographique* mesurée par l'autofluorescence du fond de l'œil. Ce critère a été choisi car il est reconnu par les agences européennes et américaines, ce qui n'est pas le cas de l'accumulation de *lipofuscines*, initialement envisagé mais non validé par la FDA. Les critères secondaires mesurés sont l'acuité visuelle, l'accumulation de *lipofuscines*, et l'évolution vers des formes sévères (Atrophie Géographique ou forme exsudative).

Le planning prévisionnel ajusté de cette étude, comprend plusieurs phases :

- S2 2017 : Etude MACA-PK SAD (fin S2 2017) et dépôts réglementaires MACA-OBS (fin S1 2018)
- S1 2018 : Etude MACA-PK MAD (fin S1 2018)
- S2 2018 : Dépôts dossiers réglementaires MACA-INT (ANSM, EMA, FDA)
- S2 2018 : Début Phase d'investigation clinique MACA-INT
- S2 2021 : MACA-INT : Présentation des résultats

6.3.5. Développement de BIO203

BIO203 est une nouvelle molécule sélectionnée parmi des composés synthétisés, *analogues* de principes actifs naturels dans les modèles animaux et cellulaires de DMLA. Le candidat est en voie d'optimisation pour administration par voie orale ou par injection intra-vitréenne dans l'objectif d'améliorer le ciblage de l'œil.

BIO203 pourra alors entrer en non-clinique réglementaire en 2017, puis en phase 1 en 2018, afin de démontrer son innocuité chez l'homme.

BIO203 sera probablement développé pour traiter des rétinopathies autres que la DMLA.



6.3.6. Concurrence

Les seuls médicaments commercialisés concernent la forme exsudative de la DMLA, soit environ 20% des patients. Le laser est efficace, mais seulement dans environ 15% des cas de DMLA exsudative (Moisseiev et al. 1995)⁸³. Le développement d'inhibiteurs du facteur de croissance de l'*endothélium vasculaire* (VEGF) a inauguré une nouvelle ère pour le traitement de la DMLA exsudative (Schlingemann & Witmer, 2009)⁸⁴. Cependant, comme avec beaucoup de nouvelles thérapies, il y a encore des questions non résolues, notamment la sécurité, le coût et la fréquence des traitements.

La vente de préparations utilisées pour le traitement de la DMLA exsudative, représentait environ 2 milliards de dollars en 2014, notamment avec le Lucentis de Roche/Novartis qui domine le marché, et plus récemment avec Eylea de Regeneron/Bayer.

Des compléments alimentaires ont été formulés avec des composés *antioxydants* génériques, à savoir des minéraux et des vitamines aux propriétés *antioxydantes*, par exemple le zinc, les vitamines E et C, avec une efficacité thérapeutique réelle mais limitée. La formule nutraceutique AREDS 1 est considérée comme la norme de soins aux États-Unis pour le traitement de la DMLA forme sèche, réduisant le risque de DMLA avancée de 25 % et de perte de vision de 19% sur cinq ans chez certaines catégories de patients. En Europe, de nombreux

⁸³ Moisseiev J, Alhalel A, Masuri R, Treister G. 1995. The impact of the macular photocoagulation study results on the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 113(2): 185-189.

⁸⁴ Schlingemann RP, Witmer AN. 2009. Treatment of retinal diseases with VEGF antagonists. *Progr Brain Res*, 175: 253-267.

produits proposent une base de formulation commune : Zinc et vitamines E et C, à laquelle sont ajoutés divers ingrédients lutéine, resvératrol, Oméga 3, mais à des doses inférieures à celles cliniquement testées, et sans ciblage spécifique des populations de patients.

Il n'existe aucun médicament permettant de traiter la DMLA forme sèche, même si un certain nombre d'agents sont en cours de développement dans des tests précliniques et cliniques précoces.

Concernant la forme la plus sévère, l'*atrophie géographique*, Roche a lancé en 2014 une étude clinique de Phase 3 avec un anticorps thérapeutique en injection intravitréenne ciblant les facteurs du complément.

Concernant le stade intermédiaire de la DMLA forme sèche sur laquelle Biophytis se concentre et qui touche la majorité des patients : l'enjeu de santé publique et le potentiel économique associé ont stimulé un investissement de recherche soutenu de la part des pouvoirs publics : NIH (National Institutes of Health), et des biotechs : Acucela, Sirion, Colby, Alexion, Morphosys, Regeneron, motivées en cela par l'intérêt récurrent des laboratoires pharmaceutiques : Novartis, Roche, Bayer, GSK, Novo Nordisk. Différentes stratégies ont été conduites, soit en préemptant des technologies en phase amont, soit en achetant des candidats médicaments post-phase II, soit en repositionnant des molécules déjà commercialisées pour les tester en phase II. Aucun candidat n'a franchi la phase II à ce jour, vraisemblablement par manque de compréhension des mécanismes d'action et manque de précision du ciblage des patients.

Deux stratégies principales ont été suivies (Rosenfeld & Legaretta, 2009)⁸⁵: (I) la préservation des *photorécepteurs* et de l'*EPR*, avec des agents neuroprotecteurs, des inhibiteurs du cycle visuel et des molécules vasodilatatrices, (ii) la prévention du *stress oxydatif*, principalement grâce à l'utilisation d'*antioxydants* naturels.

Médicament	Mécanisme d'action	Sponsor	Phase	Statut
Fenretinide	Inhibiteur du cycle visuel: cet <i>analogue</i> du rétinol inhibe la liaison du rétinol à la RBP (Oral)	Sirion Therapeutics	Phase II	NCT00429936 (Terminé, stoppé, pb de vision nocturne)
ACU-4429	Inhibiteur du cycle visuel: ce composé non-rétinoïde inhibe l' <i>isomérisation</i> du rétinol (Oral)	Acucela	Phase II	NCT01002950 (Terminé, stoppé)
Tandospirone (AL-8309B)	Neuroprotection: agoniste spécifique récepteur 5-HT1A de la sérotonine (Topique)	Alcon	Phase 3	NCT00890097 (Terminé, Stoppé, traitement inefficace)
NT-501: facteur neurotrophique ciliaire (CNTF) encapsulé	Neuroprotection: inhibe la dégéné- rescence des <i>photorécepteurs</i> (Intravitréen)	Neurotech Pharmaceuticals	Phase II	NCT00447954 (Terminé)
Brimonidine tartrate	Neuroprotection: agoniste du récepteur alpha-2 adrénergique (Intravitréen)	Allergan	Phase II	NCT00658619 (Terminé, peu efficace)
RN6G	Neuroprotection: fixe et élimine le β -amyloïde (Intraveineux)	Pfizer	Phase II	NCT00877032 (Terminé - non publié) NCT01003691 (Terminé)

⁸⁵ Rosenfeld PJ, Legaretta J. 2009. Preclinical and phase 1 drugs in development for dry AMD: an overview. *Retinal Physician*, <http://www.retinalphysician.com/articleviewer.aspx?articleid=103648>

Médicament	Mécanisme d'action	Sponsor	Phase	Statut
AREDS-2: ± AREDS formulation >/< zinc ± β-carotène ± lutéine / zéaxanthine ± omega-3 PUFAs (DHA/EPA)	Antioxydant ± supplémentation en micronutriments (Oral)	NEI – Bausch&Lomb	Phase 3	NCT00345176 (Terminé, pas de supériorité de AREDS2 vs AREDS1)
OT-551	Antioxydant, anti-inflammatoire (inhibe le facteur nucléaire kappa B: NF-κB), et agent antiangiogénique (Topique)	Colby Pharmaceuticals	Phase II	NCT00485394 (Stoppé) NCT00306488 (terminé)

Le développement de la plupart des candidats listé par Yehoshua, comme le Tandospirone ou le Fenretinide ou vraisemblablement le Brimonidine tartrate ou OT-551, a été stoppé par manque d'efficacité clinique des traitements. La plupart des molécules ont en fait été développées pour d'autres pathologies, que ce soit les molécules neuro-protectrices qui ont été développées pour traiter des maladies neurodégénératives cérébrales ou sont des molécules antioxydantes génériques. Les mécanismes physiopathologiques en jeu sont différents, conduisant à l'échec de ces stratégies.

Bien qu'il n'y ait pas de traitement approuvé contre la DMLA sèche, peu de candidats sont actuellement en phase clinique.

Entreprise	Produit candidat	Mécanisme	Etat de développement	Résultats
Biophytis	<i>Macuneos</i>	Agoniste PPAR-α	Phase II	2018
Roche Holding AG	Lampalizumab	Anti-facteur D	Phase III ^{86,87}	~ Oct-2018
Acucela	ACU-4429	Antagoniste RPE65	Phase IIb/III ⁸⁸	nd
GlaxoSmithKline	GSK933776	Anti-bêta amyloïde	Phase IIa ⁸⁹	~ Avril-2016
StemCells	HuCNS-SC	Cellules souches neurales	Phase II ⁹⁰	nd
Ocata Therapeutics	MA09-hRPE	Cellules RPE	Phase II ⁹¹	nd
Ophthotech	Zimura	Récepteur anti-C5a	Phase II	nd
Biotime	OpRegen	Cellules RPE	Phase I/II ⁹²	nd
US Stem Cell	AdipoCell	Cellules adipeuses	Phase I ⁹³	nd

Lampalizumab – Roche : Fragment d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à l'antigène et qui cible le facteur D. Le facteur D est une enzyme impliquée dans l'activation du complément.

ACU-4429 – Acucela : Petite molécule inhibitrice de l'enzyme RPE65 pour le traitement de la DMLA sèche.

Produit candidat	Lampalizumab	ACU-4429
Administration	Intravitréenne	Orale
Phase	2 phases III (SPECTRI et CHROMA)	Phase IIb/III (SEATTLE)

⁸⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02247531>

⁸⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02247479>

⁸⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802866>

⁸⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01342926>

⁹⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02467634>

⁹¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563782>

⁹² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02286089>

⁹³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02024269>

Structure	Randomisée, en double-aveugle, contrôlée avec placebo, c. 936 patients par étude	Randomisée, en double-aveugle, contrôlée avec placebo, 480 patients
Patients	DMLA sèche dans chaque œil sans précédent de DMLA humide	Plus de 55 ans atteints de DMLA sèche
Critère	Variation moyenne de la zone d'atrophie géographique à 1 an	Evaluation de la vision du patient à 2 ans
Résultats	Attendus mi-2017	Attendus T3 2016. Pas encore publiés

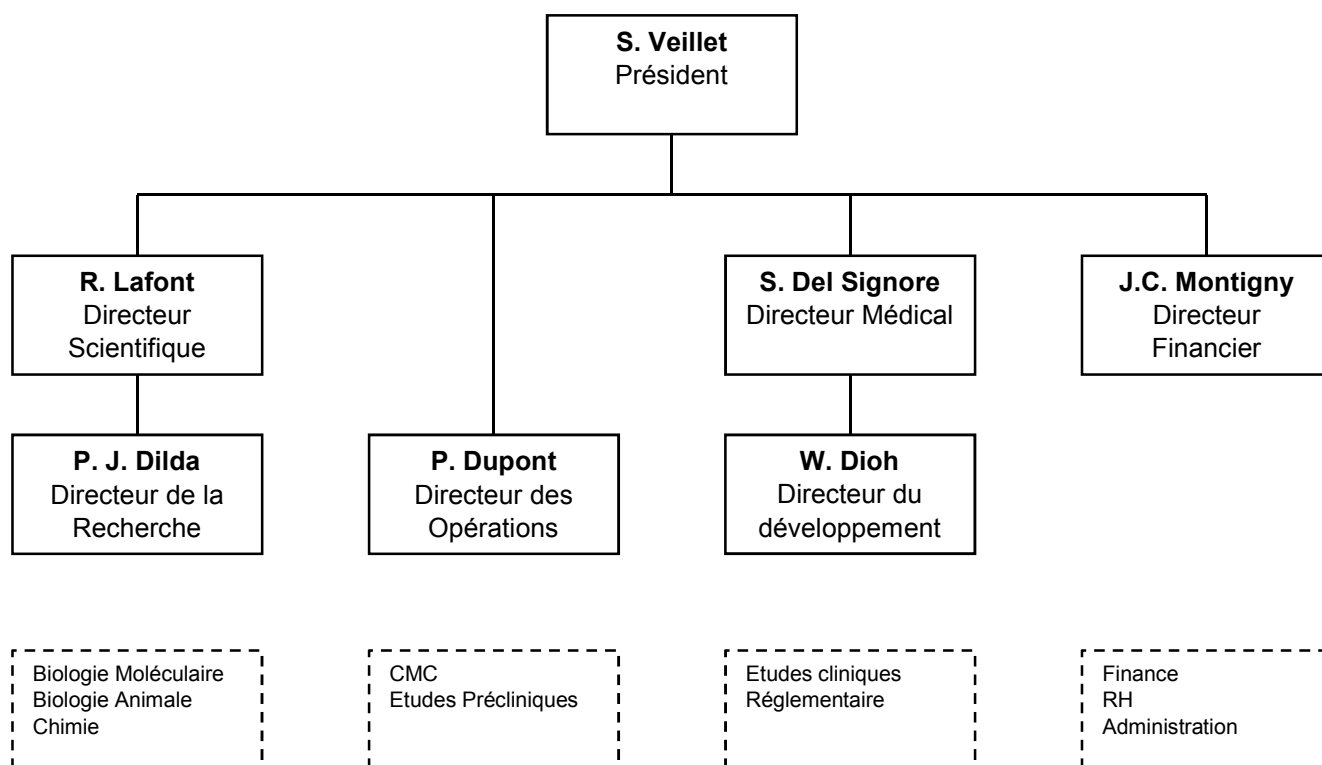
En conclusion, aucun candidat médicament ciblant spécifiquement la DMLA forme sèche intermédiaire n'est actuellement disponible sur le marché, et les deux candidats médicament actuellement en phase 3 (Lampalizumab) cible une population de patients présentant une forme sévère d'atrophie géographique associée à une inflammation.

	DMLA forme sèche intermédiaire	Atrophie géographique	DMLA exsudative
Traitement de référence	- Zinc + Vit C/E (nutraceutique)	aucun	Anticorps anti-VEGF - Lucentis (Novartis) - Eylea (Bayer)
Produits en développement	- <i>Macuneos</i> (Phase 2b)	Anticorps anti-facteur du complément : - Lampalizumab (Roche) - LFG316 (Novartis) - Zimura (Ophotech)	
Spécificités produit	- Limite l'accumulation d'A2E - Ralentit la dégénérescence de la rétine - Administration orale	- Anti-inflammatoire - Réduit l'extension de l'atrophie - Injection intra-vitréenne	- Bloque la néovascularisation - Ralentit la perte d'acuité visuelle - Injection intra-vitréenne

6.4. ORGANISATION DE LA SOCIETE

6.4.1. Organisation

Biophytis est une structure légère, flexible qui emploie aujourd'hui 14 personnes, toutes cadres, concentrées sur le cœur de savoir-faire (et de valeur) de la société, tout en constituant une vaste palette de domaines d'expertise. 8 d'entre elles sont diplômées d'un doctorat, toutes ont reçu une formation scientifique. Les ressources scientifiques complémentaires proviennent des collaborations avec les instituts de *recherche translationnelle*. La maîtrise d'ouvrage des travaux de développement est confiée à des prestataires reconnus du secteur sous le pilotage expert de la direction R&D et de la direction médicale.



Stanislas VEILLET – Président-fondateur



Ingénieur AgroParisTech, Docteur en Génétique

Docteur en Génétique, diplômé d'AgroParisTech, Stanislas VEILLET a débuté sa carrière au Brésil comme attaché de recherche au sein du CIRAD avant de soutenir une thèse en Génétique. Il a ensuite rejoint le groupe Cargill, où il a dirigé un laboratoire de biotechnologie, puis Pharmacia-Monsanto pour développer une plateforme d'analyse du génome à haut débit. Intéressé par l'émergence du secteur des « Alicaments », il a pris la direction du département des Sciences de la Vie du Groupe Danone, développant plusieurs produits pour prévenir les maladies cardio-vasculaires (Danacol, Danaten).

Porté par une forte motivation entrepreneuriale, il co-fonde avec René Lafont Biophytis en 2006 pour valoriser le potentiel des molécules actives naturelles dans le traitement de pathologies chroniques liées à l'âge. Il est auteur d'une dizaine de brevets.

René LAFONT – Directeur Scientifique-fondateur



Docteur d'Etat en Sciences Naturelles, Professeur Emérite l'Université Pierre et Marie Curie

René Lafont est un ancien élève en biologie de l'Ecole Normale Supérieure de la rue d'Ulm, où après avoir passé l'agrégation de physiologie-biochimie, il décide de poursuivre une carrière de recherche en biochimie et physiologie des insectes. Il étudie en particulier les effets de l'hormone de mue des insectes, l'ecdysone, et contribue à la découverte des effets de cette molécule sur leur développement. Il dirige un laboratoire à l'Ecole Normale Supérieure, puis à l'UPMC, où il a été nommé professeur en 1985, et enseigne la Physiologie Comparée à la Faculté des Sciences et la Biologie Cellulaire à la Faculté de Médecine de la Pitié-Salpêtrière. Après avoir dirigé l'Unité Fédérative de Recherche en Sciences de la Vie à l'UPMC, il devient Professeur émérite en 2008. Il est l'auteur de plus de 170 publications originales, de nombreuses revues et d'une dizaine de brevets. Il cofonde Biophytis avec Stanislas Veillet en 2006, apportant son savoir-faire sur les molécules actives naturelles.

Docteur Susanna DEL SIGNORE – Directeur Médical



Docteure en médecine (Université La Sapienza, Rome)

Susanna Del Signore dirige la société BlueCompanion, société qu'elle a fondée et qui est spécialisée dans les projets d'e-santé et les partenariats public-privé dans le domaine médical. Avant ça, elle a dirigé le département Maladies Neuro-dégénératives et Ophtalmologie de l'Agence Européenne des Médicaments entre 2005 et 2009 avant de rejoindre Sanofi dont elle a dirigé la Politique Mondiale du département R&D jusqu'en 2015. Elle est également experte en Médecine Interne et en Nutrition clinique.

Jean-Christophe MONTIGNY – Directeur Financier



Ingénieur AgroParisTech et diplômé de Sciences-Po Paris

Jean-Christophe a passé la première partie de sa carrière chez Kraft Foods (devenu Mondelez) essentiellement dans des projets de croissance, basé successivement à Paris, Vienne, Budapest et Londres, dans les fonctions finance, marketing, et direction de projet. De retour en France, Il s'est tourné vers la PME, puis a naturellement créé sa propre société en 2005 : BLO, société innovante dans le domaine du marketing. Jean-Christophe a rejoint Biophytis en 2009.

Pierre J. DILDA – Directeur de la Recherche



Docteur en Pharmacologie (Paris V), Pierre J. DILDA a passé plus de 20 ans dans l'industrie pharmaceutique (Mayoly Spindler) et la recherche académique. Avant de rejoindre BIOPHYTIS en décembre 2015, il était responsable de laboratoire au Lowy Cancer Research Centre (Sydney, Australie) où il fut en charge du développement de plusieurs candidats médicaments en oncologie.

Philippe Dupont – Directeur des Opérations



Docteur en Pharmacie (Paris XI) et titulaire d'un MBA de l'ESSEC, Philippe DUPONT a effectué toute sa carrière au sein de groupes pharmaceutiques comme Lavipharma, Opodex et Novagali (Groupe Santen). Il rejoint BIOPHYTIS en juillet 2015 pour prendre en charge la coordination des projets, des études réglementaires et de la production.

Waly DIOH – Directeur du Développement



Docteur en Phytopathologie, MBA

Waly a obtenu son doctorat à l'Université Paris XI. Il a fait l'essentiel de sa carrière au sein des équipes recherche & développement de Monsanto, d'abord en France, puis à Saint Louis (Missouri). Waly a rejoint Biophytis dès 2006, a notamment encadré les deux études cliniques sur les produits de la société, et pilote actuellement le programme SARCOB.

6.4.2. Comité Scientifique

Professeur Jean MARIANI



Directeur de l'Institut de la Longévité Charles Foix ; Directeur du laboratoire de Neurobiologie des Processus Adaptatifs, UMR 7102 ; Praticien hospitalier à l'hôpital Charles Foix.

Expert en neurobiologie, développement du système nerveux central, synaptogénèse et mort neuronale du système nerveux normal et pathologique, maladies neuro-dégénératives.

Professeur René LAFONT



Professeur émérite à l'UPMC ; Directeur de laboratoire ; Lauréat du Prix de la Fondation Karlson (Allemagne) ; Médaille Jaroslav Heyrovsky de l'Académie des Sciences Tchèque.

Expert en physiologie comparée, méthodes d'analyse, phytochimie ; auteur ou coauteur de 170 publications originales et de plus de 50 articles de synthèse ou chapitres d'ouvrages.

Professeur José Alain SAHEL



Directeur de l'Institut de la Vision ; Médecin ophtalmologiste ; Membre de l'Académie des Sciences ; Lauréat de la médaille de l'innovation du CNRS 2012 ; Professeur en sciences biomédicales (Cumberlege Chair) à l'Institute of Ophthalmology-University College London ; Visiting Professor à l'Université Hébraïque de Jérusalem, Israël.

Pionnier dans le domaine de la rétine artificielle et des thérapies régénératrices de l'œil, José-Alain Sahel a donné plus de 250 conférences sur invitation et 280 publications enregistrées dans Pubmed.



Philippe GUILLET – Directeur Médical

Docteur en médecine (UPMC – Paris VI)

Philippe GUILLET a exercé pendant plus de 10 ans en milieu hospitalier avant de rejoindre l'industrie pharmaceutique en 1985. Il y occupe divers postes au sein de la recherche clinique de Synthélabo, Rhône Poulenc Rorer, Sanofi-Pasteur, Pierre Fabre, et Exonhit. Philippe a contribué au développement clinique et à l'homologation notamment du Stilnox dans le sommeil, et du Rilutek dans la Sclérose Latérale Amyotrophique. Philippe dirigeait le Département « Médecine Translationnelle et Innovation Externe » dans l'unité thérapeutique « stratégies du vieillissement » de Sanofi-Aventis avant de rejoindre Biophytis puis son comité scientifique.

Professeur Ivana KIM



Professeure à la Harvard Medical School ; Directrice d'Unité au Massachusetts Eye and Ear ; Diplômée de Stanford et Harvard.

Co-directrice du département d'Ophtalmologie de la Harvard Medical School et directrice de l'Unité Dégénération Maculaire au Massachusetts Eye and Ear, Ivana Kim est également l'auteure principale d'une vingtaine de publications internationales.

Professeur Roger A. FIELDING



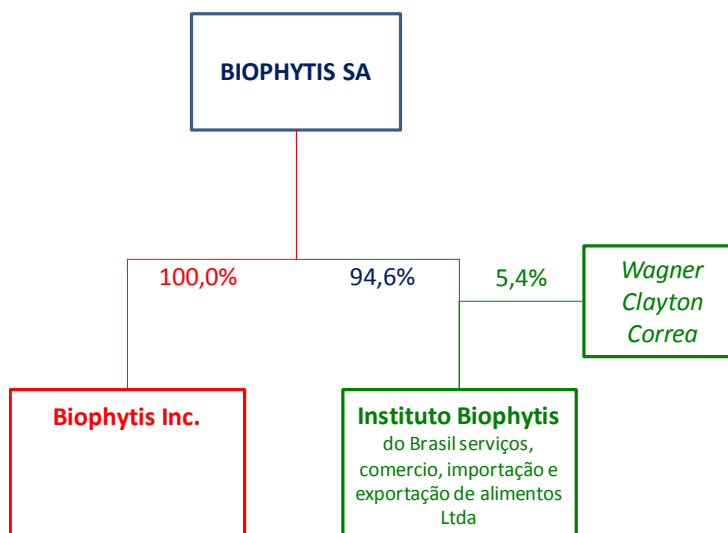
Professeur à la Friedman School of Nutrition Science and Policy et à la Harvard Medical School ; Directeur des Etudes Humaines au Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging

Membre fondateur des Etudes de Gériatrie du National Institutes of Health, Roger A. Fielding mène des recherches sur l'impact de l'exercice et de l'activité physique sur le bon déroulement du vieillissement, sur les changements liés à l'âge du muscle squelettique, et sur les altérations de protéine du muscle squelettique.

7. ORGANIGRAMME

7.1. ORGANIGRAMME DE LA SOCIETE

L'organigramme juridique de Biophytis se présente comme suit :



Biophytis détient :

- 94,6% du capital social et des droits de vote de **Instituto Biophytis** do Brasil serviços, comércio, importação e exportação de alimentos Ltda, société de droit brésilien, dont le second actionnaire est Monsieur Wagner Clayton CORREA, par ailleurs gérant de la filiale ;
- 100% du capital social et des droits de vote de **Biophytis Inc.**, société de droit de l'Etat du Delaware (Etats-Unis).

7.2. FILIALES ET PARTICIPATIONS

INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL SERVIÇOS, COMERCIO, IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE ALIMENTOS LTDA

Date de création : 20 septembre 2006,

Immatriculation : CNPJ/MF n°08.308.555/0001-07,

Domiciliée : Av. Prof. Lineu Prestes N°2.242 Cidade Universitaria, na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, CEP 05508-000, Setor D, Bloco 4, CIETEC

Capital social : 898.632 BRL.

A la date du présent document de référence, la Société détient 94.6% du capital social et des droits de vote de la société INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL SERVIÇOS COMERCIO, IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE ALIMENTOS LTDA, société de droit brésilien (dénommée BIOPHYTIS BRESIL).

Les 5.4% du capital restants sont détenus par Monsieur Wagner Clayton Correa, gérant d'INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL.

Depuis l'exercice social clos en 2010, INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL n'exerce plus aucune activité.

BIOPHYTIS INC.

Date de création : 9 novembre 2015

Immatriculation : 5873213

Domiciliée : Corpomax Inc, 2915 Ogletown Rd, NEWARK, DE 19713

Capital social : 1.000 USD

A la date du présent document de référence, la Société détient 100% du capital social et des droits de vote de la société BIOPHYTIS INC., société de droit de l'Etat du Delaware (Etats-Unis).

Depuis sa création, BIOPHYTIS INC. exerce une activité de développement clinique et réglementaire, et de relation avec les investisseurs nord-américains dans le domaine de la santé humaine.

7.3. FLUX FINANCIERS DU GROUPE

INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL

Les flux financiers vers la filiale brésilienne consistent en des apports en compte courant dont les montants au cours des deux derniers exercices sont les suivants :

- En 2016 : - K€
- En 2015 : 23 K€

La totalité de la valeur de la participation pour un montant brut de 295 K€ et des créances rattachées pour un montant brut de 603 K€ a été dépréciée.

BIOPHYTIS INC.

La Société a effectué des apports en comptes courant à sa filiale américaine dont les montants au cours des deux derniers exercices sont les suivants :

- En 2016 : 177 K€
- En 2015 : 45 K€

La totalité de la valeur de la participation pour un montant brut de 1 K€ et du compte courant pour un montant brut de 222 K€ a été dépréciée.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1. PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS

8.1.1. Propriétés immobilières louées

La Société louait les locaux où était domicilié son établissement principal, situé parc Biocitech, 102 avenue Gaston Roussel, 93230 Romainville. Le bail avait été conclu pour une durée allant du 1 juillet 2012 au 30 juin 2021. Conformément à la possibilité donnée au locataire de mettre fin au bail chaque année à la date anniversaire de prise d'effet du bail, moyennant un préavis de 6 mois, la Société a donné congé au bailleur par un acte d'huissier signifié le 24 décembre 2015 avec prise d'effet au 1^{er} juillet 2016.

Le bail a été tacitement prorogé pour la période allant du 1^{er} juillet 2016 au 31 décembre 2016

Une convention d'occupation temporaire de domaine public a été conclue entre la Société et l'Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), établissement public à caractère scientifique, culturel et professionnel dont le siège est situé 4, place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05 (l'« **Université Pierre et Marie Curie** ») en date du 15 décembre 2016 avec prise d'effet au même jour (la « **Convention d'Occupation de Domaine Public** »). La Convention d'Occupation de Domaine Public porte sur (i) la mise à disposition par l'Université Pierre et Marie Curie de 274.85 m² de locaux situés au 4^{ème} étage du Bâtiment A, (ii) la mise à disposition de certains équipements et matériels du laboratoire Fr 3631 Institut Biologie Paris Seine et (iii) l'hébergement de certains équipements et matériels appartenant à la Société. L'indemnité d'occupation est annuelle. La Convention d'Occupation de Domaine Public est conclue pour une durée d'une (1) année renouvelable une fois par avenant. La Convention d'Occupation de Domaine Public peut être résiliée à tout moment moyennant un préavis de trois (3) mois.

La Convention d'Occupation de Domaine Public prévoit expressément que son objet porte uniquement sur la mise à disposition de locaux et de matériels par l'Université Pierre et Marie Curie. La Convention d'Occupation de Domaine Public ne prévoit aucune collaboration entre la Société et l'Université Pierre et Marie Curie pouvant générer de la propriété intellectuelle. La Convention d'Occupation de Domaine Public précise que la Société et l'Université Pierre et Marie Curie devront conclure une convention de collaboration spécifique dans l'hypothèse d'actions de recherche communes.

La Convention d'Occupation de Domaine Public contient par ailleurs une clause de confidentialité des informations échangées au cours de l'exécution du contrat, pendant la durée du contrat et trois (3) années à compter de son expiration.

L'indemnité d'occupation sera révisée chaque année en fonction de la variation de l'indice national du coût de la construction publié par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. La Convention d'Occupation de Domaine Public prévoit que l'indemnité fera l'objet d'un versement annuel lors de la signature au prorata de la période d'occupation à compter du 15 décembre 2016. Les versements suivants, égal au quart de l'indemnité annuelle, devront être versés avant le dernier jour du premier mois de chaque trimestre pendant toute la durée d'occupation.

Au titre de la Convention d'Occupation de Domaine Public, la Société a encouru une charge de 3 779 euros au cours de l'exercice 2016.

Par ailleurs, son siège social est 14 Avenue de l'Opéra en application d'un contrat de domiciliation commerciale conclu avec SDM le 6 Septembre 2006 au titre duquel la société verse un loyer de 357 euros HT par trimestre. Ce contrat peut être résilié à tout moment moyennant un préavis de trois (3) mois.

La filiale brésilienne de la société loue des locaux, au titre d'un bail non résidentiel, qu'elle utilise à des fins de stockage d'équipements Elle supporte actuellement à ce titre un loyer de 6.287 euros HT hors charges, en cours de négociation à la baisse compte tenu de l'activité réduite de la filiale.

Adresse : Rua Hugo Cacuri, n° 128, Butantã
São Paulo
São Paulo

Surface : 162 m²

Durée : du 5 octobre, 2011 au 4 avril 2017

Loyer : 6.287 euros HT par an hors charges

La société est domiciliée dans une pépinière d'entreprises innovantes : au sein de la pépinière CIETEC de l'Université de Sao Paulo (Universidade federal de Sao Paulo, USP), à laquelle est associée la Société.

La filiale américaine est domiciliée dans les locaux de Marie Landel & Associates, son prestataire de services administratifs, situés 185 Alewife Brook Parkway, 410, Cambridge MA 02138, Etats-Unis, conformément aux termes de la convention conclue avec ce prestataire en date du 12 octobre 2015 pour une durée indéterminée.

8.1.2. Autres immobilisations corporelles

Se reporter à la section 20.1 note 4.

8.2. QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES

A l'exception des risques présentés à la section 4.3 « Risques liés à l'utilisation de produits dangereux pour la santé et/ou pour l'environnement », la nature des activités de la Société n'entraîne pas de risque significatif pour l'environnement.

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

Le lecteur est invité à lire les informations qui suivent relatives à la situation financière et aux résultats de la Société et de ses filiales avec l'ensemble du Document de référence et notamment les états financiers consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2016. Le lecteur pourra consulter les notes annexées aux états financiers, telles qu'insérées à la section 20.1 du Document de référence.

Les commentaires sur les comptes présentés aux chapitres 9 et 10 du Document de référence, sont établis sur la seule base des comptes consolidés établis en normes IFRS insérés à la section 20.1 du Document de référence.

9.1. PRESENTATION GENERALE

9.1.1. Présentation générale

La Société a été immatriculée le 27 septembre 2006. Elle développe de nouveaux candidats médicaments pour le traitement de maladies liées à l'âge, à partir de molécules actives naturelles impliquées dans les processus du vieillissement.

La Société consacre ses ressources à la recherche et au développement. La recherche est conduite en collaboration avec des instituts publics de renom. L'exploitation et le développement sont à la charge exclusive de la société.

Depuis sa création, la Société a été financée par :

- des augmentations de capital,
- des emprunts auprès de différents organismes (Oséo/BPI France, Sopran/Sanofi, Sodisid/Arcelor en particulier),
- des avances remboursables octroyées par Oséo/BPI France et la Coface,
- des subventions accordées par le Fonds Unique Interministériel (FUI), le Conseil Général de la Seine Saint Denis, et le Feder,
- le crédit impôt recherche,
- des emprunts obligataires,
- une introduction en bourse sur le marché Alternext à Paris en 2015.

9.2. COMPARAISON DES COMPTES DES DEUX DERNIERS EXERCICES

9.2.1. Formation du résultat opérationnel et du résultat net

(I) Chiffre d'affaires

Compte tenu du stade de développement de ses candidats médicaments, le Groupe ne réalise pas de chiffre d'affaires.

(II) Charges opérationnelles par fonction

• **Frais de recherche et développement**

La Société mène des activités de recherche et développement afin de développer des candidats médicaments pour le traitement de maladies métaboliques et du vieillissement. Au cours de l'exercice 2016, elle a priorisé ses efforts sur le programme de développement clinique SARA (candidat médicament Sarconeos pour traiter la sarcopénie).

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges.

En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (« AMM »). Par conséquent, les frais de développement internes intervenant avant l'obtention de l'AMM, principalement composés des coûts des études cliniques, sont comptabilisés en charges, sur la ligne Frais de recherche et développement, dès lors qu'ils sont encourus.

Les frais de recherche et développement se décomposent comme suit au cours des exercices présentés :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Charges de personnel	(1 613)	(1 789)
Autres achats et charges externes	(825)	(4 817)
Divers	(62)	(182)
Frais de recherche et développement	(2 501)	(6 788)
Crédit d'impôt recherche	454	1 604
Subventions	78	62
Subventions	532	1 667
Frais de recherche et développement, nets	(1 969)	(5 121)

Les frais de personnel, incluant les paiements fondés sur des actions, des ingénieurs et du personnel de recherche s'élèvent à 1 789 K€ sur l'exercice 2016 soit une hausse de 176 K€ par rapport à 2015. Cette évolution s'explique par la combinaison des éléments suivants :

- une forte baisse de la charge liée au paiement fondé sur des actions ;
- un renforcement de l'équipe de recherche notamment avec le recrutement d'un directeur de la recherche et d'un directeur des opérations en fin d'année 2015.

Les autres achats et charges externes liés à l'activité de recherche du Groupe s'élèvent à 4 817 K€ en 2016 et sont en très forte hausse par rapport à l'exercice précédent. Ils sont composés à environ 90% des frais d'études et recherche liés au projet Sarconeos.

La hausse des frais de recherche et développement s'est accompagnée d'une augmentation du crédit d'impôt recherche dont le Groupe bénéficie au titre de ses activités de recherche en France (1 604 K€ en 2016 contre 454 K€ en 2015).

- **Frais généraux et administratifs**

Les frais généraux et administratifs se décomposent comme suit au cours des exercices présentés :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Charges de personnel	(2 035)	(1 145)
Autres achats et charges externes	(1 001)	(1 572)
Divers	(38)	(103)
Frais généraux et administratifs	(3 074)	(2 820)

Les frais de personnel, incluant les paiements fondés sur des actions, de la direction générale et du personnel administratif s'élèvent à 1 145 K€ sur l'exercice 2016 soit une baisse de 890 K€ par rapport à 2015, s'expliquant essentiellement par la diminution de l'impact des paiements fondés en actions.

Les autres achats et charges externes s'élèvent à 1 572 K€ sur l'exercice 2016 soit une hausse de 571 K€ s'expliquant principalement par une hausse des honoraires.

(III) Résultat financier

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Autres charges financières	(47)	(33)
Intérêts sur emprunts obligataires	(173)	-
Autres produits financiers	31	22
(Pertes) et gains de change	(2)	(1)
Total produits et charges financiers	(190)	(13)

Le résultat financier s'établit à - 13 K€ au 31 décembre 2016 et est en amélioration de 177 K€ par rapport à l'exercice précédent. Cette évolution s'explique essentiellement par une diminution des charges d'intérêts, l'exercice 2015 ayant notamment été impacté par les intérêts sur les obligations BIOPHYTIS_{2015C} et BIOPHYTIS_{2015D}.

(IV) Impôts sur les sociétés

Le Groupe n'a pas enregistré de charge d'impôts sur les sociétés.

Le Groupe dispose au 31 décembre 2016 de déficits fiscaux pour un montant de 20 563 K€ dont :

- 20 361 K€ en France
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 applicable à Biophytis est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.
- 201 K€ pour la filiale américaine
Aux Etats-Unis, les déficits fiscaux sont reportables pendant 20 ans à compter de leur date de constitution. Le taux d'impôt applicable à Biophytis Inc. est le taux en vigueur aux Etats-Unis, soit 34%.
- 1 K€ pour la filiale brésilienne

Au Brésil, le déficit fiscal suit un régime dégressif : le déficit reportable est plafonné à 30% du déficit cumulé de l'année précédente. Le taux d'impôt applicable à Instituto Biophytis Do Brasil est le taux en vigueur au Brésil, soit 34%.

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.

(V) Résultat de base par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le bénéfice net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice. Les instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, 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.

	31/12/2015	31/12/2016
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	4 865 853	6 202 616
Résultat net de l'exercice	(5 233)	(7 954)
Résultat de base par action (€/action)	(1,08)	(1,28)
Résultat dilué par action (€/action)	(1,08)	(1,28)

9.2.2. Analyse du bilan

(VI) Actifs non courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Immobilisations incorporelles	2 244	2 125
Immobilisations corporelles	194	276
Autres actifs financiers non courants	272	99
Total actifs non courants	2 710	2 501

Les immobilisations incorporelles sont constituées des quotes-parts de brevets acquises au cours de l'exercice 2015 auprès de Metabrain Research et Iris Pharma pour respectivement 1 500 K€ et 800 K€.

Les immobilisations corporelles sont principalement constituées de matériel de laboratoire.

Les actifs financiers non courants sont essentiellement constitués de la réserve de trésorerie liée au contrat de liquidité mis en place en 2015 suite à la cotation des actions de la Société sur le marché Alternext Paris.

(VII) Actifs courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Autres créances	1 422	2 827
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9 409	3 066
Total actifs courants	10 831	5 892

Les autres créances incluent principalement :

- La créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche pour un total de 2 058 K€ au 31 décembre 2016, celle-ci étant constituée :
 - du CIR 2015 pour 454 K€ dont le remboursement a eu lieu en janvier 2017,
 - du CIR 2016 pour 1 604 K€ dont le remboursement est attendu au cours de l'exercice 2017.
- La TVA déductible et les crédits de TVA pour un total de 471 K€ au 31 décembre 2016 contre 624 K€ au 31 décembre 2015.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont constitués de comptes bancaires et d'un compte à terme renouvelable d'une maturité d'un mois.

(VIII) Capitaux propres

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Capital	1 239	1 245
Primes d'émission et d'apport	19 531	19 583
Actions propres	(50)	(158)
Ecart de conversion	(9)	4
Réserves – attribuables aux actionnaires de Biophytis	(3 849)	(8 170)
Résultat – attribuable aux actionnaires de Biophytis	(5 232)	(7 954)
Capitaux propres – attribuables aux actionnaires de Biophytis	11 629	4 549
Intérêts ne conférant pas le contrôle	(31)	(30)
Total capitaux propres	11 598	4 519

Le capital social s'élève à 1 244 700,20 € au 31 décembre 2016 et est divisé en 6 223 501 actions entièrement souscrites et libérées d'une valeur nominale de 0,20 €.

(IX) Passifs non courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Engagements envers le personnel	25	48
Dettes financières non courantes	403	913
Total passifs non courants	428	962

Les engagements envers le personnel sont constitués de la provision pour indemnités de départ en retraite.

Les dettes financières non courantes se décomposent comme suit :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Avances remboursables	220	797
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	53	23
Dettes financières – location financement	131	94
Dettes financières non courantes	403	913

Voir section 10 pour plus d'informations sur le financement de la société.

(X) Passifs courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Dettes financières courantes	399	176
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	701	1 920
Dettes fiscales et sociales	361	722
Autres créditeurs et dettes diverses	54	94
Total passifs courants	1 515	2 913

La hausse des dettes fournisseurs par rapport au 31 décembre 2015 s'explique essentiellement par l'augmentation très significative des charges de recherche et développement confiée à des tiers.

Les dettes financières courantes se décomposent comme suit :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Avances remboursables	73	96
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	130	30
Emprunts et dettes financières diverses	150	-
Dettes financières – location financement	43	44
Intérêts courus à payer	1	0
Concours bancaires courants	2	5
Dettes financières courantes	399	176

Voir section 10 pour plus d'informations sur le financement de la société.

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

Le lecteur est invité à se reporter également aux notes 6, 9 et 11 des annexes aux comptes consolidés établis en normes IFRS figurant à la section 20.1 du Document de référence.

10.1. INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT

Au 31 décembre 2016, le montant net de la trésorerie et des équivalents de trésorerie détenus par le Groupe (somme de la trésorerie et des équivalents de trésorerie à l'actif et des concours bancaires courants au passif) s'élevait à 3 066 K€ contre 9 409 K€ au 31 décembre 2015.

10.1.1. Financement par le capital

La Société a reçu un total de 25 852 K€ (avant déduction des frais liés aux augmentations de capital) au travers de l'apport des fondateurs, des augmentations de capital réalisées entre 2006 et 2016 et de l'introduction en bourse en 2015.

Le tableau ci-dessous synthétise les principales augmentations de capital jusqu'à la date du Document de référence :

Périodes	Montants bruts levés en K€	Opérations
2006	267	Apport des fondateurs
2008	800	Premier tour de financement réalisé à un prix de souscription de 15,73€ l'action
2009	2 220	Deuxième tour de financement réalisé à un prix de souscription de 11,01€ l'action
2012	199	Conversion des OCA ₂₀₁₁ à un prix de souscription de 11€ l'action
2012	1 800	Troisième tour de financement réalisé à un prix de souscription de 10,28€
juil-15	10 035	Introduction en bourse sur le marché d'Alternext Paris par augmentation de capital (1) (2)
août-15	6 000	Placement privé auprès d'un investisseur nord-américain et levée de 6 M€ par l'émission de 666 700 actions nouvelles (1)
2015	205	Souscription de 270 414 BSA _{2015D} au prix de 0,60€ et de 54 000 BSA ₂₀₁₅ au prix de 0,80€
2015	534	Exercice de 80 666 BSA _{2015D} et 6 000 BSA ₂₀₁₅
2016	58	Exercice de 28 000 BSA ₂₀₁₅
2017	3 734	Placement privé de 3,7 M€ par l'émission de 1 310 431 actions nouvelles au prix unitaire de 2,85 €
2017	376	Conversion de 30 ORNANE à un prix de conversion de 2,45 €.
2017	564	Conversion de 45 ORNANE à un prix de conversion de 2,45€.
2017	272	Conversion de 25 ORNANE à un prix de conversion de 2,44€.
2017	268	Conversion de 25 ORNANE à un prix de conversion de 2,40€.
2017	217	Conversion de 20 ORNANE à un prix de conversion de 2,35€.
2017	225	Conversion de 20 ORNANE à un prix de conversion de 2,35€
2017	720	Conversion de 62 ORNANE à un prix de conversion de 2,35€

Périodes	Montants bruts levés en K€	Opérations
2017	1.291	Conversion de 103 ORNANE à un prix de conversion de 2,35€
2017	3.102	Conversion de 200 ORNANE à un prix de conversion de 2,92€
2017	1.369	Conversion de 100 ORNANE à un prix de conversion de 2,92€
Total	34.256	

(1) L'introduction en bourse de la société sur le marché d'Alternext Paris ainsi que le placement privé auprès d'un investisseur nord-américain ont engendré des frais à hauteur de 1 383 K€.

(2) L'augmentation de capital dans le cadre de l'introduction en bourse a été en partie réalisée par compensation de créances de la Société :

- les dettes relatives aux obligations^{2015C} et ^{2015D} pour 1 897 K€,
- la dette relative à l'acquisition de la quote-part de propriété de brevets auprès de Metabrain et Iris Pharma pour respectivement 1 500 K€ et 800 K€, le compte courant d'associé pour 60 K€.

10.1.2. Financement par le crédit d'impôt recherche

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Crédit d'impôt recherche	454	1 604

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création. Le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») de 2015 a été remboursé en janvier 2017. Le remboursement du CIR 2016 est attendu en 2017.

10.1.3. Financement par avances remboursables et subventions

(XI) Avances remboursables

La Société a bénéficié de cinq programmes d'avances remboursables :

- quatre aides à l'innovation remboursable OSEO / BPI France,
- une avance remboursable dite « assurance prospection » de la COFACE.

Une avance remboursable a été accordée par OSEO le 7 août 2008. Il s'agit d'une avance remboursable de 230 K€ ne portant pas intérêt pour le « développement clinique d'un extrait de Quinoa actif sur le syndrome métabolique ». Suite au succès du projet et à un report des échéances de remboursement accordé par BPI France (ex OSEO), cette avance fait l'objet d'un remboursement au moyen de versements trimestriels déterminés entre le 31 mars 2016 et le 31 décembre 2018.

Une avance remboursable dite « assurance prospection » a été accordée par le COFACE le 15 septembre 2008, modifiée par avenant en date du 22 octobre 2009. La société devait s'acquitter d'une prime représentant 3% du budget couvert et le remboursement devait s'effectuer en fonction des prévisions de chiffre d'affaires et dans une limite de 7% des produits facturés. La période d'amortissement courait du 1er juin 2010 au 31 mai 2015. Le solde de l'avance COFACE non utilisé par la Société au 31 mai 2015 (61 K€) a été considéré comme non exigible.

Une avance remboursable a été accordée par OSEO le 30 août 2010. Il s'agit d'une avance remboursable de 180 K€ ne portant pas intérêt pour le « développement clinique de Bixilia

dans le but d'obtenir une allégation santé ». Suite à un constat d'échec partiel, un avenant a été signé en 2013 afin de fixer le montant de l'aide à 29 K€ et de modifier l'échéancier de remboursement en conséquence. Le dernier remboursement a été réalisé en 2016.

Une avance remboursable a été accordée par BPI France le 4 février 2015. Il s'agit d'une avance remboursable de 260 K€ ne portant pas intérêt pour la « caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament ». Le contrat prévoit que les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du programme. A la date du Document de référence, la Société a perçu la totalité de l'avance soit 260 K€. En 2016, BPI France a accordé un report de remboursement. En cas de réussite, cette avance fera l'objet d'un remboursement au moyen de versements trimestriels déterminés entre le 30 juin 2017 et le 31 mars 2022.

Une avance remboursable a été accordée par BPI France le 28 novembre 2016. Il s'agit d'une avance récupérable de 1 100 K€ ne portant pas intérêt pour la « production de lots cliniques, phase préclinique réglementaire et clinique de phase 1 de BIO101 pour le traitement de l'obésité sarcopénique ». Le contrat prévoit que les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du programme. A la date du Document de référence, la Société a perçu 600 K€ sur lesquels ont été imputés des frais d'instructions de 33 K€. En cas de réussite, cette avance fera l'objet d'un remboursement au moyen de versements trimestriels déterminés entre le 31 décembre 2018 et le 30 septembre 2023.

Se référer à la note 10.1 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS figurant à la section 20.1 du Document de référence.

(montant en milliers d'euros)	OSEO - Quinolia	OSEO - Maculia	OSEO- Sarcob	BPI - BIO 101	Total
Au 31 décembre 2014	201	11	-	-	272
(+) Encaissement	-	-	92	-	92
(-) Remboursement	-	(7)	-	-	(7)
Subventions	(11)	-	(7)	-	(78)
Charges financières	11	0	3	-	15
(+/-) Autres mouvements	-	-	-	-	-
Au 31 décembre 2015	201	4	89	-	293
(+) Encaissement	-	-	108	567	675
(-) Remboursement	(38)	(4)	-	-	(41)
Subventions	-	-	(12)	(41)	(53)
Charges financières	14	0	3	2	19
(+/-) Autres mouvements	-	-	-	-	-
Au 31 décembre 2016	177	-	188	528	893

(XII) Subventions

Depuis sa création, la Société a bénéficié des deux principaux contrats de subventions suivants :

Une subvention d'un montant maximum de 520 K€ a été accordée par le Conseil Général de la Seine-Saint-Denis et OSEO les 21 décembre 2011 et 23 février 2012 pour le projet Sarcob. Suite à la notification de fin de programme en 2014, le montant définitif de la subvention a été fixé à 475 K€ (234 K€ du Conseil Général de la Seine-Saint-Denis et 241 K€ d'OSEO).

Une subvention d'un montant maximum de 300 K€ a été accordée par la Région Ile de France, au nom de l'Union Européenne, le 7 juin 2013 pour le projet Maculia. Suite à la notification de fin de programme, le montant définitif de la subvention a été fixé à 166 K€.

La Société n'a pas bénéficié de nouvelles subventions significatives depuis cette date.

10.1.4. Financement par emprunts

(XIII) Emprunts auprès des établissements de crédit

La Société a signé un contrat d'emprunt avec OSEO le 4 novembre 2008 ayant pour objet le financement partiel du programme d'innovation pour un montant de 150 K€. Cet emprunt fait l'objet d'un remboursement au moyen de versements trimestriels de 7,5 K€ entre le 29 février 2016 et le 31 août 2018.

La Société a signé un contrat de prêt avec BPI France le 31 décembre 2013 ayant pour objet le préfinancement des frais de recherche et développement de l'année 2013 éligibles au Crédit Impôt Recherche pour un montant de 100 K€. Cet emprunt a été totalement remboursé en janvier 2016.

Se référer à la note 10.2 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS figurant à la section 20.1 du Document de référence pour plus de détails.

(montants en milliers d'euros)	OSEO - Prêt participatif	BPI - Prêt préfinancement CIR	Total
Au 31 décembre 2014	83	100	183
(+) Encaissement	-	-	-
(-) Remboursement	-	-	-
Subventions	-	-	-
Charges financières	-	-	-
(+/-) Autres mouvements	-	-	-
Au 31 décembre 2015	83	100	183
(+) Encaissement	-	-	-
(-) Remboursement	(30)	(100)	(130)
Subventions	-	-	-
Charges financières	-	-	-
(+/-) Autres mouvements	-	-	-
Au 31 décembre 2016	53	-	53

(XIV) Emprunts et dettes financières diverses

La Société a signé un contrat de prêt de 150 K€ avec SODISID le 25 juillet 2014 dans le cadre d'un programme de création de 10 emplois. Cet emprunt a été totalement remboursé en 2016. Le capital a été intégralement remboursé en février 2016.

La Société a signé un contrat de prêt de 30 K€ avec l'UPMC en novembre 2014 ayant pour objet « le financement partiel des frais de propriété industrielle dans le cadre de la demande de brevet français n°09 54 354 intitulé « Composition alimentaire destinée à la protection

solaire » déposé le 25 juin 2009 au nom de la Société ». Le remboursement en capital a été effectué en 2015.

Se référer à la note 10.3 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS figurant à la section 20.1 du Document de référence pour plus de détails.

(montants en milliers d'euros)	Prêt SODISID	Prêt UPMC	Total
Au 31 décembre 2014	150	29	179
(+) Encaissement	-	-	-
(-) Remboursement	-	(30)	(30)
Subventions	-	-	-
Charges financières	-	1	1
(+/-) Autres mouvements	-	-	-
Au 31 décembre 2015	150	-	150
(+) Encaissement	-	-	-
(-) Remboursement	(150)	-	(150)
Subventions	-	-	-
Charges financières	-	-	-
(+/-) Autres mouvements	-	-	-
Au 31 décembre 2016	-	-	-

(XV) Emprunt obligataire remboursable en numéraire ou actions nouvelles ou existantes avec Bracknor Fund

En avril 2017, la Société a mis en place une ligne de financement avec Bracknor Fund pouvant atteindre 15 M€ sous la forme de 1 500 bons d'émission d'obligations remboursables en numéraire ou en actions nouvelles ou existantes, d'une valeur nominale de 10 000 € chacune, assorties de BSA (« **ORNANEBSA** »). La mise en place de la ligne de financement a été décidée par le conseil d'administration dans une décision du 3 avril faisant usage de la délégation conférée par la dixième résolution de l'assemblée générale mixte du 10 juin 2016.

Les 1 500 bons d'émission, d'une durée de 36 mois, obligent leur porteur à les exercer, sur demande de la Société, par tranches de 300 bons d'émission chacune. Chaque bon d'émission donne droit à 1 ORNANEBSA. Les BSA seront immédiatement détachés des ORNANE à compter de l'émission des ORNANEBSA.

Les ORNANE ont les caractéristiques suivantes :

- Valeur nominale : 10 000 €
- Prix de souscription : au pair
- Absence d'intérêts
- Modalités de conversion : $N = V_n / (R \times P)$ où
 - N correspond au nombre d'actions pouvant être souscrites
 - V_n correspond à la valeur nominale des ORNANE soit 10 000 €
 - R est le ratio de conversion soit 0,92
 - P est le prix de conversion, soit le plus bas cours moyen pondéré des 15 jours de bourse précédents la date de demande de conversion.

Au jour de la demande de conversion, la Société aura la possibilité de rembourser les ORNANE en numéraire selon la formule suivante : $V = V_n / R$ où V est le montant remboursé au porteur.

Il est précisé que la Société s'est engagée à procéder au tirage de la première tranche d'ORNANE d'un montant de 3.000.000,00 d'euros dans un délai compris entre 5 et 25 jours de bourse à compter du 7 avril 2017.

Par ailleurs, aux termes de la convention d'émission des ORNANEBSA, la Société s'est engagée à verser à Bracknor une commission d'un montant équivalent à 2% de la valeur nominale de l'ensemble des ORNANE soit 30 ORNANE. Dans une décision en date du 15 mai 2017, le Directeur Général de la Société a décidé l'émission de 30 ORNANE, au nominal de 10.000 euros chacune, ayant une durée de maturité de 12 mois à compter du 3 avril 2017.

Première tranche

Par deux décisions en date du 15 mai 2017, le Directeur Général a constaté, conformément à la délégation de pouvoirs conférée par le Conseil d'administration par une décision en date du 3 avril 2017 faisant usage de la dixième résolution conférée par l'assemblée générale mixte de la Société en date du 10 juin 2016, l'émission au profit de Bracknor de (i) 330 ORNANE et (ii) 225.225 BSA.

Par une décision en date du 16 mai 2017, le Directeur Général a constaté (i) l'émission de 122.449 actions ordinaires nouvelles suite à la demande de conversion par Bracknor de 30 ORNANE et (ii) l'augmentation corrélative du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 24.489,80 portant le capital social de la Société d'un montant de EUR 1.506.786,40 à EUR 1.531.276,20.

Par une décision en date du 16 mai 2017, le Directeur Général a constaté (i) l'émission de 183.673 actions ordinaires nouvelles suite à la demande de conversion par Bracknor de 45 ORNANE et (ii) l'augmentation corrélative du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 36.734,60 portant le capital social de la Société d'un montant de EUR 1.531.276,20 à EUR 1.568.010,80.

Par une décision en date du 27 mai 2017, le Directeur Général a constaté (i) l'émission de 102.459 actions ordinaires nouvelles suite à la demande de conversion par Bracknor de 25 ORNANE et (ii) l'augmentation corrélative du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 20.491,80 portant le capital social de la Société d'un montant de EUR 1.568.010,80 à 1.588.502,60.

Par une décision en date du 31 mai 2017, le Directeur Général a constaté (i) l'émission de 104.166 actions ordinaires nouvelles suite à la demande de conversion par Bracknor de 25 ORNANE et (ii) l'augmentation corrélative du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 20.833,20 portant le capital social de la Société d'un montant de EUR 1.588.502,60 à EUR 1.609.335,80.

Par une décision en date du 2 juin 2017, le Directeur Général a constaté (i) l'émission de 85.106 actions ordinaires nouvelles suite à la demande de conversion par Bracknor de 20 ORNANE et (ii) l'augmentation corrélative du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 17.021,20 portant le capital social de la Société d'un montant de EUR 1.609.335,80 à EUR 1.626.357.


Par une décision en date du 7 juin 2017, le Directeur Général a constaté (i) l'émission de 85.106 actions ordinaires nouvelles suite à la demande de conversion par Bracknor de 20 ORNANE et (ii) l'augmentation corrélative du capital social de la Société d'un montant nominal

de EUR 17.021,20 portant le capital social de la Société d'un montant de EUR 1.626.357 à EUR 1.643.378,20.

Par une décision en date du 9 juin 2017, le Directeur Général a constaté (i) l'émission de 263.829 actions ordinaires nouvelles suite à la demande de conversion par Bracknor de 62 ORNANE et (ii) l'augmentation corrélative du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 52.765,80 portant le capital social de la Société d'un montant de EUR 1.643.378,20 à EUR 1.696.144.

Par une décision en date du 9 juin 2017, le Directeur Général a constaté (i) l'émission de 438.297 actions ordinaires nouvelles suite à la demande de conversion par Bracknor de 103 ORNANE et (ii) l'augmentation corrélative du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 87.659,40 portant le capital social de la Société d'un montant de EUR 1.696.144 à EUR 1.783.803,40.

Tableau récapitulatif de l'émission et l'exercice de la première tranche des ORNANEBSA

		ORNANEBSA		FR0012816825 - ALBPS	
		Suivi des actions en circulation		09/06/2017	
Date d'émission de la tranche d'ORNANEBSA		TOTAL	Tranche #1		
Nombre d'ORNANE émises *		330 ORNANE émises	15/05/2017 330 ORNANE		
Nombre de BSA émis		225 225 BSA émis	225 225 BSA		
* : y compris 30 ORNANES émises au titre de la commission d'engagement					
Demandes de conversion des ORNANE	Total actions créées		date	nombre	créées
	1 385 085 actions		16/05/2017	75	306 122
			26/05/2017	25	102 459
			31/05/2017	25	104 166
			02/06/2017	20	85 106
			08/06/2017	20	85 106
			09/06/2017	20	85 106
			09/06/2017	42	178 723
			09/06/2017	103	438 297
Demandes d'exercice de BSA		0 actions		0	
ORNANE détenues par Bracknor Fund Ltd		0 ORNANE		0 ORNANE	
BSA détenus par Bracknor Fund Ltd		225 225 BSA		225 225 BSA	
Nombre total d'actions créées		1 385 085 actions		1 385 085 actions	
Récapitulatif					
Nombre d'actions au 09/06/2017		8 919 017 actions			
Nombre de droits de vote au 09/06/2017		8 919 017 droits de vote			

Ce tableau récapitule le nombre d'actions en circulation suite à la mise en place du plan d'ORNANEBSA (Obligations Remboursables en Numéraire ou en Actions Nouvelles ou Existantes associées à des Bons de Souscriptions d'Actions) décrit dans le communiqué du 4 avril 2017.

Deuxième tranche

Par une décision en date du 7 juillet 2017, le Directeur Général a constaté, conformément à la délégation de pouvoirs conférée par le Conseil d'administration par une décision en date du 3 avril 2017 faisant usage de la dixième résolution conférée par l'assemblée générale mixte de

la Société en date du 10 juin 2016, l'émission au profit de Bracknor de (i) 300 ORNANE et (ii) 205.959 BSA.

Par une décision en date du 7 juillet 2017, le Directeur Général a constaté l'émission de 684.931 actions ordinaires nouvelles suite à la demande de conversion par Bracknor de 200 ORNANE et l'augmentation corrélative du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 136.986,20.

Par une décision en date du 10 juillet 2017, le Directeur Général a constaté l'émission de 342.465 actions ordinaires nouvelles suite à la demande de conversion par Bracknor de 100 ORNANE et l'augmentation corrélative du capital social de la Société d'un montant nominal de EUR 68.493.

L'intégralité de la deuxième tranche des ORNANE a été exercée.

(se reporter à la section 21.1.5 du Document de référence pour plus de précisions quant aux caractéristiques de cet instrument).

Par ailleurs, le risque de dilution lié à l'émission des ORNANEBSA est précisé au point 4.4.1 du Document de Référence.

10.1.5. Engagements hors bilan

(XVI) Engagements au titre des dettes financières

Engagements reçus

Emprunt	Garanties reçues	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2016
Prêt participatif d'amorçage OSEO	- Participation en risque d'OSEO innovation à hauteur de 20% de l'encours du prêt - Participation en risque d'OSEO garantie dans le cadre de la procédure FNG Innovation à hauteur de 40% de l'encours du prêt. - Participation en risque d'OSEO IDF à hauteur de 40% de l'encours du prêt	150	53

Engagements donnés

Emprunt	Engagements donnés	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2016
Avance remboursable OSEO - projet "Quinolita"	La convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2009 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 44% du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 44% du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé. Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser un somme supérieure à l'aide perçue.	229	191
Avance remboursable BPI France – "BIO 101"	La convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2018 et au plus tard le 31 mars de chaque année jusqu'au 30 septembre 2023 correspondant à : 35,81 % du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 35,81 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé. Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser un somme supérieure à l'aide perçue.	1 100*	600

* Dont 500 K€ seront versés à l'achèvement du projet

(XVII) Locations immobilières

Au 31 décembre 2016, le montant des loyers futurs relatifs au bail signé avec l'UPMC sont les suivants :

(montant en milliers d'euros)	Date de début effectif du bail	Date de fin du bail	Charges de location au 31/12/2016	Engagement jusqu'à la prochaine période de résiliation		
				A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Paris -UPMC - laboratoire et bureaux	15/12/2016	15/12/2017	4	54	-	

10.2. FLUX DE TRESORERIE

10.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2015 et 31 décembre 2016 s'est respectivement élevée à 3 301 K€ et 6 633 K€.

10.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les exercices clos les 31 décembre 2015 et 31 décembre 2016 s'est respectivement élevée à 6 K€ et 129 K€.

10.2.3. Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Les flux de trésorerie liés aux opérations de financement se présentent comme suit pour les exercices présentés :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Augmentation de capital nette des souscriptions par compensations de créances	11 778	-
Frais relatifs à l'augmentation de capital	(1 291)	-
Souscription de BSA	205	-
Exercice de BSA & BSPCE	534	58
Encaissement d'avances remboursables, net des remboursements	85	634
Encaissement de subventions	25	10
Emission d'emprunts, net des remboursements	1 695	(280)
Intérêts financiers bruts versés	(20)	(6)
Intérêts sur compte de placement	28	24
Remboursements de locations financement	(7)	(36)
Variation des comptes courants	(7)	-
Variation des concours bancaires courants	(20)	4
Autres flux de financement (contrat de liquidité)	(300)	-
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	12 705	407

10.3. CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

Les informations relatives au financement des activités du Groupe figurent à la section 10.1 « Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement » du Document de référence.

10.4. RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX

Néant.

10.5. SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS

Néant.

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

11.1. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Biophytis est une société de biotechnologie créée en 2006 qui développe de nouvelles classes de médicaments contre les maladies dégénératives du vieillissement dont le besoin médical n'est pas satisfait actuellement. **Les deux programmes les plus avancés visent la sarcopénie i.e. dégénérescence musculaire liée à l'âge (programme SARCOB) et DMLA i.e. dégénérescence maculaire liée à l'âge (programme MACULIA).**

Les investissements en R&D sur ces deux programmes ont permis le développement de deux candidats médicaments qui entrent en phase II, Sarconeos pour traiter la sarcopénie et Macuneos pour traiter la DMLA. Ils présentent les caractéristiques suivantes :

- Deux marchés considérables faisant l'objet d'une attention prioritaire des autorités de santé, et des laboratoires pharmaceutiques.
- Deux indications sans traitement disponible.
- Des preuves de concept convaincantes et un mécanisme d'action décrit.
- Des produits parfaitement adaptés aux spécificités des patients de plus de 65 ans.

Pour chacune des pathologies, Biophytis a développé des produits de seconde génération, BIO 103 pour traiter la sarcopénie et BIO 203 pour traiter la DMLA.

L'essentiel des effectifs de la Société est constitué par le département de recherche et développement composé de 9 personnes de formation scientifique de haut niveau et plus particulièrement de docteurs en médecine, biologie, science naturelle (voir section 6.4.2). Les salariés travaillant en recherche et développement sont chacun individuellement liés à la Société par un contrat de travail type stipulant une clause de dévolution sur les droits, inventions et créations développées par les salariés à la Société, moyennant le versement d'une rémunération complémentaire le cas échéant.

La Société comptabilise en charges ses dépenses de recherche et de développement conformément aux règles comptables en vigueur (IAS 38). Le montant des dépenses brutes de recherche et développement au titre des exercices clos au 31.12.2015 et 31.12.2016 s'établit respectivement à 2.501.000 €, 6.788.000 €, composées pour l'essentiel des salaires, des coûts de développement internes ainsi que d'honoraires versés aux prestataires réalisant des travaux de recherche et développement pour le compte de la Société.

Le modèle économique de Biophytis est de porter ses programmes jusqu'à la preuve d'activité clinique de la famille de composés, complétée par la description du mécanisme d'action, la preuve d'innocuité des molécules candidates, et leur caractérisation sur des *indications secondaires*. Puis, de signer des alliances avec des laboratoires pharmaceutiques pour accompagner le développement réglementaire jusqu'au lancement commercial.

11.2. BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS

11.2.1. Politique de protection de la propriété industrielle

Les brevets, demandes de brevet et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur des biotechnologies.

La stratégie de gestion de la propriété intellectuelle développée par Biophytis vise à assurer une protection efficace des innovations de la Société tant du point de vue des produits développés que du point de vue géographique dans le but de protéger l'accès futur aux marchés par ses produits lors de leur commercialisation.

Cette stratégie de protection des innovations de Biophytis vise à constituer une véritable barrière à l'intrusion de sociétés tierces dans son univers propriétaire. Le solide portefeuille de propriété intellectuelle de Biophytis a été construit à la fois sur la base d'un important effort de recherche et développement interne et dans le cadre d'accords de recherche et collaboration exclusifs avec des acteurs académiques (UPMC, CNRS, Inserm, INRA, AIM) ou des sociétés biopharmaceutiques (Metabrain Research, Iris Pharma).

La politique de protection de la propriété industrielle de la Société couvre les deux champs d'innovation privilégiés par Biophytis : le traitement de la sarcopénie (produits Sarconeos, BIO 101 et BIO 103) et le traitement de la DMLA (produits Macuneos et BIO 203). Les brevets déposés protègent donc les composés développés, ainsi que les applications thérapeutiques associés. Ainsi, le plus souvent au moins deux familles de brevets protègent l'utilisation d'un candidat-médicament développé par Biophytis.

La politique de dépôt de brevets établie par Biophytis prévoit d'effectuer dans un premier temps des demandes de brevet prioritaires en France, puis d'étendre la demande par une demande de brevet internationale via la procédure dite de « *Patent Cooperation Treaty* » (PCT). Différents pays parmi les 142 pays susceptibles d'être couverts par cette procédure sont déterminés en fonction de la stratégie commerciale de Biophytis pour le brevet. Deux zones principales de protection sont définies :

- en premier lieu, l'Europe et particulièrement les grands pays européens, ainsi que les Etats-Unis et le Japon où sont concentrés les principaux grands laboratoires pharmaceutiques ;
- le reste du monde avec notamment la zone BRIC (Brésil, Russie, Inde, Chine), et éventuellement le Canada et l'Australie

Cette stratégie de protection internationale des brevets a pour objectif d'obtenir plus rapidement les premiers brevets dans ces zones cibles et de placer chaque innovation dans une position forte pour obtenir la protection la plus efficace possible dans tous ces pays.

Ce premier niveau de protection brevet aire sera complété par la protection réglementaire des données constitutives de dossiers d'enregistrement pour des autorisations de mise sur le marché.

11.2.2. Brevets et demandes de brevets dont la Société est propriétaire ou licenciée

a) Dépôts de brevets

La durée de validité des brevets est de 20 ans à compter de la date du dépôt de leur demande. Aux Etats-Unis, sous certaines conditions, cette durée de validité peut être prolongée par l'addition de délai supplémentaire (les « *Patent Term Adjustment* » ou les « *Patent Term Extension* »). Par ailleurs, la durée de validité d'un brevet dans le secteur de biotechnologies peut également être prolongée d'un maximum de 5 ans, notamment dans la plupart des pays européens et aux Etats-Unis, via le dépôt d'un certificat complémentaire de protection (CCP).

La durée moyenne d'examen d'une demande de brevet est d'environ 3 à 5 ans à compter du début de l'examen.

La Société s'appuie sur le portefeuille de brevets suivants, déposés en pleine propriété ou en copropriété ou bien faisant l'objet d'une licence à son profit et qui sont issus des deux programmes de recherche :

Brevets relatifs au programme SARCOB :

- La famille de brevets n°1 « syndrome métabolique » : l'invention protégée par ces brevets concerne l'utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 50% par la Société, le solde étant détenu à part égale par des partenaires publics, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2.
- La famille de brevets n°2 « stabilisation du poids » : l'invention protégée par ces brevets concerne l'utilisation de phytoecdysones dans la stabilisation du poids après un régime amincissant. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 50% par la Société, le solde étant détenu par un partenaire public, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2.
- La famille de brevets n°3 « qualité musculaire » : l'invention protégée par ces brevets concerne l'utilisation de phytoecdysones dans l'amélioration de la qualité musculaire de mammifères obèses et/ou sarcopéniques. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 33% par la Société, le solde étant partagé à part égale avec des partenaires publics, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2.
- La famille de brevets n°4 « *analogue* de phytoecdysones » : l'invention protégée par ces brevets concerne un procédé de fabrication chimique de phytoecdysones et leur utilisation dans la préparation de médicaments. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 66% par la Société, le solde étant détenu par un partenaire public, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2.
- La famille de brevets n°5 « *extraits* de la 20-hydroxyecdysone » : l'invention protégée par ce brevet concerne un procédé d'extraction de la 20-hydroxyecdysone purifiée et

l'utilisation thérapeutique de ces extraits dans l'amélioration de la fonction musculaire ou le traitement de maladies cardio-vasculaires. Les brevets seront détenus en copropriété avec un partenaire public.

Famille de brevets		1	2	3	4	5
N° demande		FR 0759478	FR 1160280	FR 1161519	FR 1553547	FR 1753775
SARCOB	Sarconeos	✓	✓	✓		✓
	BIO 103			✓	✓	
	BIO 101					✓

Brevets relatifs au programme MACULIA :

- La famille de brevets n°6 « Photo-protection » : l'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de la bixine et de la norbixine pour protéger la peau contre les effets du soleil. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 75% par la Société, le solde étant détenu par un partenaire public, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2.
- La famille de brevets n°7 « DMLA » : cette invention couvre l'utilisation de la bixine et de la norbixine pour protéger l'œil contre la DMLA. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 50% par la Société, le solde étant détenu par un partenaire public, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2.
- La famille de brevets n°8 « composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien » : l'invention protégée par ces brevets concerne l'utilisation d'une composition utilisant de la norbixine pour son utilisation dans le traitement de la DMLA. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 66% par la Société, le solde étant détenu par un partenaire public, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2. La Société a acquis le 4 juin 2015 auprès du partenaire privé qui jusqu' alors détenait 33% de la propriété des brevets, la quote-part de celui-ci, pour porter sa quote-part de copropriété aux 66% mentionnés ci-dessus. Cet accord a été conclu sous condition résolutoire de l'admission de la Société à la cotation avant le 27 mai 2016 et l'absence d'exercice de son droit de préemption par le partenaire public, celui-ci a été purgé préalablement à l'enregistrement du présent Document de référence.

La famille de brevets n°9 « Utilisation de 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires » : l'invention protégée par ces brevets concerne l'utilisation de composés de la famille des flavonoïdes, les anthocyanidines, en particulier des 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement, la prévention et/ou la stabilisation de la DMLA et/ou de la maladie de Stargardt, la rétinopathie pigmentaire et/ou la rétinopathie diabétique. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 50% par la Société et 50% par un partenaire public, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.2.

Famille de brevets		6	7	8	9
N° demande		FR 0954354	FR 1154172	FR 1553957	FR 1554761
MACULIA	Macuneos	✓	✓	✓	✓
	BIO 203		✓		✓

b) Nature et couverture des brevets ou demandes de brevets soutenus par la Société

Les brevets et demandes de brevets de la Société reflètent les efforts de recherche et développement mis en œuvre pour apporter des solutions innovantes pour le traitement de la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) (technologie MACULIA) et le traitement de l'obésité sarcopénique (technologie SARCOB).

(I) Programme SARCOB

- **Famille « syndrome métabolique » (famille n° 1)**

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique.

La demande de brevet international (PCT) « utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique » a été déposée par la Société, l'UPMC et le CNRS sous priorité d'un brevet français n° FR 0759478. La demande de brevet PCT a été étendue à l'Australie, au Brésil, au Canada, à la Chine, à l'Europe, à l'Inde, au Japon, à la Russie et aux Etats-Unis.

La Société est titulaire d'une quote-part égale à 50% de la copropriété de ces brevets, les 50% restants étant détenus à part égale par l'UPMC et CNRS.

Priorité					
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	30/11/2007	FR0759478	05/06/2009	FR2924346	Délivré (19/02/2010)
WO	19/11/2008	WO2008FR52088	11/06/2009	WO2009071804	
AU	19/11/2008	AU20080332981	11/06/2009	AU2008332981	Délivré (25/09/2014)
BR	19/11/2008	PI0820455	29/09/2015	BR0820455	Examen en cours
CA	19/11/2008	CA20082706821	11/06/2009	CA2706821	Réputée retirée
CN	19/11/2008	CN20088118514	02/11/2011	CN102231986	Délivré (22/01/2014)
EP	19/11/2008	08856497.6	18/08/2010	EP2217255	Examen en cours
IN	19/11/2008	3976/DELN P/2010	11/11/2011	45/2011	Examen en cours

Priorité					
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
RU	19/11/2008	RU20100126625	10/01/2012	RU2010126625	Délivré (27/08/2013)
US	19/11/2008	US20080745315	10/02/2011	US2011033561	Délivré (07/08/2012)

Le brevet a été délivré en Australie, en Chine, en Russie et aux Etats-Unis. Il a été publié en Europe, en Inde et au Brésil. Les demandes sont donc en cours d'examen par les offices régionaux (OEB) et nationaux pour ces trois derniers registres. Il a été rejeté au Japon et la demande est réputée retirée au Canada.

Le brevet aux États-Unis et en Australie a été délivré pour une méthode visant à diminuer la masse grasse chez un sujet consistant à administrer la 20-hydroxyecdysone pure ou sous forme d'un extrait de quinoa à une dose déterminée. On peut espérer obtenir en Europe une protection du même type.

En Chine et en Russie le brevet a été délivré selon les mêmes termes mais sans limitation sur la dose administrée.

- **Famille « stabilisation du poids » (famille n° 2)**

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de phytoecdysones dans la stabilisation du poids après un régime amincissant.

La demande de brevet international (PCT) « Phytoecdysones pour leur utilisation dans la stabilisation du poids après un régime amincissant » a été déposée par la Société et l'UPMC sous priorité d'un brevet français n° FR 1160280. La demande de brevet PCT a été étendue à la Chine, à l'Europe, au Japon et aux Etats-Unis.

La Société est titulaire d'une quote-part égale à 50% de la copropriété de ces brevets, les 50% restants étant détenus par l'UPMC.

Priorité					
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	10/11/2011	FR1160280	17/05/2013	FR2982489	Délivré (27/12/2013)
WO	12/11/2012	WO2012FR52600	16/05/2013	WO2013068704	
CN	12/11/2012	CN201200855214.8	30/07/2014	CN103957727	Délivré (14/09/2016)
EP	12/11/2012	12795522.7	17/09/2014	EP2775859	Délivré (18/01/2017)
JP	12/11/2012	JP20140540542	11/12/2014	JP2014533256	Examen en cours modifications (18/01/2017)

US	12/11/2012	US2012143 56646	16/10/2014	US20140309 203	Abandonné mais continuité avec nouveau brevet ci- dessous
US01	12/11/2012	US2015359 477			Continuité

Ils ont tous été publiés et les demandes sont en cours d'examen par les offices nationaux. Le brevet a été délivré pour l'Europe et il est actuellement en cours de validation dans les différents pays européens contractants.

Le brevet Européen a été délivré pour l'utilisation des phytoecdysone pour éviter la reprise de poids chez le mammifère obèse après un régime hypocalorique amaigrissant.

- **Famille « Qualité musculaire » (famille n° 3)**

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de phytoecdysones dans l'amélioration de la qualité musculaire.

La demande de brevet international (PCT) « Phytoecdysones pour leur utilisation dans l'amélioration de la qualité musculaire de mammifères obèses et/ou sarcopéniques » a été déposée par la Société, l'UPMC et l'INRA sous priorité d'un brevet français n° FR1161519. La demande de brevet PCT a été étendue au Brésil, à la Chine, à l'Europe et aux Etats-Unis.

La Société est titulaire d'une quote-part égale à 33% de la copropriété de ces brevets, les 66% restants étant détenus à part égale par l'UPMC (33%) et l'INRA (33%).

Priorité					
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	13/12/2011	FR1161519	14/06/20 13	FR2983733	En attente de délivrance
WO	13/12/2012	WO2012FR 52931	20/06/20 13	WO2013088 084	
CN	13/12/2012	CN2012866 803	08/10/20 14	CN10409340 9	En attente de délivrance (03/05/2017)
EP	13/12/2012	12813926.8	22/10/20 14	EP2790706	Examen en cours (23/09/2016)
US	13/12/2012	US2012143 64249	09/04/20 15	US20150990 22	Abandonné mais continuité avec nouveau brevet ci- dessous
US01	13/12/2012				Continuité

Les brevets n'ont pas encore été délivrés ni en France, ni à l'étranger. Ils ont tous été publiés et les demandes sont en cours d'examen par les offices nationaux.

- **Famille « Analogie de phytoecdysones » (famille n° 4)**

L'invention protégée par ces brevets couvre les produits dérivés de la 20- hydroxyecdysones et leur utilisation dans la préparation des médicaments.

La demande de brevet international (PCT) « Produits dérivés de la 20-hydroxyecdysones et leur utilisation dans la préparation des médicaments» a été déposée par la Société, l'UPMC et Metabrain Research sous priorité d'un brevet français n° FR1454538. La demande de brevet PCT a été étendue à l'Australie, au Brésil, au Canada, à la Chine, l'Europe, l'Israël, l'Inde, le Japon, la Corée du Sud, la Russie et les Etats-Unis.

La Société sera titulaire à la délivrance du brevet français d'une quote-part égale à 66% de la copropriété de ces brevets, les 33% restants étant détenus par l'UPMC (33%).

Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	20/05/2014	FR1454538			Revendications modifiées après publication (27/11/2015)
WO	20/05/2015	WO2015FR 51332	26/11/2015	WI2015177 419	
AU	20/05/2015	AU2015631 21	12/01/2017	AU201563 121	
BR	20/05/2015	BR1120160 27053			
CA	20/05/2015	CA2949649			
CN	20/05/2015				
EP	20/05/2015	15732785.9			En cours d'examen
IL	20/05/2015				
IN	20/05/2015				
JP	20/05/2015				
KR	20/05/2015	KR10-2016-7035614			
RU	20/05/2015	RU2016496 19			
US	20/05/2015	US2015311 967			

Les brevets n'ont pas encore été délivrés ni en France, ni à l'étranger. Mis à part le brevet publié en Australie, les examens par les offices nationaux n'ont pas encore débutés.

L'avis formulé par l'Examinateur dans le cadre du PCT est favorable pour plusieurs composés dont BIO103.

- **Famille « Extrait de 20-hydroxyecdysones » (famille n° 5)**

L'invention protégée par ce brevet couvre les extraits de la 20-hydroxyecdysone et leur utilisation dans la préparation des médicaments.

L'invention a fait l'objet d'un dépôt de brevet le 28 avril 2017 sous le numéro FR1753775.

La Société sera titulaire du brevet en copropriété avec l'UPMC.

Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	28/04/2017	FR1753775			En cours d'examen

Le brevet n'a pas encore été publié ni délivré en France et n'a pas encore fait l'objet d'une extension par la voie régionale ou internationale.

(II) Programme MACULIA

- **Famille « Photo-protection » (famille n° 6)**

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de la bixine et de la norbixine pour protéger la peau contre les effets du soleil.

La demande de brevet international (PCT) « composition alimentaire destinées à la protection solaire » a été déposée par la Société et l'UPMC sous priorité d'un brevet français n° FR 0954354. Une demande divisionnaire française n° FR 1153996 a été déposée le 10 mai 2011 et est en attente de délivrance. La demande de brevet PCT a été étendue à l'Australie, au Brésil, l'Europe et aux Etats-Unis.

La Société est titulaire d'une quote-part égale à 75% de la copropriété de ces brevets, les 25% restants étant détenus par l'UPMC. La copropriété du brevet français (et de la demande divisionnaire) n'a toujours pas été inscrit au Registre National des Brevets.

Priorité					
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	25/06/2009	FR0954354	31/12/2010	FR2947173	Délivré (27/01/2012)
WO	25/06/2010	WO2010FR51323	29/12/2010	WO2010149942	
BR	25/06/2010	PI1010113-6	15/03/2016	PI1010113	Examen en cours (10/01/2017)
EP	25/06/2010	10745340.9	02/05/2012	EP2445476	Examen en cours (10/05/2017)
FR (demande divisionnaire)	10/05/2011	FR1153996	05/08/2011	FR2955767	Délivré (16/08/2013)
US	25/06/2010	US201013380768	14/06/2012	US2012149776	Délivré (13/11/2015)

Le brevet a été délivré aux Etats-Unis. Les demandes ont été publiées dans tous les autres pays et elles sont donc en cours d'examen par les offices nationaux. Il a été abandonné en Australie.

Le brevet aux États-Unis a été délivré pour l'utilisation de la bixine ou de la norbixine, par voie orale et à une dose déterminée, en vue de se prémunir des dommages sur la peau causé par une exposition aux ultra-violets.

- **Famille « DMLA » (famille n° 7)**

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de la bixine et de la norbixine pour protéger l'œil contre la DMLA.

La demande de brevet international (PCT) « utilisation de composés et composition pour le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age » a été déposée par la Société et l'UPMC sous priorité d'un brevet français n° FR 1154172. Une demande divisionnaire française n° FR 1361229 a été déposée le 17 novembre 2013 et est en attente de délivrance. La demande de brevet PCT a été étendue au Brésil, à l'Europe, au Japon et aux États-Unis.

La Société est titulaire d'une quote-part égale à 50% de la copropriété de ces brevets, les 50% restants étant détenus par l'UPMC.

Priorité					
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	13/05/2011	FR1154172	16/11/2012	FR2975008	Délivré (07/03/2014)
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
WO	14/05/2012	WO2012FR00193	22/11/2012	WO2012156600	
FR (demande divisionnaire)	17/11/2013	FR1361229	18/04/2014	FR2996773	Délivré (05/08/2016)
BR	14/05/2012	BR11 2013 029318-7	13/05/2014		En cours d'examen
EP	14/05/2012	12728639.1	16/04/2014	EP2717891	Délivré (14/09/2016)
JP	14/05/2012	JP20140510851	19/06/2014	JP2014514366	Rejet final Complété par nouveau dépôt JP01 ci-dessous
JP01	17/02/2017	JP201727851			Demande divisionnaire
US	14/05/2012	US201214117461	30/10/2014	US2014322371	Examen en cours (26/01/2017)

Les brevets ont tous été publiés et les demandes sont en cours d'examen par les offices nationaux. Il a été délivré pour l'Europe et il est actuellement en cours de validation dans les différents pays européens contractants.

Dans la perspective de la délivrance concernant un premier aspect de l'invention au Japon, une demande divisionnaire a été déposée de façon à compléter la protection dans ce pays.

- **Famille « épithélium rétinien » (famille n° 8)**

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de la norbixine pour son utilisation dans le traitement de la DMLA.

Elle a été déposée par la Société, l'UPMC et Iris Pharma et a fait l'objet d'une extension PCT sous priorité de la demande de brevet français n° FR1553957. Elle est en cours d'examen après publication. L'Europe a été désignée dans la demande PCT.

La Société sera titulaire d'une quote-part égale à 66% de la copropriété de ces brevets, les 66% restants étant détenus par l'UPMC. La Société a acquis le 5 juin 2015 auprès d'Iris Pharma, qui jusqu' alors détenait 33% de la propriété des brevets, la quote-part de celui-ci, pour porter sa quote-part de copropriété aux 66% mentionnés ci-dessus. L'inscription de la cession d'Iris Pharma à la Société a été réalisée mais elle n'apparaît pas sur les bases de données.

Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	30/04/2015	FR1553957	04/11/2016	FR3035589	En attente de délivrance
WO	30/04/2016	WO2016FR51001	03/11/2016	WO2016174360	

La demande est en cours d'examen en France et au niveau de l'OMPI avant d'être examinée par les offices régionaux ou nationaux désignés dans la demande PCT.

- **Famille « 3-désoxyanthocyanidines » (famille n° 9)**

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de composés de la famille des flavonoïdes, les anthocyanidines, en particulier des 3-désoxyanthocyanidines pour le traitement, la prévention et/ou la stabilisation de la DMLA et/ou de la maladie de Stargardt, la rétinopathie pigmentaire et/ou la rétinopathie diabétique.

Elle a été déposée par la Société et l'UPMC et a fait l'objet d'une extension PCT sous priorité de la demande de brevet français n° FR1554761 au nom de la Société, l'UPMC, le CNRS et l'INSERM. Elle est en cours d'examen après publication. L'Europe a été désigné dans la demande PCT.

La Société sera titulaire d'une quote-part égale à 50% de la copropriété de ces brevets, les 50% restants étant détenus par l'UPMC à hauteur de 30% et par l'INRA à hauteur de 20%, à la suite de la cession de 20% par l'UPMC en faveur de l'INRA. La répartition de la propriété du brevet entre l'INRA et l'UPMC est en cours de publication sur les registres publics, à ce jour l'UMPC apparaît comme titulaire de 50% du brevet aux côtés de la Société

Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	27/05/2015	FR1554761	02/12/2016	FR3036620	Examen en cours
WO	27/05/2015	WO2015FR51262	01/12/2016	WO2016189260	Examen en cours

La demande est en cours d'examen en France et au niveau de l'OMPI avant d'être examinée par les offices régionaux ou nationaux désignés dans la demande PCT.

c) Inventions en cours – savoir-faire

Dans le cadre des activités de recherches et de développement menées par la Société afin de poursuivre d'usages deux programmes en cours SARCOB, une de nouvelles inventions mises au point par la Société devraient être prochainement déposées sur l'année 2016.

11.2.3. Litiges

A ce jour aucun litige (en ce compris aucune procédure d'opposition sur les brevets) portant sur des droits de propriété intellectuelle n'a été dirigé par ou à l'encontre de la Société devant les tribunaux.

11.3. CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHE, DE PRESTATIONS DE SERVICES ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE

11.3.1. Contrats de collaboration, de recherche, de prestations de service et de licence accordés par la Société ou concédés à cette dernière

(I) Accord de consortium SARCOB

Le 22 novembre 2013, la Société a formalisé un accord de consortium prenant effet au 1^{er} janvier 2012 pour une durée de 24 mois à compter de cette date d'effet et conclu avec Metabrain Research, l'UPMC, le CRNS, l'INSERM, l'AIM (Institut Association de Myologie) et l'INRA. Les brevets des familles 2, 3 et 4 ont été développés dans le cadre de cet accord de consortium. Cet accord est aujourd'hui expiré s'agissant des aspects recherche et collaboration, il reste en vigueur pour ce qui concerne les règles de dévolution des droits de propriété intellectuelle sur les résultats de la recherche relative aux brevets de la famille [t 5], pour laquelle la négociation d'un règlement de copropriété est en cours, sur des bases similaires aux règlements conclus pour les brevets des familles 1, 2, 3 et 4 décrits ci-dessous au 11.3.2.] . Ces aspects sont développés au 11.3.2.

(II) Accord de consortium MACULIA

Le 27 juillet 2012, la Société a conclu un accord de consortium avec l'UPMC et Iris Pharma en vue de la réalisation de recherches portant sur le traitement de la DMLA forme atrophique. La durée de cet accord est celle de la réalisation des tâches décrites dans l'accord, augmentée de 6 mois. Cet accord est aujourd'hui expiré s'agissant des aspects recherche et collaboration, il reste en vigueur pour ce qui concerne les règles de dévolution des droits de propriété intellectuelle sur les résultats de la recherche relative aux brevets des familles [7 à 9]. Ces aspects sont développés au 11.3.2.

(III) Convention de collaboration MACULIA

Le 20 novembre 2014, la Société, l'UPMC, le CNRS et l'INSERM ont conclu une convention de collaboration qui fait suite (i) à la convention de recherche du 7 septembre 2010 entre les mêmes parties, et (ii) à l'accord de consortium du 27 juillet 2012 entre la Société, l'UPMC et Iris Pharma. Cette convention a une durée de 6 mois expirant le 1^{er} avril 2015. Un premier avenant de renouvellement pour une nouvelle durée de 6 mois prenant effet rétroactivement au 1^{er} avril 2015 et expirant le 30 septembre 2015 a été signé le 26 mai 2015. Un second avenant de renouvellement prenant effet rétroactivement au 1^{er} octobre 2015 a été signé le 16 février 2016 et expirait le 31 décembre 2016. Un troisième avenant de renouvellement prenant

effet rétroactivement au 1^{er} janvier 2017 et expirant le 31 décembre 2017 a été signé le 13 janvier 2017.

L'objet de cette convention de collaboration est de poursuivre les recherches entreprises dans le cadre des deux précédents accords. Les avenants successifs modifient également la rémunération versée par la Société à l'UPMC, le CNRS et l'INSERM pour prévoir le versement d'une somme forfaitaire à cinq chiffres dont un tiers est payable à la signature, le solde à l'échéance du contrat. L'accord contient également des dispositions relatives à la propriété des résultats de la recherche et l'exploitation de la propriété intellectuelle ainsi obtenue, qui sont décrits au 11.3.2.

(IV) Contrat de prestation de recherche Inserm

Le 27 mars 2017, la Société, l'UPMC et Inserm Transfert SA ont conclu un contrat de prestation de recherche sur l'étude de l'effet des phytoecdysones sur le muscle squelettique. Le contrat est entré en vigueur de manière rétroactive au 1^{er} janvier 2017 pour une durée de 18 mois. La rémunération versée aux établissements par la Société est une somme forfaitaire de plusieurs milliers d'euros. Tous les résultats découlant du présent contrat seront l'entière et exclusive propriété de la Société.

(V) Contrat de collaboration de recherche UPMC/CNRS

La Société, l'UPMC et le CNRS ont conclu un contrat de collaboration de recherche relatif aux effets de BIO 101 et BIO 103 sur la cachexie liée au développement des tumeurs cancéreuses. Le contrat est entré en vigueur le 1^{er} mars 2017 pour une durée de trois mois. Les résultats obtenus dans le cadre de l'exécution de ce contrat de collaboration de recherche seront la propriété conjointe et à parts égales des parties.

(VI) Contrat de collaboration de recherche UPMC/CNRS

La Société, l'UPMC et le CNRS ont conclu un contrat de collaboration relatif aux effets de BIO101 et BIO 103 dans la prévention de l'insuffisance cardiaque et leur rôle dans la thermogenèse et la balance énergétique au cours du vieillissement. Le contrat est entré en vigueur le 1^{er} juillet 2016 pour une durée de 6 mois. Les résultats obtenus dans le cadre de l'exécution de ce contrat seront la propriété conjointe et à parts égales des parties. Le contrat a été renouvelé par un avenant en date du 22 mars 2017 pour une période allant jusqu'au 31 juillet 2017.

Les accords décrits du (I) au (VII) ci-dessus sont des contrats importants de la Société relevant de la section 22 du présent Document de référence.

11.3.2. Contrats relatifs à l'exploitation de la propriété industrielle

(I) Règlement de copropriété relatif aux brevets de la famille 1

Le 9 juillet 2008, la Société a conclu avec l'UPMC et le CNRS un règlement de copropriété et un contrat d'exploitation portant sur le brevet « syndrome métabolique » et le savoir-faire s'y rapportant. S'agissant des dispositions relatives aux droits d'exploitation de la Société sur le brevet « syndrome métabolique » et le savoir-faire s'y rapportant, ce contrat a été résilié et remplacé par l'accord du 27 mai 2015 décrit au (II) ci-dessous. Il demeure applicable pour ce qui concerne les dispositions relatives à la copropriété qui resteront en vigueur jusqu'à l'expiration ou l'abandon du dernier des brevets.

La propriété du brevet « syndrome métabolique » est divisée dans les proportions suivantes : (i) 50% pour la Société, (ii) 25% pour le CNRS et (iii) 25% pour l'UMPC. La Société est en charge de la gestion des brevets. Dans l'hypothèse d'une cession par l'une des parties de sa quote-part sur tout ou partie des brevets ou ses droits sur le savoir-faire, les autres parties disposent d'un droit de préemption pendant une période de 60 jours.

(II) Accord de consortium SARCOB – Contrat d'exploitation SATT Lutech 1^{er} janvier 2016

L'accord du 22 novembre 2013 (paragraphe 11.3.1) prévoit notamment que les résultats communs découlant de la contribution inventive et/ou intellectuelle conjointe et indissociable d'au moins deux parties sont la copropriété des parties les ayant générés. Un règlement de copropriété doit être établi avant toute exploitation pour tout résultat commun protégé par un titre de propriété intellectuelle et/ou pouvant donner lieu à une exploitation industrielle ou commerciale.

La Société a exercé le 13 avril 2015, pour les brevets de la famille 4, l'option exclusive et mondiale dont elle bénéficiait au titre de l'accord de consortium pour exploiter à des fins industrielles et commerciales les résultats communs dont la Société est copropriétaire dans le domaine de l'obésité, de la sarcopénie, du diabète et de l'obésité sarcopénique. Cet exercice avait ouvert une période de 12 mois au cours de laquelle les parties ont négocié les termes et conditions d'un contrat d'exploitation, aux termes duquel la Société bénéficie aujourd'hui d'une licence d'exploitation exclusive et mondiale.

Les négociations ont en effet abouti à la conclusion le 27 mai 2015, d'un contrat entre la Société et SATT Lutech, agissant au nom et pour le compte de l'UPMC, le CNRS et l'INRA puis d'un contrat d'exploitation entre ces mêmes parties le 1^{er} janvier 2016. Ce contrat annule et remplace le précédent et est entré en vigueur rétroactivement le 27 mai 2015. Il pourra rester en vigueur jusqu'à l'expiration ou l'invalidation du dernier des brevets. Il couvre non seulement les brevets de la famille 4 couverts par l'accord de consortium, mais couvre également les brevets des familles 1 (couverts – s'agissant de la copropriété - par, le contrat d'exploitation décrit au paragraphe 11.3.2(I) ci-dessus) et des familles 2 et 3. La structure contractuelle de la contrepartie due par la Société est la suivante : en premier lieu, l'année suivant la première commercialisation d'un produit et en tout état de cause au plus tard à compter de 2023, la Société versera un minimum garanti annuel qui viendra en déduction du montant des redevances effectivement due annuellement. A cet égard, s'agissant d'exploitation directe, le contrat prévoit une redevance annuelle à un chiffre basée sur les ventes nettes de produits, distinguant entre les ventes de produits nutraceutiques et des produits médicaments. S'agissant d'exploitation indirecte, il prévoit des redevances annuelles à deux chiffres, basées sur les revenus perçus de licenciés, distinguant (i) entre les ventes de produits nutraceutiques (redevances à deux chiffres) et des produits médicaments (redevances à deux ou un chiffre) et (ii) la phase de développement de ces produits (phase 1, 2 ou 3) au moment de la conclusion de l'accord de licence.

(III) Accord de consortium MACULIA - Contrat d'exploitation SATT Lutech du 1^{er} Janvier 2016

L'accord du 27 juillet 2012 (paragraphe 11.3.1) prévoit que les parties copropriétaires des résultats communs découlant de la contribution inventive et/ou intellectuelle conjointe et indissociable d'au moins deux parties sont la copropriété des parties les ayant générées. Un règlement de copropriété doit être établi avant toute exploitation pour tout résultat commun

protégé par un titre de propriété intellectuelle et/ou pouvant donner lieu à une exploitation industrielle ou commerciale. Les parties copropriétaires décident si leurs résultats communs doivent faire l'objet de brevets communs. L'accord de consortium prévoit d'ores et déjà qu'en cas d'exploitation par concession de licences/sous-licences à des tiers, la Société versera un pourcentage des sommes reçues.

La Société a négocié les termes et conditions d'un contrat d'exploitation couvrant non seulement les brevets de la famille 6 mais aussi ceux des familles 7, 8 et 9, aux termes duquel la Société bénéficiera d'une licence d'exploitation exclusive et mondiale. Les négociations ont abouti à la conclusion, le 28 mai 2015, d'un contrat entre la Société et SATT Lutech, agissant au nom et pour le compte de l'UPMC, le CNRS et l'INSERM, puis d'un contrat d'exploitation entre ces mêmes parties le 1er janvier 2016. Ce contrat annule et remplace le précédent et est entré en vigueur rétroactivement le 28 mai 2015. La structure contractuelle de la contrepartie due par la Société est la suivante : en premier lieu, l'année suivant la première commercialisation d'un produit nutraceutique et en tout état de cause au plus tard à compter de 2020, la Société versera un minima garanti annuel. De même, la Société versera un minimum garanti en cas de commercialisation d'un produit médicament et en tout état de cause au plus tard à compter de 2026. Ces sommes viendront en déduction du montant des redevances effectivement due annuellement. S'agissant d'exploitation directe, le contrat prévoit une redevance annuelle à un chiffre basée sur les ventes nettes de produits, distinguant entre les ventes de produits nutraceutiques et des produits médicaments. S'agissant d'exploitation indirecte, il prévoit également des redevances annuelles à deux chiffres, basées sur les revenus perçus des licenciés, distinguant (i) entre les ventes de produits nutraceutiques (redevances à deux chiffres) et des produits médicaments (redevances à deux ou un chiffre) et (ii) la phase de développement de ces produits (phase 1, 2 ou 3) au moment de la conclusion de l'accord de licence.

(IV) Convention de collaboration MACULIA

La convention de collaboration du 20 novembre 2014 (paragraphe 11.3.1) stipule que les parties sont copropriétaires de plein droit, à parts égales, des résultats. Un règlement de copropriété doit être établi avant toute exploitation pour tout résultat commun protégé par un titre de propriété intellectuelle et/ou pouvant donner lieu à une exploitation industrielle ou commerciale.

La Société bénéficie d'une option exclusive et mondiale pour exploiter à des fins industrielles et commerciales les résultats communs dans le domaine du traitement pour les pathologies rétinienne étudiées dans le cadre de la convention, en particulier la DMLA, la *maladie de Stargardt* et les *rétinopathies* pigmentaires, exerçable pendant la durée de l'accord de consortium et pendant les 6 mois suivants son terme ou sa résiliation. Cette option n'a pas à ce stade été levée par la Société, les recherches menées dans le cadre de l'exécution de la convention de collaboration étant toujours en cours et n'ayant à ce stade pas fait l'objet de dépôt de brevets dans les six (6) mois de la fin de la recherche.

(V) Règlement de Copropriété relatif aux brevets de la famille 5 « Photo-protection »

Le 10 novembre 2014, la Société et l'UPMC ont conclu un règlement de copropriété relatif aux brevets de la famille 6 « Photo-protection ». Le règlement demeure en vigueur jusqu'à la plus tardive des échéances suivantes : (i) l'expiration ou l'abandon du dernier brevet ou (ii) tant qu'un contrat d'exploitation sur les brevets et/ou sur le savoir faire associé est en cours ou le cas échéant jusqu'à la date où l'une des parties deviendra propriétaire à 100% des brevets.

En application de ce règlement, la Société bénéficie de l'exploitation exclusive des brevets dans le domaine des aliments et des médicaments pour leur utilisation humaine et animale, devant être formalisée dans le cadre d'un contrat d'exploitation à conclure. Le contrat entre la Société et SATT Lutech du 27 mai 2015, décrit au paragraphe 11.3.2 (III), constitue l'accord conclu en application du règlement.

La propriété du brevet « Photo-protection » est divisée dans les proportions suivantes : (i) 50% pour la Société et (ii) 50% pour l'UPMC. La Société est en charge de la gestion des brevets. Dans l'hypothèse d'une cession par l'une des parties de sa quote-part sur tout ou partie des brevets ou ses droits sur le savoir-faire, l'autre partie dispose d'un droit de préemption pendant une période de 60 jours.

(VI) Règlement de Copropriété relatif aux brevets de la famille 2 « stabilisation du poids »

Le 21 mars 2016, la Société et l'UPMC ont conclu un règlement de copropriété relatif aux brevets de la famille 2 avec effet rétroactif au 10 novembre 2011. Le règlement de copropriété reste en vigueur jusqu'à l'expiration ou l'abandon du dernier des brevets.

La propriété des brevets est divisée dans les proportions suivantes : (i) 50% pour la Société et (ii) 50% pour l'UPMC. La Société est le gestionnaire des brevets. Dans l'hypothèse d'une cession par l'une des parties de sa quote-part sur tout ou partie des brevets ou ses droits sur le savoir-faire, les autres parties disposent d'un droit de préemption pendant une période de 60 jours.

En application de ce règlement, la Société bénéficie de l'exploitation exclusive des brevets dans le cadre des domaines précisés par l'accord d'exploitation conclu entre la Société, la SATT et l'UPMC en date du 1^{er} janvier 2016.

(VII) Règlement de Copropriété relatif aux brevets de la famille 3 « qualité musculaire »

La Société, l'UPMC et l'Institut National de la Recherche Agronomique ont conclu un règlement de copropriété valant cession partielle de quote-part de brevet relatif à la famille 3 avec effet rétroactif au 13 décembre 2011. Le règlement de copropriété reste en vigueur jusqu'à l'expiration ou l'abandon du dernier des brevets.

La propriété des brevets est divisée dans les proportions suivantes : (i) 50% pour la Société, (ii) 30% pour l'UPMC et (iii) 20% pour l'INRA. La Société est le gestionnaire des brevets. Dans l'hypothèse d'une cession par l'une des parties de sa quote-part sur tout ou partie des brevets ou ses droits sur le savoir-faire, les autres parties disposent d'un droit de préemption pendant une période de 60 jours.

En application de ce règlement, la Société bénéficie de l'exploitation exclusive des brevets dans le cadre des domaines précisés par l'accord d'exploitation conclu entre la Société, la SATT et l'UPMC en date du 1^{er} janvier 2016.

(VIII) Règlement de Copropriété relatif aux brevets de la famille 4 « Analogue de phytoecdysones »

Le 18 novembre 2016, la Société et l'UPMC ont conclu un règlement de copropriété relatif à la famille 4 avec effet au 20 mai 2014. Le règlement de copropriété reste en vigueur jusqu'à l'expiration ou l'abandon du dernier des brevets.

La propriété des brevets est divisée dans les proportions suivantes : (i) 70% pour la Société, et (ii) 30% pour l'UPMC. La Société est le gestionnaire des brevets. Dans l'hypothèse d'une cession par l'une des parties de sa quote-part sur tout ou partie des brevets ou ses droits sur le savoir-faire, les autres parties disposent d'un droit de préemption pendant une période de 60 jours.

En application de ce règlement, la Société bénéficie de l'exploitation exclusive des brevets dans le cadre des domaines précisés par l'accord d'exploitation conclu entre la Société, la SATT et l'UPMC en date du 1^{er} janvier 2016.

Les accords décrits du (I) au (VIII) ci-dessus sont des contrats importants de la Société relevant de la section 22 du présent Document de référence.

11.4. AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INDUSTRIELLE

11.4.1. Les Marques

La Société prête une attention particulière à la gestion de son portefeuille de marques. Aux fins d'information du public et pour la protection de ses droits, elle fait apposer le signe « ® » sur ses marques enregistrées.

La marque « Biophyta » a été rachetée à titre préventif, suite à une procédure d'opposition émanant d'une société tiers.


A ce jour, les demandes de marques brésiliennes ont toutes fait l'objet d'un rejet à part la marque BIOPHYTIS n° 830135081 en classe 30 qui est en attente de la décision de délivrance. La marque BIOPHYTIS n° 830135090 en classe 29 est enregistrée mais fait l'objet d'une action en nullité en cours de traitement.

La Société n'a connaissance d'aucun autre litige relatif aux marques ou de procédure d'opposition à l'encontre d'une marque et de manière générale sa propriété intellectuelle ne fait l'objet d'aucune contestation.

Au total, la Société détient les 24 marques ou demandes de marque suivantes :

- Marques françaises :

Marque	Titulaire	Statut	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
MACUNEOS	Institut Biophytis	Enregistrée	26/02/2016	16 4 252 454	26/02/2026	3 5 42

Marque	Titulaire	Statut	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
SARCONEOS	Institut Biophytis	Enregistrée	26/02/2016	16 4 252 449	26/02/2026	3 5 42
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	Enregistrée	05/06/2012	12 3 924 876	30/06/2022	5 29 30
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	Enregistrée	06/04/2009	09 3 642 120	30/04/2019	3
AROLIA	Institut Biophytis	Enregistrée	17/10/2008	08 3 605 575	31/10/2018	3 5 29 30 32
	Institut Biophytis	Enregistrée	10/10/2008	08 3 604 077	31/10/2018	3 5 29 30 32 42
QUINOLIA	Institut Biophytis	Enregistrée	10/10/2008	08 3 604 074	31/10/2018	3 5 29 30 32
MONOLIA	Institut Biophytis	Enregistrée	10/10/2008	08 3 604 081	31/10/2018	3 5 29 30 32
BIXILIA	Institut Biophytis	Enregistrée	10/10/2008	08 3 604 082	31/10/2018	3 5 29 30 32
ATIBAIA	Institut Biophytis	Enregistrée	27/11/2007	07 3 539 980	30/11/2017	5 29 30 32 42
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	Enregistrée	27/03/2006	06 3 420 081	30/11/2017	5 29 30 32 42
SARCONEOS	Biophytis	Enregistrée	26/02/2016	16 4 252 449	26/02/2016	3 5 42
MACUNEOS	Biophytis	Enregistrée	26/02/2016	16 4 252 454	26/02/2016	3 5 42

- Marques communautaires⁹⁴:

Marque	Titulaire	Statut	Priorité	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
ATIBAIA	Institut Biophytis	Enregistrée	Sous priorité FR 07 3 539980 du 27/11/2007	04/04/2008	6810816	04/04/2018	5 29 30 32 42

⁹⁴ UE : l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, Chypre, la Croatie, le Danemark, l'Espagne, l'Estonie, la Finlande, la France, la Grèce, la Hongrie, l'Irlande, l'Italie, la Lituanie, la Lettonie, le Luxembourg, Malte, les Pays-Bas, la Pologne, le Portugal, la République tchèque, la Roumanie, le Royaume-Uni, la Slovaquie, la Slovénie et la Suède

Marque	Titulaire	Statut	Priorité	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	Enregistrée	Sous priorité FR 06 3 420081 du 27/03/2006	26/09/2006	5337159	20/09/2016	5 29 30 32 42
BIOPHYTA	Institut Biophytis	Renouvelée		12/06/2003	3233376	12/06/2013 12/06/2023	3 5 29 30 31

- Marques Internationales désignant l'Union Européenne, les Etats Unis et la Chine :

Marque	WO/Pays	Titulaire	Statut	Priorité	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
BIOPHYTIS	WO	Institut Biophytis	Enregistrée	Sous priorité FR 09 3 642 120 du 06/04/2009	10/09/2009	1032737	10/09/2019	3 5 29 30 32 42
	WO/UE	Institut Biophytis	Enregistrée					
	WO/USA	Institut Biophytis	Enregistrée			Serial # 79080361 Reg # 3892827		
	WO/CN	Institut Biophytis	Enregistrée					
QUINOLIA	WO	Institut Biophytis	Enregistrée	Sous priorité FR 08 3 604 074 du 10/10/2008	10/04/2009	1010571		3 5 29 30 32 42
	WO/UE	Institut Biophytis	Enregistrée					
	WO/US	Institut Biophytis	Enregistrée			Serial # 79071950 Reg # 3814749		
	WO/CN	Institut Biophytis	Enregistrée					
	WO/JP	Institut Biophytis	Annulée					

- Marques nationales brésiliennes

Le Brésil est un pays à classification unique qui nécessite un dépôt par classe désignée.

Marque	Titulaire	Statut	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	Enregistrée / Action en nullité en cours	22/04/2009	830135090	22/11/2021	29
BIOPHYTIS	Institut Biophytis	En cours	22/04/2009	830135081		30

Dans la plupart des pays - dont les Etats Unis et l'Union Européenne - ces marques ont pu être modifiées car la dénomination commerciale des produits pharmaceutiques fait l'objet d'une approbation préalable par les autorités compétentes.

11.4.2. Les Noms de domaine

La Société a déposé le(s) nom(s) de domaine suivants :

- biophytis.com ;
- biophytis.net ;
- biophytis.org ;
- biophytis.fr ; et
- institut-biophytis.com

Ces noms de domaine ont été renouvelés jusqu'en mars 2017 pour le biophytis.fr et mars 2019 pour les noms de domaine génériques.

12. INFORMATION SUR LES TENDANCES

12.1. PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE

Mars 2016 : L'AFMPS (autorité réglementaire belge) a donné un avis favorable sur le plan de développement clinique et réglementaire concernant l'étude clinique de Phase IIb de *Sarconeos* dans le traitement de l'obésité sarcopénique. L'étude sera conduite par l'organisme de recherche belge SGS Life Science.

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

Néant.

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

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

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

14.1. DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

Un résumé des principales dispositions des statuts de la Société et du règlement intérieur relatif aux comités spécialisés figure respectivement aux paragraphes 21.2 « *Acte constitutif et statuts* » et 16.3 « *Conseil d'administration et Comités spécialisés – gouvernement d'entreprise* » du présent document de référence.

14.1.1. Composition du Conseil d'administration

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

Nom et prénom ou dénomination sociale du membre	Mandat/ Fonction exercé dans la Société	Date de Nomination	Année de renouvellement/ Date d'expiration du mandat	Durée du mandat
Stanislas VEILLET	Président-Directeur Général	<u>1^{ère} nomination sous forme de SAS (Président) :</u> Statuts constitutifs du 15 septembre 2006 <u>1^{ère} nomination sous forme de SA (en qualité d'administrateur) :</u> Assemblée générale du 22 mai 2015 <u>1^{ère} nomination sous forme de SA (en qualité de Président – Directeur Général) :</u> Conseil d'administration du 22 Mai 2015	Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017	3 ans
Jean-Gérard GALVEZ	Administrateur indépendant	<u>1^{ère} nomination sous forme de SAS :</u> Assemblée générale du 11 juin 2009 <u>1^{ère} nomination sous forme de SA :</u> Assemblée générale du 22 mai 2015	Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017	3 ans
Micheline KERGOAT	Administrateur	<u>1^{ère} nomination sous forme de SAS :</u> Assemblée générale du 8 avril 2015 <u>1^{ère} nomination sous forme de SA :</u> Assemblée générale du 22 mai 2015	Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017	3 ans
Nadine COULM	Administrateur indépendant	<u>1^{ère} nomination sous forme de SA :</u> Assemblée générale du 22 mai 2015	Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017	3 ans

Nom et prénom ou dénomination sociale du membre	Mandat/ Fonction exercé dans la Société	Date de Nomination	Année de renouvellement/ Date d'expiration du mandat	Durée du mandat
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	Administrateur indépendant	<u>1^{ère} nomination sous forme de SA :</u> Assemblée générale du 22 mai 2015	Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017	3 ans
Jean M. Franchi	Administrateur	Assemblée générale du 16 juin 2017	Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019	3 ans

Les administrateurs sont nommés pour une durée de 3 ans.

La Société a fait le choix du cumul des fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général.

Le Président-Directeur Général est nommé pour la durée de son mandat d'administrateur, soit 3 ans, à savoir jusqu'à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle à réunir en 2018 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice à clore le 31 décembre 2017.

Les adresses professionnelles des administrateurs sont les suivantes :

- Stanislas VEILLET : 14 avenue de l'Opéra, 75001 Paris ;
- Jean-Gérard GALVEZ : 375 avenue du Pilon de Saint Clair, 83980 Le Lavandou ;
- Micheline KERGOAT : METABRAIN RESEARCH, 4 avenue de Président François Mitterrand, 91380 Chilly Mazarin ;
- Nadine COULM : 12 rue Paul Hervieu, 75015 Paris ;
- Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH : 25, rue du Montparnasse, 75006 Paris ;
- Madame Jean M. Franchi : 840 Memorial Drive, 4th Floor, Cambridge, MA 02139.

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles ont précédemment exercées (se reporter au paragraphe 14.1.3).

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

A la connaissance de la Société, aucune de ces personnes, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;

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

14.1.2. Autres mandats sociaux

Autres mandats en cours des administrateurs

Nom	Nature du mandat	Société
Stanislas VEILLET	Président	Biophytis Inc.
Jean-Gérard GALVEZ	Président du Conseil d'Administration Administrateur Administrateur Administrateur Président du Conseil de surveillance	Implanet SA Polaris SA Echosens SA Personal MedSystem GmbH Exotec Solutions
Micheline KERGOAT	Néant	Néant
Nadine COULM	Néant	Néant
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	Président du Conseil d'Administration Président Directeur Général	Guerbet SA Hellebore SAS
Jean M. Franchi	Administrateur (« <i>director</i> »)	International Institute of New England

Mandats exercés par les administrateurs au cours des cinq derniers exercices et ayant cessé à ce jour

Nom	Nature du mandat	Société
Stanislas VEILLET	Néant	Néant
Jean-Gérard GALVEZ	Président du Conseil de Surveillance	Ceprodi SA

Nom	Nature du mandat	Société
	Administrateur Président Directeur Général	Columbus Café SA Fastbooking Sas
Micheline KERGOAT	NA	NA
Nadine COULM	Administratrice	Femmes Business Angels
Marie-Claire JANAILHAC- FRITSCH	Gérant	FJ Immo
Jean M. Franchi	NA	NA

14.1.3. Biographies des administrateurs



Stanislas VEILLET, Président du Conseil d'administration et Directeur Général de Biophytis

Docteur en Génétique, diplômé d'AgroParisTech, Stanislas VEILLET a débuté sa carrière au Brésil comme attaché de recherche au sein du CIRAD avant de soutenir une thèse en Génétique. Il ensuite a rejoint le groupe Cargill, où il a dirigé un laboratoire de biotechnologie, puis Pharmacia-Monsanto pour développer une plateforme d'analyse du génome à haut débit. Intéressé par l'émergence du secteur des « Alicaments », il a pris la direction du département des Sciences de la Vie du Groupe Danone, développant plusieurs produits pour prévenir les maladies cardiovasculaires (Danacol, Danaten).

Porté par une forte motivation entrepreneuriale, il co-fonde avec René LAFONT Biophytis en 2006 pour valoriser le potentiel des molécules actives naturelles dans le traitement de pathologies chroniques liées à l'âge. Il est auteur d'une dizaine de brevets.



Jean-Gérard GALVEZ, Administrateur de Biophytis

Jean-Gérard GALVEZ a plus de 30 ans d'expérience en management d'entreprises High-Tech et Science de la Vie, carrière effectuée pour une large partie aux Etats-Unis. Après quelques années comme ingénieur chez Dupont de Nemours et une douzaine d'années dans de grands groupes informatiques américains (Control Data, Banctec), dans lesquels il a été Président de filiales et Vice-Président International, Jean-Gérard rejoint ActivCard en 1995, une start-up d'origine française, comme Président et CEO. La société conçoit et commercialise des solutions de sécurité et d'authentification sur Internet. La société est délocalisée dans la Silicon Valley et introduite au Nasdaq en 2000, levant 300 millions de dollars sur une capitalisation boursière de 2 milliards de dollars. Jean-Gérard GALVEZ a été également l'un des administrateurs de la société OKYZ, start-up française, spécialisée dans les technologies 3D. La société a été vendue à Adobe en 2005. Depuis son retour en France en 2006, Jean-

Gérard siège aux conseils d'administration de plusieurs sociétés et intervient régulièrement comme conseil dans des opérations de haut de bilan ou de restructuration Jean-Gérard GALVEZ est ingénieur diplômé de l'Institut National Polytechnique de Nancy (génie chimique), possède un DEA de gestion (INP Nancy) et un MBA passé dans le cadre du Stanford Executive Program (Californie).



Micheline KERGOAT, Administrateur de Biophytis

Docteur en Nutrition Humaine et en Sciences Naturelles, Micheline KERGOAT a débuté sa carrière au sein du laboratoire JANSSEN à Aubervilliers, où elle a étudié les effets anti-diabétiques d'extraits de plantes. Elle rejoint ensuite le centre de recherche sur le diabète de Merck-Serono à Chilly-Mazarin, où elle était responsable des études sur les organes isolés, en particulier le pancréas. Elle co-fonde Metabrain, dont elle est Directrice Scientifique, lorsqu'en 2009 Merck-Serono se désengage du diabète. Elle est auteur de 45 publications originales et d'une vingtaine de brevets.



Nadine COULM, Administrateur de Biophytis

Diplômée de HEC, Nadine COULM (52 ans) a commencé sa carrière à la Banque Paribas.

En 1988, elle est entrée dans le groupe Danone, où elle a été successivement responsable de la salle des marchés, trésorier international, directrice du contrôle de gestion achats, directeur financier de division et, à partir de 2002, directrice des relations investisseurs.

En 2006, elle est nommée directrice de la communication financière du groupe Casino.

Directrice des relations investisseurs et du financement de la Fnac à compter de janvier 2013, elle y a notamment contribué à l'introduction en Bourse de la société et à l'acquisition de Darty. Elle a rejoint le groupe Korian en mars 2016 comme directrice des relations investisseurs et du financement.

Elle est par ailleurs membre du réseau Femmes Business Angels depuis septembre 2012.



**Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH,
Administrateur de Biophytis**

Diplômée de HEC, Marie-Claire Janailhac-Fritsch débute sa carrière dans l'industrie pharmaceutique au Laboratoire **EURORGA**. Elle rejoint en 1980 le service marketing de **SMITH KLINE** : elle y est notamment en charge de Tagamet, alors 1^{er} médicament en vente en valeur dans le monde.

En 1987, elle crée **IRIS, Institut de Recherche et d'Innovation Scientifiques**, spécialisée dans les études de sécurité et d'efficacité au service des centres de recherche des sociétés cosmétiques. Au sein de cette entité, la création du Centre de Cosmétovigilance IRIS, l'amène à constituer un réseau exclusif de 500 dermatologues/allergologues couvrant l'Europe entière. En 1992, elle crée **LANATECH, laboratoire Nature et Technique** spécialisée dans la conception et la commercialisation d'ingrédients actifs pour les produits cosmétiques. Elle cède ces deux sociétés en 2013 à **ATRIUM BIOTECHNOLOGIES**.

Parallèlement, après dix années à la présidence des Amis et Mécènes du Théâtre du Châtelet, elle est aujourd'hui fondatrice et présidente de la Fondation pour la Comédie-Française. Elle est également administratrice de l'Opéra Comique et est membre du jury français des prix japonais Praemium Imperiale, équivalents des prix Nobel pour les arts, décernés chaque année par l'Empereur du Japon à Tokyo dans 5 catégories : peinture, sculpture, architecture, musique, théâtre & cinéma.

Elle est membre de l'IFA (Institut Français des Administrateurs).

Depuis 2011, elle est administrateur indépendant de la société GUERBET et depuis septembre 2013 **Présidente du conseil d'administration du groupe GUERBET**, seul groupe pharmaceutique purement dédié à l'imagerie médicale sur le marché mondial, cotée sur le marché NYSE Euronext Paris compartiment B.



**Jean M. Franchi,
Administratrice de Biophytis**

Expert-Comptable agréée, Jean M. Franchi a débuté sa carrière d'analyste financier chez Genzyme où elle a ensuite occupé des fonctions au sein de la direction financière pendant plus de 15 ans. Elle a activement participé au développement de la société qui est devenue une société de biotechnologie leader dans le traitement des maladies rares, jusqu'à ce qu'elle soit rachetée par Sanofi en 2011.

Elle est actuellement Directrice Financière de Dimension Therapeutics, une société de biotechnologie qu'elle a introduite au NASDAQ en 2015. Elle est responsable de la stratégie commerciale et du pilotage des sujets financiers de même que de la stratégie relations investisseurs.

14.1.4. Direction de BIOPHYTIS BRESIL

La direction de BIOPHYTIS BRESIL est exclusivement exercée par M. Wagner Clayton CORREA (gérant) dont le mandat est à durée indéterminée. Le gérant a tous pouvoirs de représenter BIOPHYTIS BRESIL dans ses rapports avec les tiers dans la limite de son objet social, à l'exception de certaines décisions spécifiques qui requièrent l'approbation des associés. BIOPHYTIS BRESIL n'a pas d'autres organes de gestion, administration ou surveillance.

14.1.5. Direction de BIOPHYTIS INC.

La direction de BIOPHYTIS INC. est exclusivement exercée par Monsieur Stanislas VEILLET (Président).

14.2. CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE

Le Président-Directeur Général, Monsieur Stanislas VEILLET, l'administrateur Monsieur Jean-Gérard GALVEZ, également associé de la société H.M CONSEILS et les administrateurs Madame Nadine COULM et Madame Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH sont actionnaires, directement ou indirectement, de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société.

L'administrateur Madame Micheline KERGOAT est salariée de la société METABRAIN RESEARCH, actionnaire de la Société, laquelle a conclu un contrat de prestations de recherches avec la Société ayant pris effet le 1er août 2015 pour une durée de douze mois et renouvelé par avenant le 1er août 2016 pour une durée supplémentaire de douze mois. L'objet de ce contrat est de permettre à la Société de poursuivre ses activités de recherche et de développement (se référer au paragraphe 22.1.1 du présent document de référence).

Il est précisé que lors du conseil d'administration ayant autorisé la conclusion de ce contrat entre la société METABRAIN RESEARCH et la Société, l'administrateur Madame Micheline KERGOAT s'est abstenue.

Par ailleurs, la Société et la société METABRAIN RESEARCH ont conclu un premier contrat d'application du contrat cadre le 11 juillet 2015 ayant pris effet le 1er août 2015 pour une durée de douze mois et renouvelé par avenant le 1er août 2016 pour une durée supplémentaire de douze mois.

En dehors de ces éléments, à la date du présent document de référence et à la connaissance de la Société, il n'existe pas de conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du Conseil d'administration de la Société et l'intérêt de la Société.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêts potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, des membres du Conseil d'administration et leurs intérêts privés et/ou d'autres devoirs.

De même, la Société n'a connaissance, à cette même date, d'aucun conflit actuel ou potentiel entre les intérêts privés des membres du Comité d'audit, du Comité de rémunérations et de gouvernance ou du Comité Scientifique et l'intérêt de la Société.

A la connaissance de la Société, il n'existe à ce jour aucun pacte ou accord quelconque conclu entre les principaux actionnaires de la Société en vertu duquel un mandataire social serait sélectionné en tant que membre d'un organe d'administration ou de direction ou en tant que membre de la direction générale de cette dernière.

14.3. ENGAGEMENTS DE CONSERVATION PAR LES ADMINISTRATEURS ET LES MEMBRES DE LA DIRECTION GENERALE

A la connaissance de la Société, il n'existe aucune restriction acceptée par les personnes visées au paragraphe 14.1.1 « *Composition du Conseil d'administration* » du présent document de référence concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société, autre que celle résultant des engagements de conservation consentis envers INVEST SECURITIES (en sa qualité de Chef de File et de Teneur de Livre) lors de l'admission des actions de la Société à la cotation sur le marché Alternext Paris.

Monsieur Stanislas VEILLET et la société H.M CONSEILS se sont en effet engagés à ne pas, sans l'accord préalable d'INVEST SECURITIES, directement ou indirectement, offrir, nantir, prêter, céder ou promettre de céder, acquérir une option ou un droit de céder ou autrement transférer ou disposer à quelque titre que ce soit, directement ou indirectement, des actions de la Société ou les valeurs mobilières, donnant droit, immédiatement ou à terme, à des actions de la Société qu'ils détiennent, jusqu'à l'expiration d'une durée de 24 mois suivant la date de première cotation des actions de la Société sur Alternext Paris, soit jusqu'au 13 juillet 2017 inclus.

Lors de l'opération de financement décidée par le conseil d'administration de la Société en date du 3 avril 2017, Monsieur Stanislas VEILLET et Monsieur Jean-Christophe MONTIGNY se sont engagés à ne pas, sans l'accord préalable d'INVEST SECURITIES, directement ou indirectement, offrir, nantir, prêter, céder ou promettre de céder, acquérir une option ou un droit de céder ou autrement transférer ou disposer à quelque titre que ce soit, directement ou indirectement des actions de la Société ou les valeurs mobilières donnant droit, immédiatement ou à terme à des actions de la Société qu'ils détiennent et conclure tout autre contrat ou opération ayant un effet économique équivalent, ni formuler publiquement l'intention

de procéder à une ou plusieurs des opérations énumérées ci-avant jusqu'à l'expiration d'un délai d'une (1) année suivant l'émission des actions ordinaires nouvelles soit le 3 avril 2018.

15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

15.1. REMUNERATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX

L'information du présent chapitre est établie en se référant au code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en septembre 2016 et validé en tant que code de référence par l'AMF. Les tableaux figurant dans la recommandation AMF n°2014-14 sont présentés ci-dessous.

Il n'est pas envisagé de modifier, au titre de l'exercice 2017, la rémunération brute annuelle fixe de Monsieur Stanislas Veillet. Les objectifs de sa rémunération annuelle variable sont fixés chaque année par le Conseil d'administration sur recommandation du Comité des rémunérations.

Tableau N°1 : Tableau de synthèse des rémunérations et des valeurs mobilières attribuées à chaque dirigeant mandataire social

	Exercice 2016	Exercice 2015
Monsieur Stanislas VEILLET - Président – Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice	186 506 €	161 311 €
Valorisation des rémunérations pluri-annuelles	Néant	Néant
Valorisation des BSPCE attribués au cours de l'exercice	Néant	58.500 BSPCE ₁₋₂₀₁₅ , donnant droit à 58.500 actions et 198.800 BSPCE ₂₋₂₀₁₅ donnant droit à 198.800 actions Valorisation totale : 1.452.513 euros
Valorisation des actions attribuées gratuitement au titre de l'exercice	Néant	Néant
Total	186 506 €	1.613.824 €

Il est rappelé que Monsieur Stanislas VEILLET s'est vu attribuer :

- par l'Assemblée Générale du 22 mai 2015, 58.500 BSPCE₁₋₂₀₁₅ dont les conditions sont détaillées au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence. Chacun des 58.500 BSPCE₁₋₂₀₁₅ donne droit à la souscription d'une (1) action ordinaire de valeur nominale de 0,20 euro à un prix de souscription égal à 2,06 euros (soit avec une prime de 1,86 euro par action ordinaire) ;
- par le Conseil d'administration du 23 septembre 2015, faisant usage de la délégation accordée par l'Assemblée Générale du 27 mai 2015, 198.800 BSPCE₂₋₂₀₁₅ dont les conditions sont détaillées au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence. Chacun des 198.800 BSPCE₂₋₂₀₁₅ donne droit à la souscription d'une (1) action

ordinaire de valeur nominale de 0,20 euro à un prix de souscription égal à 10,70 euros (soit avec une prime de 10,50 euros par action ordinaire).

- Au cours de l'exercice 2016, Monsieur Stanislas VEILLET ne s'est vu attribuer aucun BSPCE.

Tableau N°2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Le tableau suivant présente les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2016 et 2015 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

Il n'est pas envisagé de modifier, au titre de l'exercice 2017, la rémunération brute annuelle fixe de Monsieur Stanislas Veillet. Les objectifs de sa rémunération annuelle variable sont fixés chaque année par le Conseil d'administration sur recommandation du Comité des rémunérations.

	Exercice 2016		Exercice 2015	
	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾	Montants dus ⁽¹⁾	Montants versés ⁽²⁾
Monsieur Stanislas VEILLET – Président – Directeur Général (depuis le 22 mai 2015)				
Rémunération fixe	150 000 €	150 000 €	117 640 €	138 961 €
Rémunération variable annuelle	25 000 €	35 000 €	35 000 €	0 €
Rémunération variable pluriannuelle	NA	NA	NA	NA
Rémunération exceptionnelle	NA	NA	NA	NA
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantages en nature	11 506 €	11 506 €	8 671 €	10 656 €
Total	186 506 €	196 506 €	161 311 €	149 617 €

(1) au titre de l'exercice.

(2) au cours de l'exercice.

Monsieur Stanislas VEILLET perçoit conformément à la décision du Conseil d'administration en date du 15 mars 2016 :

- (i) une rémunération brute annuelle fixe de 150.000 euros payable sur douze (12) mois et une rémunération annuelle variable pouvant aller jusqu'à 50.000 euros, payable dans les deux (2) mois de la clôture de l'exercice social concerné, et fonction de l'atteinte d'objectifs annuels basés (a) sur l'autorisation, avant la fin de l'exercice 2016, par l'autorité compétente belge relative au lancement des études cliniques de Phase II pour le candidat médicament BIO101, (b) sur l'obtention d'un avis favorable, avant la fin de l'exercice 2016, par l'autorité compétente du dossier relatif au plan de développement clinique et réglementaire pour le candidat médicament BIO201, (c) sur le renforcement des fonds propres : levée de fonds d'au moins 10.000.000 euros et enfin (d) sur le transfert de l'ensemble des équipes à l'Université de Pierre et Marie Curie avant le mois de juin 2016 ;

- (ii) une indemnité en cas de révocation pour quelque motif que ce soit sauf faute grave ou lourde (au sens de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation) correspondant à une année de la rémunération fixe brute applicable à la date de la révocation.

Monsieur Stanislas VEILLET bénéficie par ailleurs d'un contrat d'assurance chômage privée « GSC », dont le coût est pris en charge par la Société en tant qu'avantage en nature.

Il peut prétendre au remboursement des frais exposés dans le cadre de l'accomplissement de son mandat de Président – Directeur Général.

Tableau N°3 : Jetons de présence et autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants		
Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2016	Montants versés au cours de l'exercice 2015
Jean-Gérard GALVEZ		
Jetons de présence	18.000 € ⁽¹⁾	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
Total	18.000 €	Néant
Micheline KERGOAT		
Jetons de présence	Néant	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
Total	Néant	Néant
Nadine COULM		
Jetons de présence	18.000 € ⁽²⁾	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
Total	18.000 €	Néant
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH		
Jetons de présence	18.000 € ⁽³⁾	Néant
Autres rémunérations	Néant	Néant
Total	18.000 €	Néant

(1) 18.000 euros lui sont dus au titre de l'exercice 2016.

(2) 18.000 euros lui sont dus au titre de l'exercice 2016.

(3) 18.000 euros lui sont dus au titre de l'exercice 2016.

Il n'est pas envisagé, au titre de l'exercice 2017, de modifier le montant versé aux administrateurs en jetons de présence dans le cadre de l'enveloppe fixée en assemblée générale, laquelle représente un montant de 3.000 euros par administrateur.

Tableau N°4 : Options de souscription ou d'achat d'actions, BSPCE ou BSA attribués durant les exercices clos les 31 décembre 2016 et 2015 à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toutes les sociétés du groupe

Dirigeants mandataires sociaux	N° et date du plan	Nature des options (achat ou souscription)	Valorisation des BSPCE/BSA selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Nombre de BSPCE /BSA attribués durant l'exercice	Prix d'exercice	Période d'exercice
Stanislas VEILLET Président - Directeur général Ex-Président de la Société (sous forme de SAS jusqu'au 22 mai 2015)						
2016	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2015	BSPCE ₁₋₂₀₁₅ attribués le 22 mai 2015	BSPCE ₁₋₂₀₁₅	238.309 €	58.500	2,06 €	A tout moment depuis le 13 juillet 2015 (admission sur Alternext) et jusqu'au 22 mai 2019
	BSPCE ₂₋₂₀₁₅ attribués le 23 septembre 2015	BSPCE ₂₋₂₀₁₅	1.214.204 €	198.800	10,70 €	Exercibles à concurrence (i) de 33,33% entre le 23 septembre 2015 et le 23 septembre 2016, (ii) de 66,66%, entre le 23 septembre 2016 et le septembre 2017 et (iii) en totalité, à compter du 23 septembre 2017 jusqu'au 23 septembre 2019

Les termes et conditions des différentes valeurs mobilières sont plus amplement détaillés au paragraphe 21.1.5 du présent Document de référence.

Tableau N°5 : Options de souscription ou d'achat d'actions, BSPCE ou BSA levés durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social

Néant

Tableau N°6 : Actions attribuées gratuitement durant les exercices clos les 31 décembre 2016 et 2015 à chaque mandataire social

Néant

Tableau n°7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social

Néant

Tableau n°8 : Historique des attributions d'options de souscriptions ou d'achat d'actions, de BSPCE ou de BSA – Information sur les BSPCE/BSA

Information sur les BSPCE/BSA en cours de validité émis en faveur des mandataires sociaux			
	BSPCE₁₋₂₀₁₅	BSPCE₂₋₂₀₁₅	BSA₂₀₁₅
Date de l'assemblée	22 mai 2015	27 mai 2015	27 mai 2015
Date du conseil d'administration	N/A	23 septembre 2015	4 août 2015
Nombre total d'actions pouvant être souscrites, dont le nombre pouvant être souscrit par :	58.500 (1 BSPCE ₁₋₂₀₁₅ donne droit à 1 action)	198.800 (1 BSPCE ₂₋₂₀₁₅ donne droit à 1 action)	54.000 (1 BSA ₂₀₁₅ donne droit à 1 action)
Le Président-Directeur Général - M. Stanislas VEILLET	58 500	198.800	N/A
L'administrateur – Monsieur Jean-Gérard GALVEZ	N/A	N/A	18.000
L'administrateur – Mme Micheline KERGOAT	N/A	N/A	N/A
L'administrateur – Mme Nadine COULM	N/A	N/A	18.000
L'administrateur – Mme Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	N/A	N/A	18.000 (dont 12.000 en vigueur à ce jour)

Point de départ d'exercice	22 mai 2015	23 septembre 2015	Date de la souscription
Date d'expiration	22 mai 2019	23 septembre 2019	Au plus tard 4 ans à compter de la date de souscription
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	2,06 euros	10,70 €	8,40 €
Modalités d'exercice	Le ou les Titulaire(s) ne pourra(ont) exercer les BSPCE ₁₋₂₀₁₅ que si, à la Date d'Exercice, il(s) est (sont) salarié(s) de la Société ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés	Le ou les Titulaire(s) ne pourra(ont) exercer les BSPCE ₂₋₂₀₁₅ que si, à la Date d'Exercice, il(s) est (sont) salarié(s) de la Société ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés	N/A
Nombre d'actions souscrites à ce jour	0	0	6.000
Nombre cumulé de BSPCE ₂₀₁₅ ou BSA ₂₀₁₅ annulés	0	0	0
BSPCE ₂₀₁₅ ou BSA ₂₀₁₅ restant en fin d'exercice	58.500	198.800	48.000

Les attributions de BSPCE/BSA aux dirigeants mandataires sociaux sont détaillées également au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence.

Tableau N°9 : Options de souscription ou d'achat d'actions, BSPCE ou BSA et autres titres consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options ou bons levés par ces derniers au cours des exercices 2015 et 2016

Options consenties aux dix premiers salariés <u>non mandataires sociaux</u> attributaires et BSPCE/BSA exercés par ces derniers	Nombre total de BSPCE/BSA attribués / d'actions souscrites	Prix moyen pondéré	2015	2016
Options, BSPCE, BSA et autres instruments financiers consenti(e)s par la Société aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires de la Société (information globale)	381.900 (dont 39.700 devenus caducs du fait du départ d'un salarié)	7,61 €	136.500 BSPCE ₁₋₂₀₁₅ (AG du 22 mai 2015) 225.400 BSPCE ₂₋₂₀₁₅ (AG du 27 mai 2015 et CA du 23 septembre 2015) 20.000 BSPCE ₂₋₂₀₁₅ (AG du 27 mai 2015 et CA du 4 décembre 2015)	39.700 BSPCE ₂₋₂₀₁₅ (AG du 27 mai 2015 et CA du 15 mars 2016)
Options, BSPCE, BSA et autres instruments financiers détenu(e)s sur la Société, levées par les dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires de la Société (information globale)	28.000	2,06 €	Néant	28.000

Tableau N°10 : Historique des attributions gratuites d'actions

Néant

Tableau N°11 : Précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants

Dirigeants mandataires sociaux	Date de début de mandat Date de fin de mandat	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
Stanislas VEILLET (Président-Directeur Général (sous forme de SA))	Début : 22 mai 2015 Fin : Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017	Non	Non	Oui, pour les cas de révocation pour quelque motif que ce soit sauf faute grave ou lourde (au sens de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation), cette indemnité correspondant à une année de la rémunération fixe brute applicable à la date de la révocation	Non

BIOPHYTIS BRESIL

M. Wagner Clayton CORREA, gérant de BIOPHYTIS BRESIL, ne perçoit plus aucune rémunération.

BIOPHYTIS INC.

Monsieur Stanislas VEILLET ne perçoit aucune rémunération en sa qualité de Président de BIOPHYTIS INC.

15.2. SOMMES PROVISIONNEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES ET AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES MANDATAIRES SOCIAUX

Aucune somme n'a été provisionnée ou constatée par la Société aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'avantages au profit des mandataires sociaux de la Société.

Aucune somme n'a été provisionnée ou constatée par BIOPHYTIS BRESIL aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'avantages au profit du Gérant de BIOPHYTIS BRESIL.

Aucune somme n'a été provisionnée ou constatée par BIOPHYTIS Inc. aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'avantages au profit du Président de BIOPHYTIS Inc.

15.3. ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT, BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS, OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS OU AUTRES TITRES ATTRIBUES AUX MANDATAIRES SOCIAUX

Le tableau suivant présente à la date du présent document de référence, l'ensemble des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE) émis par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux et dirigeants.

Titulaires des BSPCE (mandataires sociaux et dirigeants)	BSPCE₁₋₂₀₁₅ attribués lors de l'Assemblée Générale du 22 mai 2015	BSPCE₂₋₂₀₁₅ attribués lors du Conseil d'administration du 23 septembre 2015 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 27 mai 2015)	BSA₂₀₁₅ attribués lors du Conseil d'administration du 4 août 2015 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 27 mai 2015)
Stanislas VEILLET Président – Directeur Général	58.500	198.800	N/A
Jean-Gérard GALVEZ Administrateur	N/A	N/A	18.000
Nadine COULM Administrateur	N/A	N/A	18.000
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH Administrateur	N/A	N/A	18.000 (dont 12.000 en vigueur à ce jour)
TOTAL	58.500	198.800	54.000 (dont 48.000 en vigueur à ce jour)

Une description détaillée des caractéristiques des BSPCE₂₋₂₀₁₅ et des BSA₂₀₁₅ mentionnés ci-dessus figure au paragraphe 21.1.5 du présent document de référence.

A la date du présent document de référence, (i) l'exercice de chaque BSPCE₁₋₂₀₁₅ attribués le 22 mai 2015 donne droit à 1 action ordinaire nouvelle de la Société, de valeur nominale de 0,20 € au prix de souscription de 2,06 € et (ii) l'exercice de chaque BSPCE₂₋₂₀₁₅ attribués le 23 septembre 2015 donne droit à 1 action ordinaire nouvelle de la Société, de valeur nominale de 0,20 euro au prix de souscription de 10,70 €.

A la date du présent document de référence, l'exercice de chaque BSA₂₀₁₅ attribués le 4 août 2015 donne droit à 1 action ordinaire nouvelle de la Société, de valeur nominale de 0,20 € au prix de souscription de 8,40 €.

15.4. ELEMENTS DE REMUNERATION ET AVANTAGES DUS OU SUSCEPTIBLES D'ETRE DUS A RAISON OU POSTERIEUREMENT A LA CESSATION DES FONCTIONS DE DIRIGEANTS DE LA SOCIETE

Conformément aux dispositions statutaires, Monsieur Stanislas VEILLET est susceptible d'être révoqué librement de ses fonctions de Président - Directeur général par le Conseil d'administration de la Société.

Monsieur Stanislas VEILLET perçoit une indemnité en cas de révocation pour quelque motif que ce soit sauf faute grave ou lourde (au sens de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation) correspondant à une année de la rémunération fixe brute applicable à la date de la révocation.

Monsieur Stanislas VEILLET bénéficie d'un contrat d'assurance chômage privée « GSC », dont le coût est pris en charge par la Société en tant qu'avantage en nature.

15.5. PRETS ET GARANTIES ACCORDES AUX DIRIGEANTS

Néant.

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1. DIRECTION DE LA SOCIETE

La Société est une société anonyme à Conseil d'administration. La composition détaillée du Conseil d'administration figure au paragraphe 14.1 « *Dirigeants et administrateurs* ».

Le Conseil d'administration a opté lors de la transformation effective de la Société de société par actions simplifiée en société anonyme, le 22 mai 2015, pour un cumul des mandats de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général.

Monsieur Stanislas VEILLET est Président – Directeur Général de la Société depuis le 22 mai 2015 (étant précisé qu'il était Président de la Société sous forme de société par actions simplifiée depuis sa création le 15 septembre 2006).

La Société est représentée à l'égard des tiers par Monsieur Stanislas VEILLET.

16.2. INFORMATIONS SUR LES CONTRATS LIANT LES DIRIGEANTS ET LA SOCIETE

Aucun contrat ne lie les dirigeants à la Société à la date du présent document de référence.

16.3. CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

16.3.1. Conseil d'administration

- **Fonctionnement du Conseil d'administration :**

La composition et les informations relatives aux membres du Conseil d'administration font l'objet des développements présentés au chapitre 14 du présent document de référence.

L'Assemblée Générale peut allouer aux administrateurs, en rémunération de leur activité et en fonction de leur assiduité, à titre de jetons de présence, une somme fixe annuelle, qui est répartie librement entre les administrateurs par le Conseil d'administration.

Le règlement intérieur a été adopté par le Conseil d'administration du 22 mai 2015 afin de préciser, notamment, le rôle et la composition du Conseil d'administration, les principes de conduite, les obligations des membres du Conseil d'administration de la Société en complément des dispositions légales et statutaires applicables.

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.

Chaque membre du Conseil d'administration s'engage notamment à maintenir son indépendance d'analyse, de jugement et d'action et à participer activement aux travaux du conseil. Il informe le conseil des situations de conflit d'intérêt auxquelles il pourrait se trouver

confronté. En outre, le règlement intérieur rappelle la réglementation relative à la diffusion et à l'utilisation d'informations privilégiées en vigueur et précise que ses membres doivent s'abstenir d'effectuer des opérations sur les titres de la Société lorsqu'ils disposent d'informations privilégiées. Chaque membre du Conseil d'administration est tenu de déclarer à la Société et à l'AMF les opérations sur les titres de la Société qu'il effectue directement ou indirectement.

Conformément à la recommandation 1 du code Middlednext, le règlement intérieur de la Société prévoit également une obligation absolue de confidentialité et une obligation de respect du secret des délibérations pour les membres du Conseil d'administration.

La Société considère qu'elle dispose, d'ores et déjà, en la personne de Monsieur Jean Gérard GALVEZ, de Madame Nadine COULM et de Madame Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH et de Madame Jean M. Franchi, de quatre administrateurs indépendants, au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en septembre 2016 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'AMF, à savoir :

- ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années, et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société ou d'une société de son groupe ;
- ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la Société ou son groupe (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 l'entreprise.

- **Fonctionnement de la Direction Générale :**

La composition et les informations relatives aux membres de la Direction Générale font l'objet de développements présentés au chapitre 14 du présent document de référence.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société, sous réserve des limitations de pouvoirs prévues au Règlement Intérieur arrêté par le Conseil d'administration en date du 22 mai 2015 et modifié par le Conseil d'administration le 13 juin 2016.

16.3.2. Comités spécialisés

Le Conseil d'administration pourra constituer des comités dont il fixera la composition et les attributions et, le cas échéant, la rémunération de ses membres.

Chaque comité a un rôle d'étude, d'analyse et de conseil sur certaines délibérations du conseil relevant de sa compétence. Il a également pour rôle d'étudier les sujets et/ou projets que le

Conseil ou son Président renvoient à son examen. Il n'a pas de pouvoir de décision. Il émet, dans son domaine de compétence, des propositions, des recommandations et avis selon le cas. Il a un pouvoir consultatif et agit sous l'autorité du conseil d'administration dont il est l'émanation et à qui il rend compte.

La Société dispose d'un Comité de Rémunérations et de Gouvernance mis en place le 23 septembre 2015, d'un Comité Scientifique mis en place le 14 avril 2016 et d'un Comité d'Audit mis en place le 4 décembre 2015.

16.3.3. Comité d'Audit

Le Comité d'audit se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire et au moins 4 fois par an, dont 2 fois avant la réunion du Conseil d'administration arrêtant les comptes annuels et les comptes semestriels de la Société, sur convocation de son Président.

- **Composition**

Le Comité d'audit est composé de 2 membres au moins désignés par le Conseil d'administration de la Société. Les membres du Comité d'audit peuvent être ou non administrateurs ou actionnaires de la Société, étant toutefois précisé que le Comité d'audit est composé, dans la mesure du possible, de deux tiers de membres indépendants et doit, en tout état de cause, comprendre au moins un administrateur indépendant.

Le Président du Comité d'audit est désigné par le Conseil d'administration de la Société pour la durée de son mandat de membre du Comité.

La durée des mandats des membres du Comité d'audit est de trois (3) ans prenant fin lors de la première réunion du Conseil d'administration se tenant après l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle appelée à statuer sur les comptes.

Le mandat des membres du Comité d'audit est renouvelable.

Le Comité d'audit se compose, depuis le 4 décembre 2015, de :

- Nadine COULM, Président du Comité d'audit, également administrateur de la Société ;
- Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH, également administrateur et Président du Comité de Rémunérations et de Gouvernance de la Société.

- **Attributions**

Le Comité d'audit est chargé d'assister le Conseil d'administration à :

- veiller à la sincérité des états financiers, à la qualité du contrôle interne, à la qualité et à la pertinence de l'information financière fournie ;
- évaluer l'existence et la pertinence des procédures de contrôle financier et d'audit interne ;
- apprécier la pertinence de la politique comptable de la Société ;

- examiner les comptes sociaux de la Société ainsi que l'information délivrée avant leur présentation au Conseil d'administration ;
- examiner les changements et adaptations des principes et règles comptables utilisés dans le cadre de l'établissement des comptes sociaux ainsi que leur pertinence ;
- examiner les candidats proposés aux fonctions de commissaire aux comptes titulaire ou commissaire aux comptes suppléant, voire proposer la désignation des commissaires aux comptes ;
- s'assurer de l'indépendance et de la compétence des commissaires aux comptes et veiller à la bonne exécution de leur mission ;
- examiner les risques significatifs pour la Société, et notamment les risques et engagements hors bilan.

A ce titre, le Comité d'audit émet des avis, propositions et recommandations au Conseil d'administration et lui rend régulièrement compte de ses travaux.

- **Fonctionnement**

Le Comité d'audit se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire et au moins 2 fois par an avant la réunion du Conseil d'administration arrêtant les comptes annuels et les comptes semestriels de la Société, sur convocation de son Président.

Les convocations sont adressées par tous moyens écrits (notamment par e-mail) avec un délai de prévenance de 5 jours sauf urgence. Le Comité d'audit peut également être convoqué verbalement. Si tous les membres du Comité d'audit sont présents ou représentés, les réunions pourront se tenir sans préavis.

Le Comité d'audit ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présent ou participe par des moyens de visioconférence ou de télécommunication ou est représenté. Par exception à ce qui précède, dans l'hypothèse où le Comité d'audit ne serait composé que de deux (2) membres, le Comité d'audit ne délibèrera valablement que si les deux (2) membres en question sont présents ou participent par des moyens de visioconférence ou de télécommunication ou sont représentés.

Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés, la voix du Président est prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres peuvent se faire représenter par tout autre membre du Comité d'audit dans la limite de deux mandats de représentation par membre.

Le Comité d'audit rend compte de sa mission au Conseil d'administration selon les termes convenus avec ce dernier. Il lui communique également ses recommandations, préconisations et avis.

Un compte rendu écrit de chaque réunion est établi.

16.3.4. Comité Scientifique

Le Comité Scientifique se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire et au moins une (1) fois par an, sur convocation de son Président.

- **Composition**

Le Comité Scientifique est composé d'au moins cinq (5) membres désignés par le Conseil d'administration de la Société. Les membres du Comité Scientifique peuvent être ou non administrateurs ou actionnaires de la Société.

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 Scientifique.

Le Président du Comité Scientifique est désigné par le Conseil d'administration de la Société pour la durée de son mandat de membre du Comité.

La durée des mandats des membres du Comité Scientifique est de cinq (5) ans prenant fin lors de la première réunion du Conseil d'administration se tenant après l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle appelée à statuer sur les comptes.

Le mandat des membres du Comité Scientifique est renouvelable.

Le Comité Scientifique se compose, depuis le 14 avril 2016, de :

- Professeur Jean MARIANI, Praticien hospitalier à l'hôpital Charles Foix, Directeur de l'Institut de la Longévité Charles Foix, Président du Comité Scientifique ;
- Professeur José-Alain SAHEL, Médecin ophtalmologiste, Directeur de l'Institut de la Vision ;
- Professeur René LAFONT, Professeur émérite à l'UPMC, Directeur scientifique de la Société ;
- Professeur Philippe GUILLET, Docteur en médecine, Gériatre (UPMC – Paris VI) ;
- Professeur Ivana KIM, Professeure à la Harvard Medical School, Directrice d'Unité au Massachusetts Eye and Ear, Co-directrice du département d'Ophtalmologie de la Harvard Medical School et directrice de l'Unité Dégénération Maculaire au Massachusetts Eye and Ear ;
- Professeur Roger A. FIELDING, Professeur à la Friedman School of Nutrition Science and Policy et à la Harvard Medical School ; Directeur des Etudes Humaines au Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging.

- **Attributions**

Le Comité Scientifique est chargé d'assister le Conseil d'administration à :

- l'étude des plans de développement de produits nutraceutiques ou de candidats médicaments, pour formuler un avis sur leur cohérence scientifique ou réglementaire ;

- l'analyse des principaux résultats scientifiques ou cliniques, pour participer à leur interprétation et formuler un avis sur la poursuite, la réorientation ou l'arrêt d'un projet de recherche à certaines étapes-clefs ;
- l'évaluation scientifique des nouveaux projets de recherche, avant leur dépôt s'ils font l'objet d'une demande de subvention et/ou avant leur démarrage effectif, pour positionner le projet dans le contexte scientifique et réglementaire mondial et en préciser le caractère innovant ;
- l'étude des principaux dossiers scientifico-réglementaires préparés par la Société pour avis et suggestions d'éventuels compléments/aménagements, avant dépôt aux agences réglementaires (EFSA, EMA...).

- **Fonctionnement**

Le Comité Scientifique se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire et au moins une (1) fois par an, sur convocation de son Président.

Les convocations sont adressées par tous moyens écrits (notamment par e-mail) avec un délai de prévenance de cinq (5) jours sauf urgence. Le Comité Scientifique peut être également convoqué verbalement. Si tous les membres du Comité Scientifique sont présents ou représentés, les réunions peuvent se tenir sans préavis.

Le Comité Scientifique ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présent ou participe par des moyens de visioconférence ou de télécommunication ou est représenté. Par exception à ce qui précède, dans l'hypothèse où le Comité Scientifique ne serait composé que de deux (2) membres, le Comité Scientifique ne délibère valablement que si les deux (2) membres en question sont présents ou participent par des moyens de visioconférence ou de télécommunication ou sont représentés.

Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés, la voix du Président est prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres peuvent se faire représenter par tout autre membre du Comité Scientifique dans la limite de deux mandats de représentation par membre.

Le Comité Scientifique rend compte de sa mission au Conseil d'administration selon les termes convenus avec ce dernier. Il lui communique également ses recommandations, préconisations et avis.

Un compte rendu écrit de chaque réunion est établi.

16.3.5. Comité de Rémunérations et de Gouvernance

- **Composition**

Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance est composé de deux (2) membres au minimum désignés par le Conseil d'administration de la Société. Les membres du Comité de Rémunérations et de Gouvernance peuvent être ou non administrateurs ou actionnaires de la Société, étant toutefois précisé que le Comité de Rémunérations et de Gouvernance doit au moins comprendre un administrateur indépendant.

Aucun membre du Conseil d'administration exerçant des fonctions de direction au sein de la Société ne peut être membre du comité des rémunérations.

Le Président du Comité de Rémunérations et de Gouvernance est désigné par le Conseil d'administration de la Société pour la durée de son mandat de membre du Comité.

La durée des mandats des membres du Comité de Rémunérations et de Gouvernance est de trois (3) ans prenant fin lors de la première réunion du Conseil d'administration se tenant après l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle appelée à statuer sur les comptes.

Le mandat des membres du Comité de Rémunérations et de Gouvernance est renouvelable.

Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance se compose, depuis le 23 septembre 2015, de :

- Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH, Président du Comité de Rémunérations et de Gouvernance, également administrateur et membre du Comité d'audit de la Société ;
- Jean-Gérard GALVEZ, également administrateur de la Société.

- **Attributions**

Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance a pour attribution de :

- de présenter des recommandations au Conseil d'administration (i) en matière de rémunérations (fixe et variable) des mandataires sociaux et des principaux cadres dirigeants, et notamment contribuer à l'examen des modes de rémunération, de fixations des objectifs et des bonus sur objectifs et d'incitation des mandataires sociaux ; (ii) sur le recrutement, la formation, le perfectionnement, le maintien en poste des salariés par des programmes de rémunérations ; et (iii) sur la politique d'actionariat et d'outils d'intéressement des dirigeants et des salariés en tenant compte des objectifs de la Société et des performances individuelles et collectives réalisées, en ce compris la fixation et/ou la modification des conditions d'attribution ou d'exercice de valeurs mobilières attribuées aux dirigeants ou salariés, et, le cas échéant, l'atteinte des objectifs permettant l'exercice desdites valeurs mobilières tels que prévus dans les termes et conditions desdites valeurs mobilières ;
- de participer à la mise en place des organes de gouvernement de la Société ;
- d'identifier, d'évaluer et de proposer la nomination d'administrateurs indépendants en vue d'une bonne gouvernance de la Société ;
- de se prononcer sur toute autre question relative aux ressources humaines qu'il considère approprié ou dont il est saisi par le Conseil d'administration.

Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance n'a qu'un pouvoir consultatif.

- **Fonctionnement**

Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance se réunit aussi souvent qu'il l'estime nécessaire et au moins deux (2) fois par an, sur convocation de son Président.

Les convocations sont adressées par tous moyens écrits (notamment par e-mail) avec un délai de prévenance de cinq (5) jours sauf urgence. Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance peut être également convoqué verbalement. Si tous les membres du Comité de

Rémunérations et de Gouvernance sont présents ou représentés, les réunions peuvent se tenir sans préavis.

Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présent ou participe par des moyens de visioconférence ou de télécommunication ou est représenté. Par exception à ce qui précède, dans l'hypothèse où le Comité de Rémunérations et de Gouvernance ne serait composé que de deux (2) membres, le Comité de Rémunérations et de Gouvernance ne délibère valablement que si les deux (2) membres en question sont présents ou participent par des moyens de visioconférence ou de télécommunication ou sont représentés.

Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés, la voix du Président est prépondérante en cas de partage des voix.

Les membres peuvent se faire représenter par tout autre membre du Comité de Rémunérations et de Gouvernance dans la limite de deux mandats de représentation par membre.

Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance rend compte de sa mission au Conseil d'administration selon les termes convenus avec ce dernier. Il lui communique également ses recommandations, préconisations et avis.

Un compte rendu écrit de chaque réunion est établi.

16.3.6. Censeurs

L'article 17.VI des statuts prévoit la faculté pour l'Assemblée Générale Ordinaire de nommer, à sa discrétion, trois personnes au maximum, personnes physiques ou personnes morales, actionnaires ou non, pour un mandat de trois années expirant lors de l'Assemblée Générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leurs fonctions. Ce mandat est renouvelable sans limite.

Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du Conseil d'administration. Ils exercent auprès de la Société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Ils étudient les questions que le Conseil d'administration ou son Président peut soumettre, pour avis, à leur examen.

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du Conseil d'administration au même titre que les administrateurs. Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas du droit de vote au Conseil.

Les censeurs sont soumis aux mêmes obligations de confidentialité que celles auxquelles sont tenus les membres du Conseil d'administration.

A la date d'enregistrement du présent document de référence, aucun censeur n'a été nommé.

16.4. DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Dans le cadre de son développement, la Société entend améliorer ses principes en matière de gouvernance en se référant notamment au Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées MiddleNext⁹⁵, tel que publié en septembre 2016, dans la mesure où les principes qu'il contient seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société.

Le tableau ci-dessous détaille l'avancement des réflexions de la Société quant à l'application des principes du code MiddleNext :

⁹⁵http://www.middlenext.com/IMG/pdf/2016_CodeMiddlenext-PDF_Version_Finale.pdf

- la Société estime être en conformité avec les recommandations du code Middledenext figurant dans le tableau sous la rubrique « Adoptée » ;
- la Société est en cours de réflexion sur les recommandations du code Middledenext sur lesquelles elle estime ne pas être en conformité à ce jour et qui figurent dans le tableau sous la rubrique « En Cours ».

A cet égard, la Société estime qu'à la date du présent document de référence, elle n'est pas encore en conformité avec les recommandations ci-après du code Middledenext et ce, pour les raisons suivantes :

- Mise en place d'une évaluation des travaux de conseil (R 11) : la Société n'effectue pas à ce jour d'auto-évaluation des travaux de son Conseil d'administration. La Société entend se conformer, au cours de l'exercice 2017, à la recommandation du Code MiddleNext en la matière, et veiller à ce qu'une auto-évaluation du Conseil d'administration soit réalisée chaque année : le Président – Directeur Général invitera ainsi une fois par an, les administrateurs à s'exprimer sur le fonctionnement du Conseil et sur la préparation de ses travaux.
- Préparation de la succession des « dirigeants » (R 14) : la Société considère qu'elle n'a pas respecté la recommandation sur la succession des « dirigeants » au cours de l'exercice 2016, étant rappelé que cette recommandation résulte du Code MiddleNext modifié en septembre 2016. Le Conseil d'administration entend, au cours de l'exercice 2017, se conformer avec cette nouvelle recommandation.
- Stock-options et attribution gratuite d'actions (R 18) : à ce jour, la Société n'a pas encore attribué de stock-options ni d'actions gratuites ; elle entend se conformer à la recommandation du Code MiddleNext sur ce sujet dès qu'elle décidera d'une telle attribution.
- Revue des points de vigilance (R 19) : la Société considère qu'elle n'a pas respecté la recommandation sur la revue des points de vigilance, étant rappelé que cette recommandation résulte du Code MiddleNext modifié en septembre 2016. La Société entend soumettre à son Conseil d'administration, au cours de l'exercice 2017, les points de vigilance prévus par le Code MiddleNext afin que les administrateurs en prennent connaissance et les revoient.

Recommandations du Code MiddleNext	Adoptée	Sera adoptée
I. Le pouvoir de surveillance		
R 1 : Déontologie des membres du conseil	X	
R 2 : Conflits d'intérêts	X	
R 3 : Composition du conseil – Présence de membres indépendants au sein du conseil	X	
R 4 : Information des membres du conseil	X	
R 5 : Organisation des réunions du conseil et des comités	X	
R 6 : Mise en place de comités	X	
R 7 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X	
R 8 : Choix de chaque administrateur	X	
R 9 : Durée des mandats des membres du conseil	X	
R 10 : Rémunération de l'administrateur	X	
R 11 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil		X
R 12 : Relation avec les actionnaires	X	
II. Le pouvoir exécutif		
R 13 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X	
R 14 : Préparation de la succession des « dirigeants »		X
R 15 : Cumul contrat de travail et mandat social	X	

R 16 : Indemnités de départ	X	
R 17 : Régimes de retraite supplémentaires	X	
R 18 : Stock-options et attribution gratuite d'actions		X
R 19 : Revue des points de vigilance		X

(I) Règlement intérieur

Le Conseil d'administration s'est doté le 22 mai 2015 d'un règlement intérieur contenant les rubriques recommandées par le Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées MiddleNext⁹⁶, tel que publié en septembre 2016, et dont l'objet est de définir les modalités de son organisation et fonctionnement en complément des dispositions légales et statutaires en vigueur.

Le nouveau code MiddleNext, publié en septembre 2016, ayant étendu ses recommandations relatives au contenu du règlement intérieur, lequel doit notamment contenir des informations sur les modalités de protection des dirigeants sociaux ainsi que sur la succession du dirigeant et des personnes clés, la Société envisage de modifier son règlement intérieur afin d'y intégrer ces nouvelles recommandations.

(II) Cumul des mandats de président du conseil d'administration et de directeur général

Le Conseil d'administration a opté pour un cumul des mandats de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général le 22 mai 2015.

(III) Administrateurs indépendants

La Société considère qu'elle dispose, d'ores et déjà, en la personne de Jean-Gérard GALVEZ, de Nadine COULM, Jean M. Franchi et de Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH de 4 administrateurs indépendants, au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites MiddleNext auquel la Société entend se conformer, à savoir :

- ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années, et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la société ou d'une société de son groupe ;
- ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la société ou son groupe (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 l'entreprise.

Jean-Gérard GALVEZ n'a reçu aucune rémunération au cours de l'année 2015 ni au cours de l'année 2016 au titre de son mandat d'administrateur (18.000 euros lui ont été néanmoins

⁹⁶ http://www.middlenext.com/IMG/pdf/2016_CodeMiddlenext-PDF_Version_Finale.pdf

versés au titre des jetons de présence pour l'année 2015 et 18.000 euros lui sont dus au titre des jetons de présence pour l'année 2016, comme décrit ci-dessus au tableau n°3 du paragraphe 15.1).

Nadine COULM et Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH ont été nommées administrateurs le 22 mai 2015. Elles n'ont reçu aucune rémunération au cours des années 2016 et 2015 (18.000 euros leur ont été néanmoins versés au titre des jetons de présence pour l'année 2015 et 18.000 euros leur sont dus au titre des jetons de présence pour l'année 2016, comme décrit ci-dessus au tableau n°3 du paragraphe 15.1).

Madame Jean M. Franchi a été nommée administratrice le 16 juin 2017.

Les administrateurs indépendants perçoivent des jetons de présence, à hauteur de 3.000 euros par réunion du Conseil d'Administration à laquelle certains assistent depuis le 22 mai 2015.

La Société n'a pas d'administrateur représentant les salariés.

16.5. RAPPORT DU PRESIDENT SUR LE CONTROLE INTERNE

La Société n'a pas l'obligation d'établir un rapport sur son contrôle interne prévue à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

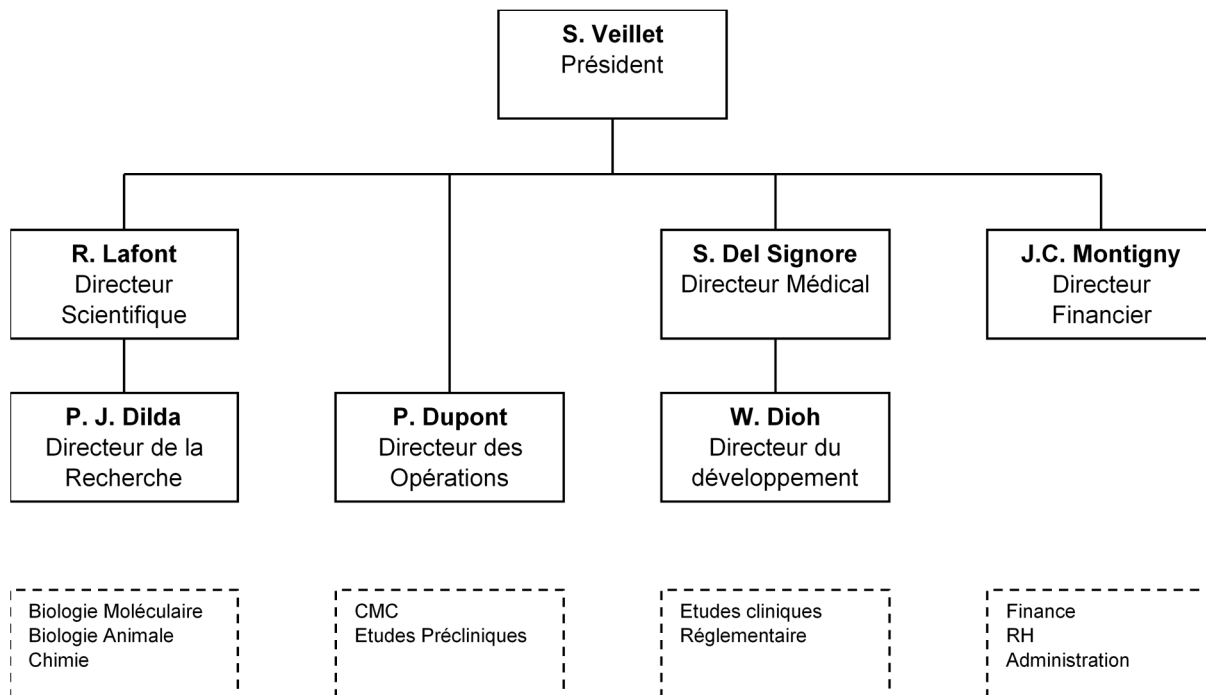
A la date du présent document de référence, la Société dispose néanmoins de procédure de contrôle interne relative à l'information comptable et financière, en particulier, la séparation des tâches est respectée :

- la fonction comptable est effectuée par l'expert-comptable tant pour les comptes annuels que consolidés, personnes extérieures à la société ne disposant pas de la signature bancaire,
- la Société a externalisé l'établissement des paies auprès de l'expert-comptable,
- la Société a mis en place une procédure en matière de délégations de pouvoirs et de signatures pour les paiements de factures et la signature des bons de commandes.

17. SALARIÉS

17.1. NOMBRE DE SALARIES ET REPARTITION PAR FONCTION

17.1.1. Organigramme opérationnel à la date d'enregistrement du présent Document de référence



17.1.2. Nombre et répartition des effectifs

A la date de présentation du présent Document de référence, la Société emploie 14 salariés dans le cadre de contrat de travail à durée indéterminée.

Durant l'exercice, un salarié a été embauché en juillet 2016 en qualité d'assistante administrative et il a été mis fin en novembre 2016 à la période d'essai d'un salarié qui a acquiescé à cette démarche. Le total de l'effectif salarié de la Société n'a donc pas évolué.

Les salariés bénéficient tous du statut « *Cadre* ».

Le Président-directeur général de la Société, Stanislas VEILLET ne bénéficie pas d'un contrat de travail. La Société a souscrit, à son profit, en 2009 une assurance-chômage privée « GSC ». Le paiement par la Société des cotisations dues au titre de cette assurance s'analyse comme un avantage en nature soumis à charges et cotisations de sécurité sociale.

17.1.3. Statut collectif

La Société applique la Convention Collective Nationale du « *Commerce de détail et de gros à prédominance alimentaire* ».

Il n'existe aucun accord collectif d'entreprise ou de règlement intérieur.

Aucun engagement unilatéral ou usage n'est en vigueur au sein de la Société.

La Société ne compte aucun représentant du personnel.

17.1.4. Clauses des contrats de travail

Les contrats de travail, établis selon le même modèle, contiennent notamment les clauses suivantes :

- une clause organisant le transfert de la propriété intellectuelle de certaines inventions,
- une clause de confidentialité,
- une clause de non-débauchage et de non-sollicitation pour une période de 12 mois suivant la cessation par le salarié de ses fonctions.

Aucun salarié de la Société ne bénéficie actuellement d'une clause dite de « golden-parachute » en cas de rupture de son contrat de travail.

17.1.5. Durée du travail

L'ensemble des salariés sont soumis à une convention de forfait-jours sur l'année en application des dispositions de la Convention Collective Nationale du « Commerce de détail et de gros à prédominance alimentaire ».

17.1.6. Litiges

Aucun litige n'a jamais opposé la Société à l'un de ses salariés (anciens ou actuels).

17.1.7. Rémunération

La masse salariale brute (base brute fiscale) totale de la Société s'est élevée à :

- 424.262 euros en 2013 ;
- 452.458 euros en 2014 ;
- 703.843 euros en 2015 ;
- 1.140.367 euros en 2016.

17.2. PARTICIPATIONS ET STOCK OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION

A la date du présent Document de référence, la participation directe et indirecte des membres de la direction générale (le Président-Directeur général) et du Conseil d'administration ainsi que le nombre de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société qu'ils détiennent sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Le tableau ci-dessous tient compte de l'émission de 58.500 BSPCE₂₀₁₅ attribués par l'Assemblée générale du 22 mai 2015 au profit de Monsieur Stanislas VEILLET, Président-Directeur Général.

Membre du Conseil d'administration	Participation directe			Participation indirecte			BSA ₂₀₁₅ / BSPCE ₁₋₂₀₁₅ et BSPCE ₂₋₂₀₁₅
	Actions	Pourcentage		Actions	Pourcentage		
		Capital	Droits de vote		Capital	Droits de vote	
Jean-Gérard GALVEZ ⁽¹⁾	0	0%	0%	11 365	0,11%	0,11%	18 000
Micheline KERGOAT ⁽²⁾	0	0%	0%	164.631	1,65%	1,65%	0
Stanislas VEILLET (PDG)	1 469 271	14,77%	14,77%	0	0%	0%	257 300
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	6 000	0,06 %	0,06 %	0	0%	0%	12 000
Nadine COULM	0	0%	0%	0	0%	0%	18 000
TOTAL	1 475 271	14,83 %	14,83 %	350 800	1,76%	1,76%	305 300

(1) Indirectement, au travers de la détention d'actions par H.M Conseils dont Monsieur Jean-Gérard GALVEZ est actionnaire et dirigeant.

(2) Indirectement, au travers de la détention d'actions par Metabrain Research, dont Madame Micheline KERGOAT est salariée.

17.3. PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE

A la date du présent Document de référence six salariés détiennent au total 109 210 actions représentant 1,10 % du capital social sur une base non diluée et 353 900 BSPCE₂₀₁₅ (donnant droit à 353 900 actions), soit au total 4,12 % du capital social sur une base diluée (incluant les BSPCE₂₀₁₅, les BSA₂₀₁₅, les BSA_{2015D} et les BSA_{bracknor}).

Il est précisé que le Président-Directeur Général (non salarié) détient 1 469 271 actions de la Société représentant 14,77% du capital et des droits de la Société sur une base non diluée, et 257.300 BSPCE₁₋₂₀₁₅ et BSPCE₂₋₂₀₁₅ (donnant droit à 257.300 actions), soit au total 15,38% du capital social sur une base diluée (incluant les BSPCE₁₋₂₀₁₅, BSPCE₂₋₂₀₁₅, les BSA₂₀₁₅, les BSA_{2015D} et les BSA_{bracknor}).

17.4. CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION

Néant.

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1. REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

Le tableau ci-dessous détaille l'actionnariat de la Société à la date d'enregistrement du document de référence.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'action de concert entre les actionnaires de la Société.

Actionnaires	Situation à la date d'enregistrement du document de référence sur une base non diluée		Situation à la date d'enregistrement du document de référence sur une base pleinement diluée ⁽³⁾	
	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions et BSPCE _{1&2-2015} /BSA ₂₀₁₅ /BSA _{2015D} /BSA _{bracknor}	% du capital et des droits de vote
Fondateur⁽¹⁾	66 666	0,67%	164 866	1,47%
Administrateurs⁽²⁾	17 365	0,17%	65 365	0,58%
Fonds Seventure Partners	373 562	3,76%	373 562	3,33%
Fonds CM-CIC	369 658	3,72%	369 658	3,29%
Sous total Investisseurs Institutionnels	743 220	7,48%	743 220	6,62%
Stanislas VEILLET - Président - Directeur Général	1 469 271	14,77%	1 726 571	15,38%
METABRAIN RESEARCH	164 631	1,66%	164 631	1,47%
Actions auto-détenues	38 121	0,38%	38 121	0,34%
Flottant	7 404 595	74,44%	7 835 779 ⁽⁴⁾	69,80%
Salariés (autre que fondateurs) et autres titulaires de BSPCE _{1&2-2015}	42 544	0,43%	298 244	2,65%
Titulaires de BSA _{2015D}	0	0,00%	189 748	1,69%
TOTAL	9 946 413	100%	11 226 545	100%

(1) Personne physique fondatrice qui n'est pas mandataire social.

(2) Madame Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH détient, à la date du présent document de référence, 6.000 actions. Monsieur Jean-Gérard GALVEZ détient, à la date du présent document de référence, indirectement, via la participation de H.M Conseils, 11.365 actions.

(3) Le présent tableau prend en compte les 167.000 BSPCE₁₋₂₀₁₅ attribués par l'Assemblée générale du 22 mai 2015 encore en vigueur, les 384.500 BSPCE₂₋₂₀₁₅ émis par le Conseil d'administration du 23 septembre 2015,

agissant sur délégation de l'assemblée générale mixte du 27 mai 2015 encore en vigueur, les 20.000 BSPCE₂₋₂₀₁₅ émis par le Conseil d'administration du 4 décembre 2015, agissant sur délégation de l'assemblée générale mixte du 27 mai 2015, les 39.700 BSPCE₂₋₂₀₁₅ émis par le Conseil d'administration du 15 mars 2016, agissant sur délégation de l'assemblée générale mixte du 27 mai 2015, les 48.000 BSA₂₀₁₅ attribués par le Conseil d'administration du 4 août 2015, agissant sur délégation de l'assemblée générale mixte du 27 mai 2015, et les 189.748 BSA_{2015D} attribués au profit des titulaires d'Obligations Biophytis_{2015D} par le Conseil d'administration du 10 juillet 2015, agissant sur délégation de l'assemblée générale mixte du 27 mai 2015.

(4) La différence entre le nombre d'actions sur une base non diluée et le nombre d'actions sur une base diluée correspond à la souscription des BSA_{bracknor}.

Principaux actionnaires de Biophytis :



Installée à Chilly-Mazarin, Metabrain est une Partnering Research Organization (PRO) spécialisée dans la recherche de nouvelles solutions préventives (nutraceutiques) et thérapeutiques (médicaments) pour le traitement des maladies liées à l'âge. Spin-off du groupe Merck Serono, Metabrain offre aux industriels de la santé des programmes de recherche collaboratifs clés en main, du concept au candidat au développement, exploitant les mécanismes pathologiques communs aux maladies du cerveau (Alzheimer, Parkinson) et métaboliques (diabète, obésité). Metabrain dispose d'un portefeuille de cinq projets en cours de développement et d'une plateforme d'innovation intégrée (Chimie, Biologie, Pharmacologie, pharmacocinétique) opérationnelle selon les standards de l'industrie. Metabrain emploie plus de 30 salariés et réalise un chiffre d'affaires d'environ 3 millions d'euros.

www.metabrainresearch.com

Seventure Partners finance l'innovation et participe à l'aventure entrepreneuriale, aux côtés des entrepreneurs et en partageant leur passion. Créée en 1997, Seventure Partners est l'un des principaux acteurs de l'investissement en capital en Europe, avec plus de 500 M€ sous gestion. Partenaire actif de sociétés technologiques françaises et européennes à fort potentiel de croissance, Seventure Partners finance le développement de sociétés innovantes dans deux domaines : les Technologies de l'Information et de la Communication (ICT) et les Sciences de la Vie (SdV), avec un leadership particulier dans les domaines de la santé connectée et des applications des récentes découvertes liées au microbiome. Seventure Partners est une société de gestion agréée AMF, et bénéficie d'une véritable dimension européenne. La société est basée à Paris et dispose d'antennes à Munich, Londres, Genève et Bâle.

<http://www.seventure.fr>

CM=CIC Capital Privé

CM-CIC Capital Privé, filiale de CM-CIC Capital Finance, se positionne sur les métiers du Capital Risque et du Capital Développement en investissant dans des PME et des sociétés innovantes à potentiel de croissance, ayant démontré la pertinence de leur positionnement. Elle met son savoir-faire au service des dirigeants porteurs de projets à moyen terme et les accompagne dans le développement de leur société. CM-CIC Capital Privé gère 400 millions d'euros à travers ses Fonds d'Investissement de Proximité (FIP) et Fonds Communs de Placement dans l'Innovation (FCPI).

Monsieur Stanislas VEILLET, Président-Directeur Général de la Société.

Il co-fonde avec René LAFONT BIOPHYTIS en 2006 pour valoriser le potentiel des molécules actives naturelles dans le traitement de pathologies chroniques liées à l'âge.

18.2. ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Les actionnaires significatifs suivants ne sont pas représentés au Conseil d'administration :

- les fonds SEVENTURE PARTNERS actionnaires à hauteur de 373 562 actions, représentant 3,76% du capital de la Société (sur une base non-diluée) ;
- les fonds CM-CIC actionnaires à hauteur de 369 658 actions, représentant 3,72% du capital de la Société (sur une base non-diluée).

18.3. DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

Le droit de vote attaché aux actions de capital ou de jouissance est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Chaque action donne droit à une voix.

L'Assemblée Générale Mixte du 16 juin 2017 a instauré un droit de vote double attribué pour toutes les actions nominatives et entièrement libérées, inscrites au nom d'un même bénéficiaire depuis deux ans au moins.

BIOPHYTIS BRESIL

En raison de son pourcentage de détention de BIOPHYTIS BRESIL, BIOPHYTIS a le pouvoir de voter et approuver seule toutes décisions relatives à Biophytis Brésil à l'exception de la transformation en une société d'une autre forme.

BIOPHYTIS INC.

En raison de son pourcentage de détention de BIOPHYTIS INC., BIOPHYTIS a le pouvoir de voter et approuver seule toutes décisions relatives à BIOPHYTIS INC.

18.4. CONTROLE DE LA SOCIETE

A la date du présent document de référence, aucun actionnaire ou groupe d'actionnaires agissant de concert ne contrôle la Société, au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de Commerce.

18.5. ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE

A la connaissance de la Société, aucun élément particulier de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société ne pourrait entraîner un changement de contrôle.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'action de concert entre les actionnaires de la Société.

18.6. ETAT DES NANTISSEMENTS D' ACTIONS DE LA SOCIETE

A la connaissance de la Société, à la date du présent document de référence, il existe un nantissement sur les titres de la Société, à savoir :

- 120.000 actions de la Société détenues par METABRAIN RESEARCH sont nanties depuis le 18 juillet 2012 au profit de plusieurs établissements bancaires.

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTÉS

Au cours de l'exercice 2015, plusieurs conventions réglementées ont été mentionnées dans le rapport spécial du commissaire aux comptes.

Aucune convention réglementée n'a été conclue au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

19.1. CONVENTIONS INTRA-GROUPE

a. La filiale au Brésil

La Société a une filiale au Brésil, la société INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL SERVIÇOS, COMERCIO, IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE ALIMENTOS LTDA, à la date du présent document de référence.

La Société a conclu plusieurs conventions d'avances en compte courant avec BIOPHYTIS BRESIL au cours de ces dernières années. Le montant dû par BIOPHYTIS BRESIL à la Société à ce titre est de 291 621.64 Reais (environ 67 635 euros) au 31 décembre 2016. Les termes de ces prêts ne stipulent pas d'intérêts ni de pénalité en cas de manquement ou retard.

La Société a conclu un Contrat de Collaboration Scientifique et Commerciale avec BIOPHYTIS BRESIL en 2010 au titre duquel la Société a concédé à BIOPHYTIS BRESIL l'autorisation de commercialiser, de façon exclusive, au Brésil certains compléments alimentaires, sous la marque BIOPHYTIS®. Toutefois, aucune activité opérationnelle ne se déroulant au sein de la filiale, ce contrat n'est pas mis en œuvre à ce jour.

b. La filiale aux Etats-Unis

La Société a également une filiale aux Etats-Unis, la société BIOPHYTIS INC. à la date du présent document de référence.

La Société a conclu une convention d'avance en compte courant avec BIOPHYTIS INC afin de procéder à des refacturations intra-groupe par la Société à BIOPHYTIS INC. Le montant dû par BIOPHYTIS INC. à ce titre au 31 décembre 2016 était de 221.709,06 euros.

La Société a conclu en date du 15 mars 2017, avec effet rétroactif au 1^{er} janvier 2017, une convention de rémunération de dette avec BIOPHYTIS INC. suite à la fourniture par la Société d'un certain nombre de prestations ayant donné lieu à facturation générant une créance significative qu'il convenait de rémunérer dans le cadre d'une bonne gestion des deux entités (la « **Convention de Rémunération de Dette** »). Au titre de la Convention de Rémunération de Dette, BIOPHYTIS INC. s'engage à payer les factures fournisseurs lui étant adressées par la Société dès lors que ses ressources le lui permettent raisonnablement. Par ailleurs, le solde des factures non payées dont le délai de paiement aura été échu portera intérêt au taux effectif moyen trimestriel des prêts à taux variable d'une durée initiale supérieur de 2 années, pratiqués par les établissements de crédit et publiés par la Banque de France.

19.2. OPERATIONS AVEC LES APPARENTES

La Société et METABRAIN RESEARCH, actionnaire de la Société, ont conclu sur autorisation du Conseil d'administration du 5 juin 2015, le 5 juin 2015 un contrat de prestations de recherches, lequel a pris effet le 1^{er} août 2015 pour une durée de douze mois et a été renouvelé le 1^{er} août 2016 pour une durée supplémentaire de douze mois, et dont l'objet est de permettre à la Société de poursuivre ses activités de recherche et de développement sur des bases et dans un cadre similaire à une convention de mise à disposition d'une plateforme technique et services signée entre la Société et la société METABRAIN RESEARCH le 30 octobre 2012 puis renouvelée jusqu'au 31 juillet 2015.

La Société a acquis auprès de METABRAIN RESEARCH, sur autorisation du Conseil d'administration du 22 mai 2015, sa quote-part (33%) de co-propriété du brevet (famille n°4 « Analogue de phytoecdysones ») relatif au projet SARCOB tel que décrit au paragraphe 11.2.2 (b) (I) du présent document de référence.

Dans le cadre de l'emprunt obligataire émis par l'Assemblée Générale Mixte du 27 mai 2015 (tel qu'également décrit au paragraphe 10.5 du présent document de référence), le Président-Directeur Général Monsieur Stanislas VEILLET a souscrit à 65.000 Obligations Biophytis_{2015C} pour un montant de 125.000 euros. Ces obligations ont été, par anticipation, à la demande de la Société, remboursées en totalité par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société émises dans le cadre de l'introduction en bourse détenue par la Société à l'encontre de chacun des porteurs d'obligations, laquelle s'est opérée au jour du règlement livraison des actions émises dans le cadre de l'introduction en bourse.

19.3. RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2016

Rapport spécial des Commissaires aux Comptes sur les conventions réglementées

BIOPHYTIS

Société Anonyme
au capital de 1 506 786,20 €
14, avenue de l'Opéra
75001 Paris

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016

Grant Thornton
Commissaire aux Comptes
29, rue du pont
92200 Neuilly-sur-Seine Cedex

Ernst & Young et Autres
Commissaire aux Comptes
1 / 2 place des Saisons
92400 Courbevoie – Paris la Défense
Cedex 1

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

Biophytis

Assemblée générale d'approbation des comptes de
l'exercice clos le 31 décembre 2016

Aux actionnaires,

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

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

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

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission.

1 Conventions soumises à l'approbation de l'assemblée générale

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

2 Conventions déjà approuvées par l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention déjà approuvée par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 27 avril 2017

Les Commissaires aux comptes

Grant Thornton
Membre français de Grant Thornton
International



Laurent Bouby
Associé

ERNST & YOUNG et Autres



Frédéric Martineau
Associé

Rapport spécial sur les conventions réglementées - Exercice 2015

Rapport spécial du Commissaire aux Comptes sur les conventions réglementées

BIOPHYTIS

Assemblée Générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015

Aux actionnaires,

En notre qualité de Commissaire aux Comptes de votre Société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article L. 225-38 du code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

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

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

1 CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions autorisées au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article L. 225-40 du code de commerce, nous avons été avisés des conventions suivantes qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

1.1 EMISSION D'UN EMPRUNT OBLIGATAIRE

Personne concernée : Monsieur Stanislas Veillet, Président Directeur Général de la Société

Nature et objet : Emission d'un emprunt obligataire Biophytis_{2015C}

Modalités : Le Conseil d'administration du 26 mai 2015 a autorisé l'émission d'un contrat d'emprunt obligataire le 27 mai 2015.

Dans le cadre de cet emprunt obligataire, le Président Directeur Général de la Société a souscrit 65 000 obligations Biophytis_{2015C} pour un montant de 125 000 €.

Suite à l'introduction en bourse de la Société au cours de l'exercice 2015, les obligations_{2015C} ont été remboursées, y compris les intérêts produits, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

1.2 COMPTE COURANT

Personne concernée : Monsieur Stanislas Veillet, Président Directeur Général de la Société

Nature et objet : Remboursement du compte courant

Modalités : Le Président détenait sur la Société une créance de compte courant d'un montant en principal de soixante mille euros (60 000 €), ayant fait l'objet d'un accord en date du 18 juillet 2012 conclu en présence de la Société et prévoyant un échéancier de remboursement jusqu'au 31 juillet 2017.

Le Conseil d'administration du 10 juillet 2015 a autorisé la signature d'un nouvel accord prévoyant le remboursement immédiat de la créance en compte courant.

Suite à l'introduction en bourse de la Société au cours de l'exercice 2015, le compte courant a été remboursé à hauteur de 60 000 € par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

1.3 CONTRAT DE CESSION DE BREVETS

Actionnaire concerné : Metabrain Research, actionnaire ayant détenu plus de 10% du capital

Nature et objet : Le Conseil d'administration du 28 mai 2015 a autorisé la signature le 4 juin 2015 d'un contrat d'acquisition de quote part de brevet avec la société Metabrain, pour un montant de 1 500 000 € HT.

Modalités : Le prix d'acquisition a été payé en actions lors de l'admission des actions de la Société à la cotation, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

1.4 CONVENTION DE MISE A DISPOSITION DE PLATEFORME TECHNIQUE ET SERVICES ASSOCIES

Actionnaire concerné : Metabrain Research, actionnaire ayant détenu plus de 10% du capital

Nature et objet : Une convention de mise à disposition de plateforme technique et services associés a été conclue entre les sociétés Biophytis et Metabrain Research en date du 31 octobre 2012.

Ladite convention a pour objet de définir les modalités d'accès des personnels de la société Biophytis aux installations, équipements, et services associés de Metabrain Research, et de définir les conditions générales de leur mise à disposition pour les expérimentations scientifiques de Biophytis.

Ce contrat a été signé pour une durée d'un an et a été prorogé par quatorze avenants successifs de courte durée, arrivant à son terme le 30 juin 2015. Votre Conseil d'administration, dans sa séance du 5 juin 2015 a autorisé un nouvel avenant pour étendre le contrat jusqu'au 31 juillet 2015 et a précisé que ce contrat avait pour vocation à être remplacé par un nouveau contrat de recherches, effectif à compter du 1^{er} août 2015.

Modalités : En contrepartie de la mise à disposition de plateforme au titre de chaque commande, Biophytis verse à Metabrain Research sur présentation de facture, la compensation qui y est convenue. La somme versée inclut la rémunération des frais de fonctionnement de Metabrain Research, pour l'exécution de la commande correspondante.

Au titre de ce contrat, la Société a encouru une charge de 31 354 € au cours de l'exercice 2015.

1.5 CONTRAT DE PRESTATIONS DE RECHERCHE

Actionnaire concerné : Metabrain Research, actionnaire ayant détenu plus de 10% du capital

Nature et objet : Le Conseil d'administration, dans sa séance du 5 juin 2015 a autorisé la signature d'un contrat de prestations de recherches avec le société Metabrain Research à cette même date, dont l'objet est de permettre à la Société de poursuivre ses activités de recherche et de développement dans un cadre similaire à celui qui était prévu antérieurement par le contrat de mise à disposition de plateforme.

Modalités : Ce contrat a pris effet à compter du 1^{er} août 2015 et pour une durée de douze mois. La Société s'est engagée à commander à Metabrain Research un volume minimum de prestations de recherche d'une valeur de 250 000 € HT et a procédé au versement de ce montant le 11 juillet 2015 au titre d'une pré réservation du personnel de Metabrain Research sur la durée du contrat.

Au titre de ce contrat, la Société a encouru une charge de 51 409 € au cours de l'exercice 2015.

Conventions non autorisées préalablement

En application des articles L. 225-42 et L. 823-12 du code de commerce, nous vous signalons que les conventions suivantes n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il nous appartient de vous communiquer les circonstances en raison desquelles la procédure d'autorisation n'a pas été suivie.

1.6 CONVENTION DE MISE A DISPOSITION de plateforme TECHNIQUE ET SERVICES ASSOCIES

Actionnaire concerné : Metabrain Research, actionnaire ayant détenu plus de 10% du capital

Nature et objet : Un avenant à la convention de mise à disposition de plateforme technique et services associés a été conclu entre les sociétés Biophytis et Metabrain Research.

Ladite convention a pour objet de définir les modalités d'accès des personnels de la société Biophytis aux installations, équipements, et services associés de Metabrain Research, et de définir les conditions générales de leur mise à disposition pour les expérimentations scientifiques de Biophytis.

Un avenant à cette convention prorogeant le contrat jusqu'au 31 octobre 2015 a été conclu, dans les mêmes conditions que celles de la convention initiale.

La signature de cet avenant n'a pas fait l'objet d'une autorisation par votre Conseil d'administration par omission.

2 CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention déjà approuvée par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Paris, le 29 mars 2016

Le Commissaire aux Comptes
Grant Thornton
Membre français de Grant Thornton International

Laurent Bouby
Associé

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

20.1. COMPTES CONSOLIDÉS ETABLIS EN NORMES IFRS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2016

Etat de situation financière consolidée

(montants en milliers d'euros)	NOTES	31/12/2015 <i>retraité*</i>	31/12/2016
ACTIF			
Brevets et logiciels	3	2 244	2 125
Immobilisations corporelles	4	194	276
Autres actifs financiers non courants		272	99
Total actifs non courants		2 710	2 501
Autres créances	5	1 422	2 827
Trésorerie et équivalents de trésorerie	6	9 409	3 066
Total actifs courants		10 831	5 892
TOTAL ACTIF		13 542	8 393
PASSIF			
Capitaux propres			
Capital	8	1 239	1 245
Primes d'émission et d'apport		19 531	19 583
Actions propres		(50)	(158)
Ecart de conversion		(9)	4
Réserves - attribuables aux actionnaires de Biophytis		(3 849)	(8 170)
Résultat - attribuable aux actionnaires de Biophytis		(5 232)	(7 954)
Capitaux propres - attribuables aux actionnaires de Biophytis		11 629	4 549
Intérêts ne conférant pas le contrôle		(31)	(30)
Total capitaux propres		11 598	4 519
Passifs			
Engagements envers le personnel		25	48
Dettes financières non courantes	10	403	913
Total passifs non courants		428	962
Dettes financières courantes	10	399	176
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		701	1 920
Dettes fiscales et sociales	12.1	361	722
Autres créanciers et dettes diverses		54	94
Total passifs courants		1 515	2 913
TOTAL PASSIF		13 542	8 393

* Se référer à la note « 2.3 Corrections des comptes publiés clos aux 31 décembre 2015 » de l'annexe aux comptes IFRS.

Compte de résultat consolidé

(montants en milliers d'euros, excepté pour les données relatives aux actions)	NOTES	31/12/2015	31/12/2016
		12 mois <i>retraité*</i>	12 mois
Chiffre d'affaires		-	-
Coût des ventes		-	-
Marge brute		-	-
Frais de recherche et développement, net	13.1	(1 969)	(5 121)
Frais généraux et administratifs	13.2	(3 074)	(2 820)
Résultat opérationnel		(5 043)	(7 942)
Charges financières		(222)	(35)
Produits financiers		31	22
Résultat financier	14	(190)	(13)
Résultat avant impôts		(5 233)	(7 954)
Charge d'impôts		-	-
Résultat net (perte)		(5 233)	(7 954)
<i>Attribuable aux actionnaires de Biophytis</i>		(5 232)	(7 954)
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>		(1)	(0)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation		4 865 853	6 202 616
Résultat de base par action (€/action)	16	(1,08)	(1,28)
Résultat dilué par action (€/action)	16	(1,08)	(1,28)

* Se référer à la note « 2.3 Corrections des comptes publiés clos aux 31 décembre 2015 » de l'annexe aux comptes IFRS.

Etat du résultat global consolidé

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
	12 mois <i>retraité*</i>	12 mois
Résultat net (perte)	(5 233)	(7 954)
<i>Eléments non recyclables en résultat</i>		
Ecart actuariels	4	(17)
<i>Eléments recyclables en résultat</i>		
Ecart de conversion	(2)	14
Résultat global (perte)	(5 231)	(7 957)
<i>Attribuable aux actionnaires de Biophytis</i>	(5 230)	(7 958)
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>	(1)	1

* Se référer à la note « 2.3 Corrections des comptes publiés clos aux 31 décembre 2015 » de l'annexe aux comptes IFRS.

Etat de variation des capitaux propres consolidés

(montants en milliers d'euros, excepté pour les données relatives aux actions)	NOTES	Capital - nombre d'action	Capital	Primes liées au capital	Réserves et résultat	Réserve de conversion	Actions propres	Capitaux propres – attribuables aux actionnaires de Biophytis	Intérêts ne conférant pas le contrôle	Capitaux propres
Au 31 décembre 2014		753 927	754	4 532	(6 377)	(8)	-	(1 099)	(30)	(1 129)
Résultat 2015 retraité (perte)					(5 232)			(5 232)	(1)	(5 233)
Autres éléments du résultat global					4	(2)		3	(0)	2
Résultat global			-	-	(5 228)	(2)		(5 230)	(1)	(5 231)
Division de la valeur nominale	8	3 015 708						-		-
Emission d'actions	8	2 339 200	468	15 567				16 035		16 035
Souscription de BSA				205				205		205
Exercice de BSA		86 666	17	517				534		534
Actions propres acquises					22		(50)	(28)		(28)
Paiements fondés sur des actions	9				2 502			2 502		2 502
Frais d'augmentation de capital	8			(1 291)				(1 291)		(1 291)
Au 31 décembre 2015 (retraité)*		6 195 501	1 239	19 531	(9 082)	(9)	(50)	11 629	(31)	11 598
Résultat 2016					(7 954)			(7 954)	(0)	(7 954)
Autres éléments du résultat global					(17)	14		(3)	1	(3)
Résultat global			-	-	(7 971)	14	-	(7 958)	1	(7 957)
Exercice de BSPCE	8	28 000	6	52				58		58
Actions propres acquises					(65)		(108)	(173)		(173)
Paiements fondés sur des actions	9				994			994		994
Au 31 décembre 2016		6 223 501	1 245	19 583	(16 124)	4	(158)	4 549	(30)	4 519

* Se référer à la note « 2.3 Corrections des comptes publiés clos aux 31 décembre 2015 » de l'annexe aux comptes IFRS.

Etat des flux de trésorerie consolidés

(montants en milliers d'euros)	NOTES	31/12/2015 12 mois retraité*	31/12/2016 12 mois
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles			
Résultat net		(5 233)	(7 954)
Réconciliation du résultat net avec les flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles			
Elimination des amortissements des immobilisations incorporelles et corporelles	3, 4	65	167
Dotations aux provisions, nettes des reprises		0	6
Charge liée aux paiements fondés sur des actions	9	2 502	994
Intérêts financiers bruts versés		20	6
Intérêts financiers capitalisés		171	(1)
Plus ou moins values sur cession d'immobilisations		-	1
Subvention virée au résultat		(61)	(10)
Intérêts sur comptes de placement		(28)	(24)
Actualisation / désactualisation des avances	10.1	(1)	(34)
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles avant variation du besoin en fonds de roulement		(2 565)	(6 848)
(-) Variation du besoin en fonds de roulement (nette des dépréciations de créances clients et stocks)		736	(216)
Autres actifs financiers non courants		-	1
(Diminution) augmentation des autres créances		1 090	1 404
Diminution (augmentation) des dettes fournisseurs et comptes rattachés		(323)	(1 219)
Diminution (augmentation) des dettes fiscales et sociales		24	(361)
Diminution (augmentation) des autres créditeurs et dettes diverses		(54)	(40)
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles		(3 301)	(6 633)
Flux de trésorerie générés par les opérations d'investissement			
Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles	3, 4	(6)	(129)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		(6)	(129)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			
Augmentation de capital nette des souscriptions par compensations de créances (1)	8	11 778	-
Frais relatifs à l'augmentation de capital		(1 291)	-
Souscription de BSA	9	205	-
Exercice de BSA & BSPCE	9	534	58
Encaissement d'avances remboursables, net des remboursements	10.1	85	634
Encaissement de subventions		25	10
Emission d'emprunts, net des remboursements	10.2, 10.3	1 695	(280)
Intérêts financiers bruts versés		(20)	(6)
Intérêts sur compte de placement		28	24
Remboursements de locations financement	10.4	(7)	(36)
Variation des comptes courants		(7)	-
Variation des concours bancaires courants	10	(20)	4
Autres flux de financement (contrat de liquidité)		(300)	-
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		12 705	407
Incidences des variations des cours de devises		2	12
Augmentation (Diminution) de la trésorerie		9 400	(6 343)
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture		9	9 409
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture		9 409	3 066

* Se référer à la note « 2.3 Corrections des comptes publiés clos aux 31 décembre 2015 » de l'annexe aux comptes IFRS.

(1) Augmentation de capital nette des souscriptions par compensation de créances réalisées lors de l'introduction en bourse de la Société, notamment

- les dettes relatives aux obligations 2015C et 2015D pour 1 897 K€,
- la dette relative à l'acquisition de la quote-part de propriété de copropriété de brevets auprès de Metabrain et Iris Pharma pour respectivement 1 500 K€ et 800 K€ (cf. Note 27.3 et 17.4),
- le compte courant d'associé pour 60 K€ (cf. Note 17.2).

Notes aux états financiers consolidés

(Sauf indication contraire, les montants mentionnés dans cette annexe sont en milliers euros, excepté pour les données relatives aux actions)

Note 1 : Présentation **Note 1 : Information générale relative à la Société**

Créée en Septembre 2006, Biophytis est une entreprise biopharmaceutique qui développe de potentielles nouvelles classes de médicaments dans le traitement de maladies dégénératives liées à l'âge, en particulier celles affectant les fonctions musculaires et visuelles.

Biophytis est une société anonyme et son siège social est situé 14, avenue de l'Opéra, 75001 Paris, France (Numéro du Registre du Commerce et des Sociétés : 492 002 225 RCS).

Biophytis et ses filiales sont dénommées ci-après « **Biophytis** », la « **Société** » ou le « **Groupe** ».

Les informations suivantes constituent les notes aux états financiers consolidés pour l'exercice clos au 31 décembre 2016 avec une information comparative pour l'exercice clos au 31 décembre 2015.

Les états financiers consolidés de Biophytis, ou les « **Etats financiers** », ont été préparées sous la responsabilité de la direction de la Société et ont été approuvés et autorisés à la publication par le conseil d'administration du 25 avril 2017.

Note 2: Principes, règles et méthodes comptables

2.1 Principe d'établissement des comptes

Sauf indication contraire, les Etats financiers sont présentés en milliers d'euros. Certains montants peuvent être arrondis pour le calcul de l'information financière contenue dans les Etats financiers. En conséquence, les totaux dans certains tableaux peuvent ne pas correspondre exactement à la somme des chiffres précédents.

Déclaration de conformité

Le Groupe a préparé ses états financiers consolidés pour les exercices clos les 31 décembre 2015 et 31 décembre 2016 conformément aux International Financial Reporting Standards, ou IFRS, publiées par l'International Accounting Standards Boards, ou IASB. Le terme « IFRS » désigne conjointement les normes comptables internationales (IAS et IFRS) et les interprétations des comités d'interprétation (IFRS Interpretations Committee, ou IFRS IC, et Standing Interpretations Committee, ou SIC) d'application obligatoire pour l'exercice clos le 31 décembre 2016. Les chiffres comparatifs sont présentés pour l'exercice clos le 31 décembre 2015.

En raison de la cotation des actions de la Société sur Alternext Paris et en application du règlement européen n° 1606 / 2002 du 19 juillet 2002, les états financiers de la Société sont également préparés conformément aux normes IFRS adoptées par l'Union Européenne, ou UE, à la date de préparation des états financiers, et ceci pour toutes les périodes présentées.

Au 31 décembre 2016, toutes les normes IFRS publiées par l'IASB et d'application obligatoire sont les mêmes que celles adoptées par l'UE et obligatoire dans l'UE, à l'exception de :

- IAS 39 – Instruments financiers : comptabilisation et évaluation (révisée en décembre 2003), ou IAS 39, que l'UE a partiellement adopté ;
- IFRS 14 - Comptes de report réglementaires que l'UE n'a pas adopté.

Continuité d'exploitation

Malgré la perte de l'exercice de 7 954 K€, le Conseil d'administration a arrêté les comptes dans l'hypothèse de continuité d'exploitation compte tenu des éléments suivants permettant de couvrir les besoins de trésorerie futurs de la Société au cours des douze prochains mois:

- La trésorerie et les équivalents de trésorerie disponibles au 31 décembre 2016 pour 3,1 M€ ;
- La réalisation d'un placement privé de 3,7 M€ en avril 2017 par l'émission de 1 310 431 actions nouvelles au prix unitaire de 2,85 € ;
- La possibilité de tirage d'une ligne de financement, mise en place en avril 2017, pouvant atteindre 15 M€ (cf. Note 20 Evènements post clôture).

Afin de couvrir les besoins postérieurs à cette date, la Société entend poursuivre sa recherche du financement le plus approprié.

Méthodes comptables

Les principes comptables adoptés pour les états financiers pour l'exercice clos le 31 décembre 2016 sont les mêmes que ceux utilisés pour l'exercice clos le 31 décembre 2015, à l'exception des nouvelles normes, amendements et interprétations d'application obligatoire pour le Groupe au 1^{er} janvier 2016 :

- Amendements à IAS 1 - Présentation des états financiers : « disclosure initiative »
- Amendements à IAS 19 - Régimes à prestations définies : cotisation des membres du personnel
- Amendements à IAS 16 et IAS 38 - Clarification sur les méthodes d'amortissement acceptables
- Amendements à IAS 27 - Mise en équivalence dans les états financiers individuels
- Amendements à IFRS 11 - Acquisition d'une quote-part dans une activité conjointe
- Amendements à IFRS 10, IFRS 12 et IAS 28 - Entités d'investissement : Application de l'exemption de consolidation
- Amélioration des IFRS (cycle 2012-2014)
- Amélioration des IFRS (cycle 2010-2012)

Aucune de ces normes n'a eu d'impact sur les états financiers consolidés de la Société.

Les normes récemment publiées mais non encore adoptées qui pourraient être applicables à la Société sont les suivantes :

- IFRS 15 - Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients, publiée le 28 mai 2014 et d'application obligatoire à compter du 1^{er} janvier 2018.
- IFRS 9 - Instruments Financiers, publiée le 24 juillet 2014 et d'application obligatoire à compter du 1^{er} janvier 2019.
- IFRS 16 - Locations, publiée le 13 janvier 2016 et d'application obligatoire à compter du 1^{er} janvier 2019.

La Société n'a pas appliqué par anticipation de nouvelles normes, amendements ou interprétations.

La Société est actuellement en cours d'appréciation des impacts consécutifs à la première application de ces nouveaux textes et n'anticipe pas d'impact significatif sur ses états financiers.

2.2 Utilisation de jugements et d'estimations

Pour préparer les états financiers conformément aux IFRS, des jugements et des estimations ont été faits par la Direction de la Société ; elles ont pu affecter les montants présentés au titre des éléments d'actif et de passif, les passifs éventuels à la date d'établissement des états financiers, et les montants présentés au titre des produits et des charges de l'exercice.

Ces estimations sont basées sur l'hypothèse de la continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement. Elles sont évaluées de façon continue sur la base d'une expérience passée ainsi que divers autres facteurs jugés raisonnables qui constituent le fondement des appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles étaient fondées évoluent ou par suite de nouvelles informations. Les résultats réels pourraient différer sensiblement de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes.

Les principaux jugements et estimations effectués par la direction du Groupe portent notamment sur :

- Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises et bons de souscriptions d'actions attribués à des salariés et dirigeants.
 - La détermination de la juste valeur des paiements fondés sur des actions est basée sur le modèle Black & Scholes de valorisation d'options qui prend en compte des hypothèses sur des variables complexes et subjectives. Ces variables incluent notamment la valeur des titres de la Société, la volatilité attendue du cours de l'action sur la durée de vie de l'instrument ainsi que le comportement actuel et futur des détenteurs de ces instruments. Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité découlant de l'utilisation d'un modèle de valorisation d'options dans la détermination de la juste valeur des paiements fondés sur des actions conformément à la norme IFRS 2 *Paiement fondé sur des actions*.
 - Les hypothèses de valorisation retenues sont présentées en note 9.
- Non reconnaissance des impôts différés actifs net des impôts différés passifs :
 - 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 principes comptables appliqués par la Société en termes de reconnaissance des impôts différés actif sont précisés en note 2.20.

2.3 Corrections des comptes publiés clos au 31 décembre 2015

En application des dispositions d'IAS 8, une correction des comptes antérieurement publiés pour l'exercice 2015 a été réalisée.

Cet exercice de correction des comptes publiés ayant été réalisé postérieurement à la publication des comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2015, ces derniers ont fait l'objet des retraitements présentés ci-après.

Incidence sur le compte de résultat consolidé

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015 12 mois publié	Modalités de reconnaissance et d'étalement de la charge des paiements fondés sur des actions (IFRS 2)	Autres corrections	31/12/2015 12 mois retraité
Marge brute	-	-	-	-
Frais de recherche et développement, net	(1 036)	(886)	(47)	(1 969)
Frais généraux et administratifs	(2 070)	(898)	(106)	(3 074)
Autres produits	7	-	(7)	-
Résultat opérationnel	(3 099)	(1 784)	(160)	(5 043)
Résultat financier	(190)	-	-	(190)
Résultat avant impôts	(3 289)	(1 784)	(160)	(5 233)
Résultat net (perte)	(3 289)	(1 784)	(160)	(5 233)
<i>Attribuable aux actionnaires de Biophytis</i>	(3 288)	(1 784)	(160)	(5 232)
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>	(1)	-	-	(1)

Les modifications comptables intervenues portent essentiellement sur les modalités de reconnaissance des paiements fondés sur des actions. La Société a effectué une revue de certaines des hypothèses retenues dans le cadre de la détermination de la juste valeur des plans de BSPCE émis au cours de l'exercice 2015 ainsi que des modalités d'étalement de la charge correspondante.

L'effet global des modifications comptables intervenues est une augmentation de la perte nette de 1 911 K€. Le résultat par action retraité ressort ainsi à (1,06) € contre (0,46) € dans les comptes consolidés au 31 décembre 2015 tels que publiés.

Incidence sur l'état de situation financière consolidée

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015 <i>publié</i>	Modalités de reconnaissance et d'étalement de la charge des paiements fondés sur des actions (IFRS 2)	Autres corrections	31/12/2015 <i>retraité</i>
ACTIF				
Total actifs non courants	2 710	-	-	2 710
Autres créances	1 397	-	25	1 422
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9 409	-	-	9 409
Total actifs courants	10 806	-	25	10 831
TOTAL ACTIF	13 517	-	25	13 542
PASSIF				
Capital	1 239	-	-	1 239
Primes d'émission et d'apport	19 439	-	91	19 531
Actions propres	-	-	(50)	(50)
Réserve de conversion	(9)	-	-	(9)
Autres éléments du Résultat global	0	-	(0)	-
Réserves - attribuables aux actionnaires de Biophytis	(5 684)	1 784	50	(3 849)
Résultat - attribuable aux actionnaires de Biophytis	(3 288)	(1 784)	(160)	(5 232)
Capitaux propres - attribuable aux actionnaires de Biophytis	11 697	-	(68)	11 629
Intérêts ne conférant pas le contrôle	(31)	-	-	(31)
Total des capitaux propres	11 666	-	(68)	11 598
Total de passifs non courants	428	-	-	428
Total des passifs courants	1 422	-	93	1 515
TOTAL PASSIF	13 517	-	25	13 542

Les modifications comptables intervenues n'ont pas eu d'incidence significative sur le total des capitaux propres consolidés du Groupe tels que publiés au 31 décembre 2015.

Incidence sur l'état des flux de trésorerie consolidés

Les corrections apportées ont eu pour principale incidence :

- Au niveau des flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles :
 - la modification du résultat net au cours de la période -1 944 K€,
 - neutralisé en partie par l'annulation de la charge complémentaire liée aux paiements fondés par des actions +1 784 K€
- Au niveau de la variation du besoin en fonds de roulement, une diminution de 68 K€.
- Au niveau des flux de trésorerie liés aux opérations de financement, une diminution des frais d'augmentation de capital de 73 K€.

2.4 Périmètre et méthodes de consolidation

Biophytis contrôle toutes les entités légales incluses dans la consolidation.

Un investisseur consolide une entité s'il est exposé ou a droit aux rendements variables résultant de son implication dans l'entité et si le pouvoir qu'il détient sur cette entité lui permet d'influer sur ses rendements. Ce principe s'applique à toutes les entités, y compris les entités structurées.

Pour être considéré comme contrôlant une entité, un investisseur doit détenir cumulativement :

- le pouvoir sur l'entité, c'est à dire lorsqu'il a des droits effectifs qui lui confèrent la capacité actuelle de diriger les activités de l'entité qui ont une incidence importante sur les rendements ;
- l'exposition ou droit à des rendements variables en raison de ses liens avec l'entité;
- la capacité d'exercer son pouvoir sur l'entité de manière à influencer sur le montant des rendements qu'il obtient.

Les filiales sont consolidées à compter de la date à laquelle la Société en acquiert le contrôle. Elles sont déconsolidées à compter de la date à laquelle le contrôle cesse d'être exercé.

Les transactions et les soldes intragroupe sont éliminés. Les états financiers des filiales sont préparés sur la même période de référence que ceux de la société mère et sur la base de méthodes comptables homogènes.

A la date de publication de ces états financiers consolidés, la Société a le contrôle sur deux filiales :

- Instituto Biophytis Do Brasil, société de droit brésilien immatriculée dans l'état de Sao Paulo, créée en juillet 2006 et détenue à 94,6% ;
- Biophytis Inc., société de droit américain immatriculée dans l'état du Delaware, créée en septembre 2015 et détenue à 100%.

2.5 Conversion des monnaies étrangères

Pour chaque entité, le Groupe détermine la monnaie fonctionnelle et les éléments inclus dans les états financiers de chaque entité sont mesurés en utilisant cette monnaie fonctionnelle.

Les états financiers de la Société sont établis en euro (€) qui est la monnaie de présentation du Groupe.

2.5.1 Comptabilisation des transactions en monnaie étrangère

Les transactions en monnaie étrangère sont converties dans la monnaie fonctionnelle de la société en appliquant le cours de change en vigueur à la date des transactions. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaie étrangère à la date de clôture sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change à cette date.

Les gains et pertes de change résultant de la conversion d'éléments monétaires correspondent à la différence entre le coût amorti libellé dans la monnaie fonctionnelle à l'ouverture de la période, ajusté de l'impact du taux d'intérêt effectif et des paiements sur la période, et le coût amorti libellé dans la monnaie étrangère converti au cours de change à la date de clôture.

Les actifs et passifs non monétaires libellés en monnaie étrangère qui sont évalués à la juste valeur sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change de la date à laquelle la juste valeur a été déterminée. Les écarts de change résultant de ces conversions sont comptabilisés en résultat, à l'exception des écarts résultant de la conversion des instruments de capitaux propres disponibles à la vente, d'un passif financier désigné comme

couverture d'un investissement net dans une activité à l'étranger, ou d'instruments qualifiés de couverture de flux de trésorerie, qui sont comptabilisés directement en capitaux propres.

2.5.2 Conversion des états financiers des filiales étrangères

Les états financiers des entités pour lesquelles la monnaie fonctionnelle n'est pas l'euro sont convertis de la façon suivante :

- les actifs et passifs sont convertis au taux de clôture de l'exercice ;
- les éléments du compte de résultat sont convertis au taux moyen annuel ;
- les éléments de capitaux propres sont convertis au taux historique.

Les différences de change résultant de la conversion à des fins de consolidation sont comptabilisées dans les capitaux propres en « réserve de conversion ».

Les taux de change utilisés pour la préparation des états financiers consolidés sont les suivants :

TAUX DE CHANGE (devise pour 1 €)	Taux de clôture		Taux moyen	
	31/12/2015	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2016
BRL	4,3117	3,4305	3,6916	3,8616
USD	1,0887	1,0541	1,0807	1,1066

2.6 Immobilisations incorporelles

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charges lorsqu'ils sont encourus. Les frais engagés sur des projets de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque les critères suivants sont remplis :

- il est techniquement possible d'achever l'immobilisation incorporelle afin qu'elle soit disponible pour l'utilisation ou la vente ;
- la direction envisage d'achever l'immobilisation incorporelle, de l'utiliser ou de la vendre ;
- il y a une possibilité d'utiliser ou de vendre l'immobilisation incorporelle ;
- il peut être démontré que l'immobilisation incorporelle générera des avantages économiques futurs probables ;
- les ressources techniques, financières et autres ressources adéquates nécessaires à l'achèvement du développement, à l'utilisation ou à la vente de l'immobilisation incorporelle sont disponibles ;
- les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement peuvent être mesurées de façon fiable.

Selon la direction de la Société, et en raison des incertitudes inhérentes au développement des produits du Groupe, les critères requis pour que les frais de développement soient reconnus comme un actif, tel que défini par IAS 38, « Immobilisations incorporelles », ne sont pas remplis.

Brevets et logiciels

Les coûts liés à l'acquisition de brevets et logiciels sont inscrits à l'actif sur la base des coûts encourus pour acquérir les brevets et logiciels concernés.

Durée et charge d'amortissement

Lorsque les immobilisations incorporelles ont une durée d'utilité finie, l'amortissement est calculé de façon linéaire sur cette durée, soit :

Eléments	Durée d'amortissement
Frais de développement	Durée d'utilisation estimée du projet
Brevets achetés	Durée d'utilisation estimée des brevets
<i>Metabrain</i>	19 ans
<i>Iris Pharma</i>	20 ans
Logiciels	3 à 5 ans

La valeur des immobilisations incorporelles est testée dès qu'un risque de perte de valeur est identifié. L'examen d'indicateurs quantitatifs et qualitatifs, dont les principaux sont des indicateurs relatifs au développement du portefeuille de recherche et développement, à la pharmacovigilance, aux litiges relatifs aux brevets et à l'arrivée de produits concurrents, est effectué à chaque date d'arrêt. S'il existe une indication interne ou externe de perte de valeur, Biophytis évalue la valeur recouvrable de l'actif. Le test consiste à comparer la valeur nette comptable de ces actifs avec leur valeur recouvrable. Lorsque la valeur nette comptable d'un actif excède sa valeur recouvrable, une perte de valeur est comptabilisée pour la différence.

2.7 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires) ou à leur coût de production par la Société.

Les éléments d'actif sont amortis linéairement sur leur durée réelle d'utilisation. Ils sont amortis linéairement sur les durées suivantes :

Eléments	Durée d'amortissement
Installations générales, agencements, aménagements	3 à 15 ans
Installation techniques, matériel et outillages	5 à 7 ans
Matériel de bureau et informatique	3 à 5 ans
Mobilier	3 à 5 ans
Matériel de transport	3 à 5 ans

La charge d'amortissement des immobilisations corporelles est comptabilisée en résultat dans la catégorie:

- « frais généraux et administratifs » pour l'amortissement des installations, agencements et aménagements divers ; le matériel de bureau et informatique ; le mobilier.
- « frais de recherche et développement » pour l'amortissement des équipements de laboratoire.

2.8 Contrats de location

Les biens financés par des contrats de location financement au sens de la norme IAS 17 *Contrats de location*, qui en substance transfèrent à Biophytis les risques et avantages inhérents à leur propriété, sont comptabilisés à l'actif dans l'état de situation financière. La dette correspondante est inscrite en « Dettes financières ».

Les contrats de location, pour lesquels substantiellement tous les risques et avantages sont conservés par le bailleur, sont classés en contrats de location simple. Les paiements effectués pour ces contrats de location simple, nets de toute mesure incitative, sont constatés en charges au compte de résultat de manière linéaire sur la durée du contrat.

2.9 Valeur recouvrable des actifs non courants

Les actifs ayant une durée d'utilité indéterminée ne sont pas amortis et sont soumis à un test annuel de dépréciation.

Les actifs amortis sont soumis à un test de dépréciation chaque fois qu'il existe un indice interne ou externe montrant qu'un actif a pu perdre de sa valeur.

2.10 Actifs financiers

Les actifs financiers de la Société sont classés en deux catégories selon leur nature et l'intention de détention :

- les actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat,
- les prêts et créances.

Tous les actifs financiers sont initialement comptabilisés à la juste valeur augmentée des coûts d'acquisition. Tous les achats et ventes d'actifs financiers sont comptabilisés à la date de règlement.

Les actifs financiers sont décomptabilisés à l'expiration des droits à percevoir des flux de trésorerie sur ces actifs ou lorsqu'ils ont été cédés et que le Groupe a transféré quasiment tous les risques et les avantages inhérents à la propriété.

Actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat

Les actifs financiers à la juste valeur par résultat sont constitués de dépôts à terme et sont présentés dans la trésorerie et les équivalents de trésorerie conformément aux conditions prévues par IAS 7.

Les gains ou les pertes issus des variations de valeur des « actifs financiers à la juste valeur par résultat » sont présentés dans le « résultat financier » dans le compte de résultat de la période au cours de laquelle ils surviennent.

D'autres actifs peuvent également être volontairement classés dans cette catégorie.

Prêts et créances

Cette catégorie inclut les autres prêts et créances et les créances commerciales.

Les actifs financiers non courants comprennent les avances et les dépôts de garantie donnés à des tiers. Les avances et dépôts de garantie sont des actifs financiers non-dérivés à paiements déterminés ou déterminables qui ne sont pas cotés sur un marché actif.

De tels actifs sont comptabilisés au coût amorti en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif. Les gains et les pertes sont comptabilisés en résultat lorsque les prêts et les créances sont décomptabilisés ou dépréciés.

2.11 Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comptabilisés dans l'état de situation financière comprennent les disponibilités bancaires, les disponibilités en caisse et les dépôts à court terme ayant une échéance initiale de moins de trois mois.

Les équivalents de trésorerie sont détenus à des fins de transaction, facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées en « résultat financier ».

Pour les besoins de l'état des flux de trésorerie consolidés, la trésorerie nette comprend la trésorerie et les équivalents de trésorerie tels que définis ci-dessus ainsi que les concours bancaires courants.

2.12 Juste valeur des instruments financiers

Les emprunts et les dettes financières sont initialement comptabilisés à la juste valeur et ultérieurement évalués au coût amorti en appliquant la méthode du taux d'intérêt effectif (TIE).

La juste valeur des créances clients et des dettes fournisseurs est assimilée à leur valeur au bilan, compte tenu des échéances très courtes de paiement de ces créances. Il en est de même pour les autres créances et les autres dettes courantes.

La Société a défini trois catégories d'instruments financiers selon leurs méthodes d'évaluation et utilise cette classification pour présenter certaines des informations demandées par la norme IFRS 7 *Instruments financiers – informations à fournir* :

- niveau 1 : instruments financiers cotés sur un marché actif ;
- niveau 2 : instruments financiers dont les méthodes d'évaluation reposent sur des données observables ;
- niveau 3 : instruments financiers dont les méthodes d'évaluation reposent entièrement ou partiellement sur des données non observables, une donnée non observable étant définie comme une donnée dont l'évaluation repose sur des hypothèses ou des corrélations qui ne se fondent ni sur des prix de transactions observables sur le marché sur le même instrument ni sur des données de marché observables à la date d'évaluation.

Les instruments détenus par la Société reconnus à la juste valeur par résultat sont les dépôts à terme qui relèvent du niveau 1.

2.13 Contrat de liquidité

Suite à son introduction en bourse sur le marché Alternext Paris, la Société a signé un contrat de liquidité avec Invest Securities afin de limiter la volatilité « intra day » de l'action Biophytis.

Dans ce cadre, la Société a confié 300 K€ à cet établissement afin que ce dernier prenne des positions à l'achat comme à la vente sur les actions de la Société. Les actions acquises au titre de ce contrat sont comptabilisés en actions propres de la Société pour leurs coûts d'acquisition.

Le résultat de cession de ces actions propres est enregistré dans les capitaux propres.

La réserve de trésorerie liée au contrat de liquidité est présentée en « autres actifs financiers non courants ».

2.14 Subventions publiques

Avances remboursables

La Société bénéficie d'avances remboursables. Le détail de ces aides est fourni en Note 10.1.

Elles sont comptabilisées conformément à IAS 20 *Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique*. Les avances financières consenties à des taux d'intérêts inférieurs au taux du marché sont évaluées au coût amorti conformément à IAS 39 *Instruments financiers* :

- L'avantage de taux est déterminé en retenant un taux d'actualisation correspondant à un taux de marché à la date d'octroi. Le montant résultant de l'avantage de taux obtenu lors de l'octroi d'avances remboursables est considéré comme une subvention enregistrée en produit dans l'état du résultat global.
- Le coût financier des avances remboursables calculé au taux de marché est enregistré ensuite en charges financières.

Les subventions sont présentées au niveau de la catégorie « Recherche et développement ».

Ces avances sont enregistrées en « Dettes financières non courantes » et en « Dettes financières courantes » selon leur échéance. En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en subvention.

Subventions

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention.

Les subventions d'exploitation sont enregistrées en diminution des frais de recherche et développement.

Crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie de certaines dispositions du Code Général des Impôts français relatives aux crédits d'impôt recherche.

Le Groupe bénéficie de crédits d'impôt recherche relatifs à des projets spécifiques (« crédit d'impôt recherche », ou « CIR »), accordés aux sociétés installées en France dans le but de favoriser la recherche scientifique et technique. Les entreprises dont les dépenses répondent aux critères requis reçoivent un crédit d'impôt qui (i) 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, (ii) dans certaines circonstances, il peut également être remboursé à la Société pour sa part excédentaire.

Si une société répond à certains critères de chiffre d'affaires, effectifs ou actifs qui lui permettent d'être considérée comme une entreprise de taille petite ou moyenne telle que définie par l'Union Européenne, elle peut demander le remboursement immédiat du crédit d'impôt recherche. Biophytis répond à ces critères.

Le Groupe considère que le crédit d'impôt recherche octroyé par l'état français est une subvention publique, étant donné que ledit crédit est reçu indépendamment des paiements d'impôts du Groupe. Le Groupe comptabilise cette créance dans les autres créances courantes, étant donné le délai de remboursement attendu. Les crédits d'impôt recherche sont présentés dans le compte de résultat consolidé en diminution des frais de recherche et de développement.

Le crédit d'impôt recherche est sujet à des audits des autorités fiscales.

Crédit Impôt Compétitivité Emploi

Le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (« CICE ») est un dispositif fiscal français. Le produit est comptabilisé en diminution des charges de personnel. La Société a utilisé ce crédit d'impôt à travers ses efforts de recherche et développement.

2.15 Créances

Les créances sont évaluées à leur valeur nominale. Elles sont, le cas échéant, dépréciées au cas par cas par voie de provision.

Les autres créances comprennent la valeur nominale du crédit d'impôt recherche qui est enregistrée lorsque les dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt recherche ont été engagées.

2.16 Capital

Le classement en capitaux propres dépend de l'analyse spécifique des caractéristiques de chaque instrument émis.

Les coûts accessoires directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options sur actions sont comptabilisés, nets d'impôt, en déduction des capitaux propres.

2.17 Paiements en actions

Depuis sa création, la Société a mis en place plusieurs plans de rémunération dénoués en instruments de capitaux propres sous la forme de « bons de souscriptions d'actions » (« BSA ») ou « bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises » (« BSPCE ») attribués à des salariés et dirigeants.

En application de la norme IFRS 2 *Paiement fondé sur des actions*, le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis.

La juste valeur des bons de souscription d'actions octroyés aux employés est déterminée par application du modèle Black-Scholes de valorisation d'options. Il en est de même pour les options octroyées à d'autres personnes physiques fournissant des services similaires, la valeur de marché de ces derniers n'étant pas déterminable.

L'ensemble des hypothèses ayant servi à la valorisation des plans est décrit en Note 9.

2.18 Engagements sociaux

Les salariés français de la Société bénéficient des prestations de retraites prévues par la loi en France:

- une indemnité de départ à la retraite versée par la Société lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ;
- le versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés par les cotisations des entreprises et des salariés (régime à cotisations définies).

Les régimes de retraite, les indemnités assimilées et autres avantages sociaux qui sont analysés comme des régimes à prestations définies (régime dans lequel la Société s'engage à garantir un montant ou un niveau de prestation défini) sont comptabilisés dans l'état de situation financière sur la base d'une évaluation actuarielle des engagements à la date de clôture, diminuée de la juste valeur des actifs du régime y afférent qui leur sont dédiés.

Cette évaluation repose sur l'utilisation de la méthode des unités de crédit projetées, prenant en compte la rotation du personnel et des probabilités de mortalité. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés dans les capitaux propres consolidés en « autres éléments du résultat global ».

Les paiements de la Société pour les régimes à cotisations définies sont constatés en charges du compte de résultat de la période à laquelle ils sont liés.

2.19 Emprunts

Les passifs financiers sont classés en deux catégories et comprennent :

- les passifs financiers comptabilisés au coût amorti et,
- les passifs financiers comptabilisés à la juste valeur par le compte de résultat.

Passifs financiers comptabilisés au coût amorti

Les emprunts et autres dettes financières, telles que les avances remboursables, sont comptabilisés au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif. La fraction à moins d'un an des dettes financières est présentée en « dettes financières courantes ».

Passifs financiers enregistrés à la juste valeur par le compte de résultat

La Société ne dispose pas d'instrument de cette catégorie à la clôture des exercices présentés.

2.20 Impôts sur les sociétés

Les actifs et les passifs d'impôt exigibles de l'exercice et des exercices précédents sont évalués au montant que l'on s'attend à recouvrer ou à payer auprès des administrations fiscales.

Les taux d'impôt et les réglementations fiscales utilisés pour déterminer ces montants sont ceux qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

Les impôts différés sont comptabilisés, en utilisant la méthode du report variable, pour l'ensemble des différences temporelles existant à la date de clôture entre la base fiscale des actifs et passifs et leur valeur comptable dans les états financiers ainsi que sur les déficits reportables.

Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables.

Des actifs d'impôt différé sont reconnus 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. 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.

2.21 Informations sectorielles

La Société opère sur un seul segment d'activité : le développement de candidats médicaments pour le traitement de maladies métaboliques et du vieillissement.

Les actifs et la perte opérationnelle présentée sont localisés en France.

Les frais de recherche et développement et la plupart des coûts administratifs sont encourus en France.

2.22 Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.

Le résultat dilué par action est déterminé en ajustant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de la Société et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives.

Si la prise en compte des instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BSPCE...) génère un effet anti-dilutif, ces instruments ne sont pas pris en compte.

Note 3: Brevets et logiciels

(montants en milliers d'euros)	Brevets	Logiciels	Total
VALEURS BRUTES			
Etat de la situation financière au 31 décembre 2014	-	11	11
Acquisition	2 300	1	2 301
Cession	-	-	-
Transfert	-	-	-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2015	2 300	12	2 312
Acquisition		2	2
Cession			-
Transfert			-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2016	2 300	14	2 314
AMORTISSEMENTS			
Etat de la situation financière au 31 décembre 2014	-	11	11
Augmentation	57	0	57
Diminution			-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2015	57	11	68
Augmentation	119	2	120
Diminution			-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2016	176	13	189
VALEURS NETTES COMPTABLES			
Au 31 décembre 2014	-	-	-
Au 31 décembre 2015	2 243	1	2 244
Au 31 décembre 2016	2 124	1	2 125

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application de la norme IAS 36.

La Société co-détient certaines quotes-parts de copropriété de brevets avec des partenaires publics. En juillet 2015, la Société a acquis les quotes-parts de copropriété de ces brevets détenus par Metabrain et Iris Pharma pour un montant total de 2 300 K€ (cf. Notes 17.3 et 17.4) augmentant son pourcentage de détention à 66%.

Note 4: Immobilisations corporelles

(montants en milliers d'euros)	Matériels et Outillages	Matériels et Outillages (location - financement)	Installations et agencements	Matériel de bureau, informatique, mobilier	Matériel de transport	Total
VALEURS BRUTES						
Etat de la situation financière au 31 décembre 2014	116	-	33	32	4	184
Acquisition	-	181	-	6	-	187
Cession	-	-	-	-	-	-
Impact de change	(22)	-	(5)	(1)	(1)	(29)
Transfert	-	-	-	-	-	-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2015	93	181	28	36	3	342
Acquisition	79	-	32	16	-	127
Cession	-	-	(2)	-	-	(2)
Impact de change	17	-	4	1	1	22
Transfert	-	-	-	-	-	-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2016	189	181	62	53	4	489
AMORTISSEMENTS						
Etat de la situation financière au 31 décembre 2014	116	-	18	27	4	165
Augmentation	-	5	1	2	-	8
Diminution	-	-	-	-	-	-
Impact de change	(22)	-	(1)	(1)	(1)	(26)
Etat de la situation financière au 31 décembre 2015	93	5	18	28	3	147
Augmentation	9	30	2	6	-	47
Diminution	-	-	(1)	-	-	(1)
Impact de change	17	-	1	1	1	20
Etat de la situation financière au 31 décembre 2016	120	35	19	35	4	213
VALEURS NETTES COMPTABLES						
Au 31 décembre 2014	-	-	15	5	-	20
Au 31 décembre 2015	-	176	10	8	-	194
Au 31 décembre 2016	69	146	43	17	-	276

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application de la norme IAS 36.

Note 5 : Autres créances

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Crédit d'impôt recherche (1)	454	2 058
Crédit impôt compétitivité emploi ("CICE")	3	5
Taxe sur la valeur ajoutée	624	471
Charges constatées d'avance (2)	231	160
Fournisseurs - acomptes versés	53	112
Divers	57	21
Total autres créances	1 422	2 827

(1) Crédit d'impôt recherche (CIR)

En l'absence de résultat imposable, la créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche est remboursable l'année suivant celle de sa constatation :

- CIR 2016 : 1 604 K€. Le remboursement de ce montant est prévu au cours de l'exercice 2017.
- CIR 2015 : 454 K€. Ce montant a été remboursé en janvier 2017.

(2) Les charges constatées d'avance se rapportent essentiellement à des prestations de recherche fournies par un prestataire externe.

Note 6 : Trésorerie et équivalents de trésorerie

Le poste trésorerie et équivalents de trésorerie s'analyse comme suit :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Comptes bancaires	407	1 065
Dépôts à terme	9 002	2 001
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	9 409	3 066

Au 31 décembre 2016, la Société détient un dépôt à court terme de 2 000 K€ avec une maturité d'un mois.

Note 7 : Actifs et passifs financiers et effets sur le résultat

Les actifs et passifs de la Société sont évalués de la manière suivante pour chaque année :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016		Valeur - état de situation financière selon IAS 39		
	Valeur Etat de Situation financière	Juste Valeur	Juste-valeur par le compte de résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti
Actifs financiers non courants	99	99		99	
Autres créances	2 827	2 827		2 827	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	3 066	3 066	2 001	1 065	
Total actifs	5 992	5 992	2 001	3 991	-
Dettes financières non courantes	913	913			913
Dettes financières courantes	176	176			176
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 920	1 920			1 920
Total passifs	3 010	3 010	-	-	3 010

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015		Valeur - état de situation financière selon IAS 39		
	Valeur Etat de Situation financière	Juste Valeur	Juste-valeur par le compte de résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti
Actifs financiers non courants	272	272		272	
Autres créances	1 422	1 422		1 422	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9 409	9 409	9 002	407	
Total actifs	11 103	11 103	9 002	2 101	-
Dettes financières non courantes	403	403			403
Dettes financières courantes	399	399			399
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	701	701			701
Total passifs	1 558	1 558	-	-	1 558

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015		31/12/2016	
	Intérêts	Variation de juste valeur	Intérêts	Variation de juste valeur
Passifs				
Passifs évalués au coût amorti : avances	(15)		(19)	

Note 8 : Capital

	31/12/2015	31/12/2016
Capital (en milliers d'euros)	1 239	1 245
Nombre d'actions dont	6 195 501	6 223 501
Actions catégorie O	6 195 501	6 223 501
Valeur nominale (en euros)	0,20 €	0,20 €

Capital social

Le capital social est fixé à la somme de 1 244 700,20 €. Il est divisé en 6 223 501 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

Evolution du capital social

Exercice 2015

Le 22 mai 2015, l'assemblée générale a décidé de diviser par cinq la valeur nominale des actions composant le capital social, en la ramenant d'un euro (1 €) à vingt centimes d'euro (0,20 €) sans modification du capital social. Les données historiques des actions ont été retraitées afin de refléter cette opération.

Le 10 juillet 2015, la Société s'introduit sur le marché Alternext Paris. A cette occasion, elle a émis 1 672 500 actions nouvelles générant une augmentation de capital de 335 K€.

Le 4 août 2015, la Société réalise un placement privé auprès d'un investisseur nord-américain par l'émission de 666 700 actions nouvelles générant une augmentation de capital de 133 K€.

Par ailleurs, suite à l'exercice de BSA au cours de l'exercice (cf. note 9), le capital social a augmenté de 17 K€ par émission de 86 666 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,20 €.

Les opérations sur le capital réalisées en 2015 peuvent être synthétisées comme suit :

(montants en milliers d'euros)	Capital social	Primes d'émission et d'apport	Souscription par compensation de créances (1)	Levée de fonds (brut)	Frais	Levée de fonds (nette de frais)
Introduction en bourse sur Alternext	335	9 701	(4 257)	5 778	(926)	4 852
Placement privé auprès d'un investisseur aux US	133	5 867	-	6 000	(365)	5 635
Total	468	15 567	(4 257)	11 778	(1 291)	10 487
Exercice de BSA	17	517	-	534	-	534

(1) Cf. note (1) de l'état des flux de trésorerie consolidés

Exercice 2016

Suite à l'exercice de BSPCE au cours de l'exercice, le capital social a été augmenté de 5,6 K€ par émission de 28 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,20 €.

Actions de préférence Pbis, P2 et A

Dans le cadre d'une dissolution, liquidation, ces actions donnaient droit à répartition préférentiel de la contrepartie globale résultant d'une telle opération.

Celles-ci ont perdu l'ensemble de leurs privilèges et ont été automatiquement converties en actions ordinaires lors de l'admission aux négociations des titres de la Société sur le marché Alternext Paris.

Distribution de dividendes

La société n'a procédé à aucune distribution de dividendes au cours des exercices présentés.

Gestion du capital

La politique du Groupe consiste à maintenir une base de capital solide, afin de préserver la confiance des investisseurs, des créanciers et de soutenir le développement futur de l'activité.

A ce titre, un contrat de liquidité a été signé avec Invest Securities.

Au 31 décembre 2016, au titre de ce contrat, 38 121 actions propres ont été comptabilisées en déduction des capitaux propres et 98 K€ de liquidités figuraient en autres actifs financiers non courants.

Note 9 : Bons de souscriptions d'actions et bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises

Bons de souscription d'actions attribués à des investisseurs

Dans le cadre du contrat d'emprunt obligataire BIOPHYTIS_{2015D}, la Société a attribué 270 414 BSA_{2015D} le 10 juillet 2015 pour un prix d'émission total non remboursable de 162 K€. Ces BSA donnent le droit d'acquérir un nombre fixe d'actions de la Société.

En conséquence, conformément à IAS 32, ils sont considérés comme des « instruments de capitaux propres » et sont enregistrés à leur prix d'émission dans les capitaux propres de la Société.

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans		
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice
BSA _{2015D}	10/07/2015	270 414	10/07/2019	6,00 €

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation				Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2015	Attribués	Exercés	Caducs	
BSA _{2015D}	10/07/2015	189 748	-	-	-	189 748
Total		189 748	-	-	-	189 748

Bons de souscriptions d'actions (« BSA »)

Le tableau ci-dessous récapitule les données relatives aux plans d'options émis ainsi que les hypothèses retenues pour la valorisation selon IFRS 2 :

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans			Hypothèses retenues		
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice	Volatilité	Taux sans risque	Valorisation totale IFRS2 initiale (Black&Scholes)
BSA ₂₀₁₅	04/08/2015	54 000	04/08/2019	8,40 €	49,77%	-0,18%	K€481

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation				Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2015	Attribués	Exercés	Caducs	
BSA ₂₀₁₅	04/08/2015	48 000	-	-	-	48 000
Total		48 000	-	-	-	48 000

La période d'acquisition des droits des plans émis est la suivante :

Type	Période d'acquisition des droits		
BSA ₂₀₁₅	1/3 au 04/08/2015	1/3 au 04/08/2016	1/3 au 04/08/2017

Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises (« BSPCE »)

Le tableau ci-dessous récapitule les données relatives aux plans d'options émis ainsi que les hypothèses retenues pour la valorisation selon IFRS 2 :

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans			Hypothèses retenues		
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice	Volatilité	Taux sans risque	Valorisation totale IFRS2 initiale (Black&Scholes)
BSPCE ₂₀₁₅₋₁	22/05/2015	195 000	22/05/2019	2,06 €	49,09%	-0,13%	K€794
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	23/09/2015	424 200	23/09/2019	10,70 €	53,16%	-0,19%	K€2 591
BSPCE ₂₀₁₅₋₃	04/12/2015	20 000	04/12/2019	10,70 €	53,79%	-0,22%	K€78
BSPCE ₂₀₁₅₋₄	15/03/2016	39 700	15/03/2019	6,09 €	56,74%	-0,41%	K€83

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation				Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites	
		31/12/2015	Attribués	Exercés	Caducs		31/12/2016
BSPCE ₂₀₁₅₋₁	22/05/2015	195 000	-	(28 000)	-	167 000	167 000
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	23/09/2015	424 200	-	-	(39 700)	384 500	384 500
BSPCE ₂₀₁₅₋₃	04/12/2015	20 000	-	-	-	20 000	20 000
BSPCE ₂₀₁₅₋₄	15/03/2016	-	39 700	-	-	39 700	39 700
Total		639 200	39 700	(28 000)	(39 700)	611 200	611 200

La période d'acquisition des droits des plans émis est la suivante :

Type	Période d'acquisition des droits		
BSPCE ₂₀₁₅₋₁	Intégralement acquis à la date d'attribution		
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	1/3 au 23/09/2015	1/3 au 23/09/2016	1/3 au 23/09/2017
BSPCE ₂₀₁₅₋₃	1/3 au 04/12/2015	1/3 au 04/12/2016	1/3 au 04/12/2017
BSPCE ₂₀₁₅₋₄	1/3 au 15/03/2016	1/3 au 15/03/2017	1/3 au 15/03/2018

Charge de paiement fondé sur des actions comptabilisée au titre des exercices présentés

Type	31/12/2015				31/12/2016			
	Coût probabilisé du plan à date	Charge cumulée à l'ouverture	Charge de l'exercice	Charge cumulée à date	Coût probabilisé du plan à date	Charge cumulée à l'ouverture	Charge de la période	Charge cumulée à date
BSA ₂₀₁₅	481	-	481	481	481	481	-	481
BSPCE ₂₀₁₅₋₁	794	-	794	794	794	794	-	794
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	2 591	-	1 191	1 191	2 429	1 191	904	2 095
BSPCE ₂₀₁₅₋₃	78	-	36	36	78	36	31	67
BSPCE ₂₀₁₅₋₄	-	-	-	-	83	-	59	59
Total	3 944	-	2 502	2 502	3 866	2 502	994	3 495

Note 10 : Emprunts et dettes financières

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Avances remboursables	220	797
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	53	23
Emprunts et dettes financières diverses	-	-
Dettes financières - location financement	131	94
Dettes financières non courantes	403	913
Avances remboursables	73	96
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	130	30
Emprunts et dettes financières diverses	150	-
Dettes financières - location financement	43	44
Intérêts courus à payer	1	0
Comptes courants d'associés	-	-
Concours bancaires courants	2	5
Dettes financières courantes	399	176
Total dettes financières	803	1 090

Réconciliation valeur de remboursement / valeur au bilan

(montants en milliers d'euros)	Valeur de remboursement		Coût amorti	Valeur au bilan au 31/12/2016
	31/12/2015	31/12/2016		
Avances remboursables	333	999	(106)	893
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	183	53	-	53
Emprunts et dettes financières diverses	150	-	-	-
Dettes financières - location financement	174	138	-	138
Intérêts courus à payer	1	0	-	0
Concours bancaires courants	2	5	-	5
Total dettes financières	842	1 196	(106)	1 090

Ventilation des dettes financières par échéance, en valeur de remboursement

Les échéances des dettes financières s'analysent comme suit:

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016	Non courant		
		Courant < 1 an	De 1 à 5 ans	> 5 ans
Avances remboursables	999	112	887	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	53	30	23	-
Emprunts et dettes financières diverses	-	-	-	-
Dettes financières - location financement	138	44	94	-
Intérêts courus à payer	0	0	-	-
Concours bancaires courants	5	5	-	-
Total dettes financières	1 196	192	1 004	-

10.1 Avances remboursables

Le tableau ci-dessous présente l'évolution des avances remboursables :

(montant en milliers d'euros)	OSEO - Quinolia	OSEO - Maculia	OSEO- Sarcob	BPI - BIO 101	Total
Au 31 décembre 2014	201	11	-	-	272
(+) Encaissement	-	-	92	-	92
(-) Remboursement	-	(7)	-	-	(7)
Subventions	(11)	-	(7)	-	(78)
Charges financières	11	0	3	-	15
(+/-) Autres mouvements	-	-	-	-	-
Au 31 décembre 2015	201	4	89	-	293
(+) Encaissement	-	-	108	567	675
(-) Remboursement	(38)	(4)	-	-	(41)
Subventions	-	-	(12)	(41)	(53)
Charges financières	14	0	3	2	19
(+/-) Autres mouvements	-	-	-	-	-
Au 31 décembre 2016	177	-	188	528	893

Ventilation des avances remboursables par échéance, en valeur de remboursement

(montant en milliers d'euros)	OSEO - Quinolia	OSEO- Sarcob	BPI - BIO 101	Total	
Au 31 décembre 2016	191	208	600	999	
Part à moins d'un an	-	93	20	-	112
Part d'un an à 5 ans	-	99	189	600	887
Part à plus de 5 ans	-	-	-	-	-

Avance remboursable OSEO – projet « Quinolia »

Le 7 août 2008, la Société a obtenu de la part d'OSEO une avance remboursable de 230 K € ne portant pas intérêt pour le « développement clinique d'un extrait de Quinoa actif sur le syndrome Métabolique ».

Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 100 K€ à la date de signature du contrat,
- 80 K€ sur appel de fonds,
- Le solde de 50 K€ à l'achèvement du projet.

Depuis la signature de ce contrat, plusieurs avenants ont été signés ayant pour objet le report de fin de programme et des échéances de remboursement.

Suite au constat de réussite du programme, un avenant a été signé le 8 juillet 2013 portant sur la fixation du montant définitif de l'aide.

Depuis le report des remboursements octroyé par BPI France (ex OSEO) le 30 avril 2015, les échéances de remboursement sont ainsi les suivantes :

- 12,5 K€ / trimestre du 31 mars 2016 au 31 décembre 2016 (4 versements)
- 20 K€ / trimestre du 31 mars 2017 au 31 décembre 2017 (4 versements)
- 25 K€ / trimestre du 31 mars 2018 au 31 décembre 2018 (4 versements)

Par ailleurs, la convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1^{er} janvier 2009 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 44% du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 44% du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser un somme supérieure à l'aide perçue.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro, soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée à un taux de marché (Euribor 3 mois + 2,5 points = 7,47%) est considérée comme une subvention perçue de l'État.

Avance remboursable OSEO - projet « Maculia »

Le 30 août 2010, la Société a obtenu de la part d'OSEO une avance remboursable de 180 K€ ne portant pas intérêt pour le « développement clinique de Bixilia dans le but d'obtenir une allégation santé ».

Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 54 K€ à la date de signature du contrat
- 90 K€ sur appel de fonds
- Le solde de 36 K€ à l'achèvement du projet

Depuis la signature de ce contrat, un avenant a été signé en 2013 ayant pour objet le constat de l'échec partiel du programme, une modification du montant de l'aide à 29 K€ et de l'échéancier de remboursement en conséquence.

Le dernier remboursement a eu lieu au cours de l'exercice 2016.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro, soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée à un taux de marché (Euribor 3 mois + 2,5 points = 3,39%) est considérée comme une subvention perçue de l'État.

Avance remboursable BPI France – projet « Sarcob »

Le 4 février 2015, la Société a obtenu de la part de BPIFrance une avance remboursable de 260 K€ ne portant pas intérêt pour la « caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament ».

Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 100 K€ à la date de signature du contrat,
- 108 K€ sur appel de fonds,
- Le solde de 52 K€ à l'achèvement du projet.

Depuis la signature de ce contrat, un avenant a été signé en 2016 ayant pour objet le report de fin de programme et des échéances de remboursement.

Depuis le report des remboursements octroyé par BPI France (ex OSEO) le 7 novembre 2016, les échéances de remboursement sont ainsi les suivantes :

- En cas de réussite :
 - 6,5 K€ / trimestre du 30 juin 2017 au 31 mars 2018 (4 versements)
 - 13 K€ / trimestre du 30 juin 2018 au 31 mars 2021 (12 versements)
 - 19,5 K€ / trimestre du 30 juin 2021 au 31 mars 2022 (4 versements)
- En cas d'échec ou de réussite partielle :
 - 6,5 K€ / trimestre du 30 juin 2017 au 31 mars 2018 (4 versements)
 - 13 K€ / trimestre du 30 juin 2018 au 30 septembre 2019 (6 versements)

Par ailleurs, la convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1^{er} janvier 2016 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 40 % du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 40 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser un somme supérieure à l'aide perçue.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro, soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée à un taux de marché (Euribor 3 mois + 2,5 points = 2,56%) est considérée comme une subvention perçue de l'État.

Avance récupérable BPI France – projet « BIO 101 »

Le 28 novembre 2016, la Société a obtenu de la part de BPI France une avance récupérable de 1 100 K€ ne portant pas intérêt pour la « production des lots cliniques, phase préclinique réglementaire et clinique de phase 1 de BIO101 pour le traitement de l'obésité sarcopénique ».

Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 600 K€ à la date de signature du contrat,
- Le solde de 500 K€ à l'achèvement du projet, sur demande de la Société.

Les échéances de remboursement prévues au contrat sont les suivantes :

- En cas de réussite : 55 K€ / trimestre du 31 décembre 2018 au 30 septembre 2023 (20 versements)
- En cas d'échec ou de réussite partielle : 55 K€ / trimestre du 31 décembre 2018 au 30 septembre 2020 (8 versements)

Par ailleurs, la convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1^{er} janvier 2018 et au plus tard le 31 mars de chaque année jusqu'au 30 septembre 2023 correspondant à : 35,81 % du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 35,81 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser un somme supérieure à l'aide perçue.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro, soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée à un taux de marché (Euribor 3 mois + 2,5 points = 2,19%) est considérée comme une subvention perçue de l'État.

Avance COFACE – assurance prospection

La Société a signé un contrat d'assurance prospection COFACE le 15 septembre 2008, modifié par avenant en date du 22 octobre 2009. La Société a reçu au titre de ce contrat un total de 61 K€ en 2009 et 2010.

La société devait s'acquitter d'une prime représentant 3% du budget couvert et le remboursement devait s'effectuer en fonction des prévisions de chiffre d'affaires et dans une limite de 7% des produits facturés.

La période d'amortissement courait du 1^{er} juin 2010 au 31 mai 2015. Le solde de l'avance COFACE non utilisé par la Société au 31 mai 2015 (61 K€) a été considéré comme non exigible et a été constaté en subventions en 2015.

10.2 Dettes auprès des établissements de crédit

Le tableau ci-après présente l'évolution des dettes auprès des établissements de crédit.

(montants en milliers d'euros)	OSEO - Prêt participatif	BPI - Prêt préfinancement CIR	Total
Au 31 décembre 2014	83	100	183
(+) Encaissement	-	-	-
(-) Remboursement	-	-	-
Subventions	-	-	-
Charges financières	-	-	-
(+/-) Autres mouvements	-	-	-
Au 31 décembre 2015	83	100	183
(+) Encaissement	-	-	-
(-) Remboursement	(30)	(100)	(130)
Subventions	-	-	-
Charges financières	-	-	-
(+/-) Autres mouvements	-	-	-
Au 31 décembre 2016	53	-	53

Ventilation des dettes auprès des établissements de crédit par échéance, en valeur de remboursement

(montants en milliers d'euros)	OSEO - Prêt participatif
Au 31 décembre 2016	53
Part à moins d'un an	30
Part d'un an à 5 ans	23
Part à plus de 5 ans	-

OSEO – Prêt Participatif

Le 4 novembre 2008, la Société a obtenu un prêt participatif auprès d'OSEO ayant pour objet le financement partiel du programme d'innovation.

Les principales caractéristiques de ce prêt participatif sont les suivantes :

- Nominal : 150 K€
- Durée : 8 ans dont 3 ans de différé d'amortissement du capital
- Taux d'intérêt :
 - Pendant le différé : Euribor 3 mois moyen + 3,20% / an
 - Pendant l'amortissement : Euribor 3 mois moyen + 5% / an
- Intérêts payés trimestriellement à terme échu

Des avenants ont été signés ayant pour objet un allongement du prêt et une franchise en capital supplémentaire.

Depuis le 30 avril 2015, la Société effectue les remboursements en capital de la façon suivante : 7,5 K€ / trimestre du 29 février 2016 au 31 août 2018.

BPI France - Prêt de préfinancement du Crédit Impôt Recherche

Le 31 décembre 2013, la Société a signé un contrat de prêt avec BPI France ayant pour objet le préfinancement des frais de recherche et développement de l'année 2013 éligibles au Crédit Impôt Recherche.

Les principales caractéristiques de l'emprunt sont les suivantes :

- Nominal : 100 K€
- Durée : 2 ans dont 18 mois de différé d'amortissement
- Taux d'intérêt : 4,95%
- Intérêts payés mensuellement à terme échu

Le 30 avril 2015, BPI France a accordé à la Société une franchise en capital et l'amortissement du capital a eu lieu en une seule fois en janvier 2016.

10.3 Emprunts et dettes financières diverses

(montants en milliers d'euros)	Prêt SODISID	Prêt UPMC	Total
Au 31 décembre 2014	150	29	179
(+) Encaissement	-	-	-
(-) Remboursement	-	(30)	(30)
Subventions	-	-	-
Charges financières	-	1	1
(+/-) Autres mouvements	-	-	-
Au 31 décembre 2015	150	-	150
(+) Encaissement	-	-	-
(-) Remboursement	(150)	-	(150)
Subventions	-	-	-
Charges financières	-	-	-
(+/-) Autres mouvements	-	-	-
Au 31 décembre 2016	-	-	-

Prêt SODISID

Le 25 juillet 2014, la Société a signé un contrat de prêt avec SODISID dans le cadre d'un programme de création de 10 emplois.

Les principales caractéristiques de l'emprunt sont les suivantes :

- Nominal : 150 K€
- Durée : 18 mois, remboursement in fine
- Taux d'intérêt : 5 % / an
- Intérêts payés trimestriellement à terme échu

Ainsi, le remboursement en capital a été effectué en 2016.

Prêt Université Pierre & Marie Curie (UPMC)

La Société a signé un contrat de prêt avec l'UPMC en novembre 2014 ayant pour objet « le financement partiel des frais de propriété industrielle dans le cadre de la demande de brevet français n°09 54 354 intitulé « Composition alimentaire destinée à la protection solaire » déposé le 25 juin 2009 au nom de la Société.

Les principales caractéristiques de l'emprunt sont les suivantes :

- Nominal : 30 000 €
- Durée : 1 an
- Prêt à taux zéro

Ainsi, le remboursement en capital a été effectué au cours de l'exercice 2015.

Dans le référentiel IFRS, le fait que la Société ait bénéficié d'un prêt à taux zéro revient à considérer que la société a bénéficié d'une subvention. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée à un taux de marché (Euribor 3 mois + 2,5 points = 2,58%) est considérée comme une subvention perçue de l'État.

10.4 Dettes financières – location financement

(montants en milliers d'euros)	Dettes financières - Contrats de location financement	Part courante	Part non courante	
			de 1 à 5 ans	à plus de 5 ans
Au 31 décembre 2014	-	-	-	-
(+) Souscription	181			
(-) Remboursement	(7)			
Au 31 décembre 2015	174	43	131	-
(+) Souscription	-			
(-) Remboursement	(36)			
Au 31 décembre 2016	138	44	94	-

En 2015, la Société a conclu un contrat de location financement d'une durée de 3 ans relatif à un système HPLC (spectromètre).

Note 11 : Engagements envers le personnel

Les engagements envers le personnel sont constitués de la provision pour indemnités de fin de carrière, évaluée sur la base des dispositions prévues par la convention collective applicable, à savoir la convention collective du commerce de détail et de gros alimentaire.

Cet engagement concerne uniquement les salariés relevant du droit français. Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

HYPOTHESES ACTUARIELLES	31/12/2015	31/12/2016
Age de départ à la retraite	Départ volontaire entre 65 et 67 ans	
Conventions collectives	Commerce de détail et de gros alimentaire	
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA)	2,03%	1,31%
Table de mortalité	Insee 2014	Insee 2015
Taux de revalorisation des salaires	2,00%	2,00%
Taux de turn-over	Moyen	Moyen
Taux de charges sociales		
Cadres	45%	44,5%
Non Cadres	n/a	n/a

La provision pour engagement de retraite a évolué de la façon suivante :

(montants en milliers d'euros)	Indemnités de départ en retraite
Au 31 décembre 2014	25
Coûts des services passés	4
Coûts financiers	0
Ecart actuariel	(4)
Au 31 décembre 2015	25
Coûts des services passés	6
Coûts financiers	1
Ecart actuariel	17
Au 31 décembre 2016	48

Note 12 : Passifs courants

12.1 Dettes fiscales et sociales

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Personnel et comptes rattachés	137	242
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	210	347
Autres impôts, taxes et versements assimilés	15	133
Total dettes fiscales et sociales	361	722

Note 13 : Détails des charges et produits par fonction

13.1 Frais de recherche et développement

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Charges de personnel	(1 613)	(1 789)
Autres achats et charges externes	(825)	(4 817)
Divers	(62)	(182)
Frais de recherche et développement	(2 501)	(6 788)
Crédit d'impôt recherche	454	1 604
Subventions	78	62
Subventions	532	1 667
Frais de recherche et développement, nets	(1 969)	(5 121)

Les dépenses de recherche et développement sont relatives à la recherche de potentielles nouvelles classes de médicaments dans le traitement de maladies dégénératives liées à l'âge, en particulier celles affectant les fonctions musculaires et visuelles.

13.2 Frais généraux et administratifs

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Charges de personnel	(2 035)	(1 145)
Autres achats et charges externes	(1 001)	(1 572)
Divers	(38)	(103)
Frais généraux et administratifs	(3 074)	(2 820)

13.3 Charges de personnel

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Salaires et charges sociales	(1 147)	(1 940)
Paiements fondés sur des actions	(2 502)	(994)
Charges de personnel	(3 649)	(2 934)

Note 14 : Produits et charges financiers nets

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Autres charges financières	(47)	(33)
Intérêts sur emprunts obligataires	(173)	-
Autres produits financiers	31	22
(Pertes) et gains de change	(2)	(1)
Total produits et charges financiers	(190)	(13)

Note 15 : Impôts sur les bénéfices

Le montant total des déficits fiscaux au 31 décembre 2016 est estimé à 20 563 K€, composés :

- De déficits fiscaux français indéfiniment reportables pour 20 361 K€ ;
- De déficits fiscaux de la filiale américaine pour 201 K€ ;
- De déficits fiscaux de la filiale brésilienne pour 1 K€.

Le taux d'impôt applicable à :

- Biophytis est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.
- Instituto Biophytis Do Brasil est le taux en vigueur au Brésil, soit 34%.
- Biophytic Inc. est le taux en vigueur aux Etats-Unis, soit 34%.

En application des principes décrits en Note 2.20, aucun impôt différé actif n'est comptabilisé dans les comptes de la Société au-delà des impôts différés passifs.

Rapprochement entre impôt théorique et impôt effectif

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Résultat net	(5 233)	(7 954)
Impôt consolidé	-	-
Résultat avant impôt	(5 233)	(7 954)
Taux courant d'imposition en France	33,33%	33,33%
Impôt théorique au taux courant en France	1 744	2 651
Différences permanentes	530	530
Paiement en actions	(834)	(331)
Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différé	(1 446)	(2 849)
Différences de taux d'imposition	5	(0)
Charge/produit d'impôt du groupe	-	-
<i>Taux effectif d'impôt</i>	<i>0,0%</i>	<i>0,0%</i>

Les différences permanentes incluent l'impact du crédit impôt recherche (produit opérationnel non imposable fiscalement).

Nature des impôts différés

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Décalages temporaires	45	16
Déficits reportables	3 860	6 855
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés actif	3 904	6 871
Décalages temporaires	(372)	(332)
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés passif	(372)	(332)
Total net des éléments ayant une nature d'impôts différés	3 533	6 539
Impôts différés non reconnus	(3 533)	(6 539)
Total net des impôts différés	-	-

Note 16 : Résultat par action

	31/12/2015	31/12/2016
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	4 865 853	6 202 616
Résultat net de l'exercice	(5 233)	(7 954)
Résultat de base par action (€/action)	(1,08)	(1,28)
Résultat dilué par action (€/action)	(1,08)	(1,28)

Note 17 : Parties liées

17.1 Rémunérations des mandataires sociaux et du management

(montants en milliers d'euros)	31/12/2015	31/12/2016
Rémunérations fixes dues	388	719
Rémunérations variables dues	201	86
Avantages en nature	9	12
Jetons de présence	54	54
Paiements fondés sur des actions	2 502	994
Total rémunération des dirigeants	3 153	1 864

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est octroyé aux mandataires sociaux et au management.

17.2 Opérations avec les mandataires sociaux et le management

Obligations Biophytis_{2015C}

Dans le cadre du contrat d'emprunt obligataire émis par l'assemblée générale du 27 mai 2015, le management de la Société a souscrit 125 000 obligations BIOPHYTIS_{2015C} pour un montant de 250 K€. Les obligations_{2015C} ont été remboursées, y compris les intérêts produits, par l'émission d'actions de la Société lors de l'introduction en bourse en 2015.

Compte courant

Le président directeur général de la Société a effectué des avances en compte courant. Le 10 juillet 2015, la Société a rendu exigible, avec effet immédiat, le compte courant d'associé détenu pour un montant de 64 K€. Il a été remboursé à hauteur de 60 K€ par l'émission d'actions de la Société au prix de l'introduction en bourse.

17.3 Opérations avec Metabrain

Metabrain est l'un des principaux actionnaires de la Société.

Contrat de mise à disposition de plateforme

La Société a signé un contrat cadre avec Metabrain le 13 juillet 2009 afin de formaliser les modalités d'accès de Biophytis aux installations et équipements, et services associés de Metabrain et définir les conditions générales de leur mise à disposition pour les expérimentations scientifiques de Biophytis. Ce contrat a été signé pour une durée d'un an et a été prorogé par des avenants de courte durée jusqu'au 31 octobre 2015. Au titre de ce contrat, la Société a encouru une charge de 31 K€ au cours de l'exercice 2015. Aucune charge n'a été encourue au cours de l'exercice 2016.

Contrat de prestations de recherche

La Société a signé un contrat de prestations de recherches avec Metabrain le 11 juillet 2015 dont l'objet est de permettre à la Société de poursuivre ses activités de recherche et de développement dans un cadre similaire à celui qui était prévu antérieurement par le contrat de mise à disposition de plateforme. Ce contrat a pris effet le 1^{er} août 2015 pour une durée de douze mois. La Société s'est engagée à commander à Metabrain un volume minimum de prestations de recherche d'une valeur de 250 K€ HT et a procédé au versement de ce montant le 13 juillet 2015 au titre d'une pré réservation du personnel de Metabrain sur la durée du contrat. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant le 1^{er} août 2016 ayant pour objet la prorogation du contrat pour une durée supplémentaire de douze mois.

Au titre de ce contrat, la Société a encouru une charge de 51 K€ au cours de l'exercice 2015 et de 189 K€ au cours de l'exercice 2016.

Contrat de cession de quote-part de brevets

Le 4 juin 2015, la Société a conclu un accord de cession de quote-part de brevet avec Metabrain pour un montant de 1 500 K€ HT. Le prix a été payé en actions lors de l'admission des actions de la Société à la cotation, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

17.4 Opérations avec Iris Pharma

Contrat de cession de quote-part de brevets

Le 5 juin 2015, la Société a conclu un accord de cession de quote part de brevet avec Iris Pharma pour un montant de 800 K€ HT. Le prix a été payé en actions lors de l'admission des actions de la Société à la cotation, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

Note 18 : Engagements hors bilan

18.1 Baux commerciaux

Locations immobilières

France :

La Société a déménagé au cours de l'exercice 2016 et a conclu une convention d'occupation temporaire pour ses bureaux administratifs et laboratoires:

Adresse	Université Pierre et Marie Curie - 4, place Jussieu - 75005 Paris
Durée	15 décembre 2016 – 15 décembre 2017, renouvelable par avenant
Redevance annuelle	90 700,50 € HT, avec une indemnisation au titre des travaux de mise en état des locaux réalisés par la Société de 32 K€.

Brésil et Etats-Unis :

La Société n'a actuellement pas de contrat de location en cours.

Engagements

(montants en milliers d'euros)	Date de début effectif du bail	Date de fin du bail	Charges de location au 31/12/2016	Engagement jusqu'à la prochaine période de résiliation		
				A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Paris -UPMC - laboratoire et bureaux	15/12/2016	15/12/2017	4	54	-	-

18.2 Engagements au titre des dettes financières

Engagements reçus

Emprunt	Garanties reçues	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2016
Prêt participatif d'amorçage OSEO	-Participation en risque d'OSEO innovation à hauteur de 20% de l'encours du prêt - Participation en risque d'OSEO garantie dans le cadre de la procédure FNG Innovation à hauteur de 40% de l'encours du prêt. - Participation en risque d'OSEO IDF à hauteur de 40% de l'encours du prêt	150	53

Engagements donnés

Emprunt	Engagements donnés	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2016
Avance remboursable OSEO - projet "Quinolita"	La convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2009 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 44% du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 44% du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé. Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser un somme supérieure à l'aide perçue.	229	191
Avance remboursable BPI France – "BIO 101"	La convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2018 et au plus tard le 31 mars de chaque année jusqu'au 30 septembre 2023 correspondant à : 35,81 % du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 35,81 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé. Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser un somme supérieure à l'aide perçue.	1 100*	600

* Dont 500 K€ seront versés à l'achèvement du projet

Note 19 : Gestion et évaluation des risques financiers

Biophytis peut se trouver exposé à différentes natures de risques financiers : risque de marché, risque de liquidité et risque de crédit. Biophytis met en œuvre des moyens simples et proportionnés à sa taille pour minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur la performance financière.

La politique de Biophytis est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation.

Risque de marché

Risque de taux d'intérêt

Le risque de taux d'intérêt représente l'exposition de la Société aux variations de taux d'intérêts du marché.

La Société a souscrit des dettes à taux variable. Une augmentation / diminution d'un point de l'indice de base aurait un impact sur les charges financières de +/- 1 K€.

L'évolution des taux d'intérêt pourrait affecter les rendements sur la trésorerie et les dépôts à terme. Néanmoins, ce risque est considéré comme non significatif compte tenu des rendements actuellement faibles sur les dépôts à terme détenus par la Société.

Risque de change

Les principaux risques liés aux impacts de change en devises sont considérés comme non significatifs en raison de la faible activité de ses filiales à l'étranger.

Le Groupe n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de changes. En revanche, la Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

Risque sur actions

La Société ne détient pas de participations ou de titres de placement négociables sur un marché réglementé.

Risque de crédit

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières.

La Société cherche à minimiser le risque lié aux banques et établissements financiers en plaçant des dépôts à terme auprès d'établissements financiers de premier ordre. Le niveau maximum du risque de crédit correspond à la valeur comptable des actifs financiers. Les créances en cours comprenant principalement les crédits d'impôt recherche « CIR » accordés par l'État français, la Société ne supporte pas de risque de crédit significatif.

Risque de liquidité

Depuis sa création, le Groupe a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations successives de capital (y compris lors de son introduction en bourse en juillet 2015), de recours à des emprunts bancaires et obligataires, d'obtention d'aides publiques à l'innovation et de remboursement de créances de CIR.

D'importantes dépenses liées à la recherche et au développement de candidats médicaments ont été engagées depuis le démarrage de l'activité du Groupe, ce qui a généré jusqu'à ce jour des flux de trésorerie négatifs liés aux activités opérationnelles. Ces derniers se sont élevés respectivement à - 6 633 K€ et - 3 301 K€ aux 31 décembre 2016 et 2015.

L'hypothèse de continuité d'exploitation a été retenue par le Conseil d'administration (cf. note 2.1).

La Société continuera d'avoir des besoins de financement importants à l'avenir. L'étendue précise du financement requis est difficile à estimer avec exactitude et dépendra en partie de facteurs échappant au contrôle de la Société. Les domaines objets d'incertitudes significatives incluent, sans toutefois s'y limiter :

- la capacité à mener à bien des essais cliniques, y compris la capacité à recruter en temps opportun des patients pour ces études ;
- l'évolution de l'environnement réglementaire ;
- l'approbation d'autres médicaments sur le marché qui permettraient de réduire potentiellement l'attrait pour l'approche développée par Biophytis.

Si la Société venait à ne pas pouvoir financer sa propre croissance grâce à des ententes de partenariat, la Société serait dépendante d'autres sources de financement, y compris la levée de capitaux ou la recherche de subventions.

Note 20 : Evènements post-clôture

Mars 2017 :

- Obtention de l'ensemble des données de l'étude SARA-PK, notamment les résultats de pharmacocinétique et de pharmacodynamique. Leur analyse a permis de confirmer le bon profil pharmacocinétique chez le sujet sain âgé, la fenêtre thérapeutique du produit Sarconeos, et de préciser les posologies qui seront retenues pour l'essai clinique de Phase IIb SARA-INT.
- Ouverture des premiers centres cliniques en Europe et démarrage du recrutement des patients sarcopéniques pour l'étude SARA-OBS.

Avril 2017 :

- Réalisation d'un placement privé de 3,7 M€ par l'émission de 1 310 431 actions nouvelles au prix unitaire de 2,85 €.
- Mise en place d'une ligne de financement avec Bracknor Fund pouvant atteindre 15 M€ sous la forme de 1 500 bons d'émission d'obligations remboursables en numéraire ou en actions nouvelles ou existantes, d'une valeur nominale de 10 000 € chacune, assorties de BSA (« ORNANEBSA »)

20.2. INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA

Non applicable.

20.3. ETATS FINANCIERS

Les comptes annuels de la Société BIOPHYTIS pour l'exercice clos au 31 décembre 2016 sont présentés à la section 27 du présent Document de référence.

20.4. VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES ANNUELLES

20.4.1. Rapport d'audit des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis conformément au référentiel IFRS - Exercice clos au 31 décembre 2016

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International

ERNST & YOUNG et Autres

Biophytis

Exercice clos le 31 décembre 2016

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International
29, rue du Pont
92200 Neuilly-sur-Seine Cedex

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

ERNST & YOUNG et Autres
1/2, place des Saisons
92400 Courbevoie - Paris-La Défense Cedex 1
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2016, sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société Biophytis, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes consolidés

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. 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.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur :

- le paragraphe « Continuité d'exploitation » de la note 2.1 de l'annexe qui expose les hypothèses sous-tendant l'application du principe de continuité d'exploitation,
- la note 2.3 « Corrections des comptes publiés clos au 31 décembre 2015 » relative aux corrections apportées et à leur incidence sur les comptes de l'exercice 2015.

II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations auxquelles nous avons procédé ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

III. Vérification spécifique

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations données dans le rapport sur la gestion du groupe.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 27 avril 2017

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International

ERNST & YOUNG et Autres

Laurent Bouby

Frédéric Martineau

20.5. DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES

La date des dernières informations financières est le 31 décembre 2016.

20.6. POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

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

Néant.

20.6.2. Politique de distribution

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme compte tenu du stade de développement de la Société.

20.7. PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

Il n'existe pas, à la Date du présent Document de référence, d'autre procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, devant être révélée au marché.

20.8. CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE

Il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changements significatifs de la situation financière ou commerciale de la Société depuis les dernières informations financières disponibles en date du 31 décembre 2016.

21. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

21.1. CAPITAL SOCIAL

21.1.1. Montant du capital social

À la date du présent document de référence, le capital de la Société s'élève à 1.989.282,60 euros divisé en 9.946.413 actions ordinaires de 0,20 € de nominal chacune, entièrement libérées.

BIOPHYTIS BRESIL

A la date du présent document de référence, le capital de BIOPHYTIS BRESIL est de 898.632 Reais (environ 246.434 euros), divisé en 898,632 parts, d'une valeur nominale de 1.00 Real chacune, réparties entre les associés comme suit :

- 850.105 parts détenues par BIOPHYTIS, entièrement libérées ;
- 48.527 parts détenues Wagner Clayton CORREA entièrement libérées.

BIOPHYTIS INC.

A la date du présent Document de référence, le capital de BIOPHYTIS INC. est de 1.000 USD (environ 883,35 euros), divisé en 100 actions, d'une valeur nominale de 10 USD chacune, intégralement détenues par BIOPHYTIS.

21.1.2. Titres non représentatifs du capital

A la date du présent document de référence, il n'existe aucun titre non représentatif du capital.

21.1.3. Etat des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société

A la connaissance de la Société, il n'existe qu'un seul nantissement sur les titres de la Société, à savoir :

Nom de l'actionnaire	Bénéficiaire	Date de départ du nantissement	Condition de levée du nantissement	Nombre d'actions nanties de l'émetteur	% de capital nanti de l'émetteur
Metabrain Research	BNP Paribas, Société Générale, HSBC	18 juillet 2012	Remboursement d'un prêt bancaire	120.000	1,21%

21.1.4. Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée Générale de la Société réunie le 16 juin 2017 a autorisé, pour une durée de 18 mois à compter de la date de l'assemblée, le Conseil d'administration à mettre en œuvre un

programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et conformément au Règlement général de l'Autorité des marchés financiers (AMF) dans les conditions décrites ci-dessous :

Nombre maximum d'actions pouvant être achetées : 10% du capital social à la date du rachat des actions. Lorsque les actions sont acquises dans le but de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % prévue ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation.

Il est précisé que le nombre d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport ne peut excéder 5% de son capital.

Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions : 2.000.000 euros

Objectifs des rachats d'actions :

- favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations des titres de la Société ou d'éviter des décalages de cours non justifiés par la tendance du marché dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec un prestataire de services d'investissement intervenant en toute indépendance, dans les conditions et selon les modalités fixées par la réglementation et les pratiques de marché reconnues, notamment les décisions de l'Autorité des Marchés Financiers en date du 22 mars 2005 et 1^{er} octobre 2008, et conforme à la charte de déontologie AMAFI du 8 mars 2011 reconnue par la décision de l'Autorité des Marchés Financiers en date du 21 mars 2011,
- de remettre des actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès par tous les moyens, immédiatement ou à terme, au capital de la Société ainsi que de réaliser toutes opérations de couverture à raison des obligations de la Société liées à ces valeurs mobilières, dans les conditions prévues par les autorités de marché et aux époques que le Conseil d'Administration appréciera,
- de conserver des actions pour remise ultérieure à titre de paiement ou d'échange, dans le cadre d'éventuelles opérations de croissance externe dans le respect de la pratique de marché admise par l'Autorité des marchés financiers notamment dans le cadre d'opérations de fusions, scissions ou apports,
- honorer les obligations liées à des programmes d'options sur actions, d'attributions d'actions gratuites, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés de la Société ou des sociétés ou entreprises qui lui sont liées, en ce compris (i) la mise en œuvre de tout plan d'options d'achat d'actions de la Société dans le cadre des articles L.225-177 et suivants du Code de commerce, (ii) l'attribution d'actions aux salariés au titre de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise et la mise en œuvre de tout plan d'épargne entreprise dans les conditions prévues par la loi, notamment les articles L.3332-1 à L. 3332-8 et suivants du Code du travail ou (iii) l'attribution gratuite d'actions dans le cadre des dispositions des articles L.225-197-1 et suivants du Code de commerce,
- de leur annulation et de la réduction de capital en conséquence (notamment en vue d'optimiser la gestion de la trésorerie, la rentabilité des fonds propres ou le résultat par action),

- de mettre en œuvre toute pratique de marché qui viendrait à être reconnue par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

Le prix maximum d'achat par action par la Société de ses propres actions ne devra pas excéder 300% du prix des actions offertes au public dans le cadre de l'admission à la cotation sur un marché boursier nord-américain des actions de la Société, tel que ce prix sera mentionné dans le communiqué relatif aux caractéristiques définitives de l'offre d'actions de la Société et de leur admission aux négociations sur un marché boursier nord-américain et hors frais d'acquisition.

Préalablement à la mise en œuvre du programme de rachat autorisé par l'Assemblée Générale du 16 juin 2017 :

- Publication d'un descriptif du programme de rachat d'actions (diffusion effective et intégrale par voie électronique par un diffuseur professionnel et mise en ligne sur le site Internet de la Société).

Pendant la réalisation du programme de rachat :

- Publication des transactions à J+7 par mise en ligne sur le site Internet de la Société (hors transactions réalisées dans le cadre d'un contrat de liquidité) ; et
- Déclarations mensuelles de la Société à l'AMF.

Chaque année :

- Présentation du bilan de la mise en œuvre du programme de rachat et de l'utilisation des actions acquises dans le rapport du Conseil d'administration à l'Assemblée Générale.
- Au 31 décembre 2016, la Société détenait 38 121 actions propres dans le cadre du contrat de liquidité conclu avec INVEST SECURITIES, conforme à la Charte de déontologie de l'Association française des marchés financiers, en juin 2015. 300 000 euros ont été affectés pour la mise en place de ce contrat de liquidité.
- Les opérations réalisées dans le cadre du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016 sont les suivantes (uniquement dans le cadre du contrat de liquidité susvisé) :

Titres achetés	294 015 pour 1 516 322.10 €
Valeur nominale	0,20 €
Cours moyen des achats	5.157295 €
Nombre d'actions vendues	260 412 pour 1 342 999.18 €
Cours moyen des ventes	5.157209 €
Nombre d'actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice	38 121
Valeur évaluée au cours moyen d'achat	38 121 titres à 5.290042 € soit 201 661.69 €

21.1.5. Capital potentiel

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

Tableau synthétique des BSPCE/BSA

Type de titres	BSPCE ₁₋₂₀₁₅	BSPCE ₂₋₂₀₁₅	BSA _{2015D}	BSA ₂₀₁₅	BSA Bracknor
Bénéficiaires	Stanislas VEILLET, Jean-Christophe MONTIGNY et René LAFONT	Stanislas VEILLET, Jean-Christophe MONTIGNY, René LAFONT, Waly DIOH, Philippe DUPONT, Pierre DILDA, et Susanna Del Signore	Anciens titulaires d'Obligations Biophytis _{2015D}	Nadine COULM, Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH et Jean-Gérard GALVEZ	Bracknor
Date de l'Assemblée Générale	22 mai 2015	27 mai 2015	27 mai 2015	27 mai 2015	10 juin 2016
Date du Conseil d'administration	N/A	23 septembre, 4 décembre 2015 et 15 mars 2016	10 juillet 2015	4 août 2015	Décision du Président en date du 16 mai 2017 sur usage d'une délégation conférée par le Conseil d'administration en date du 3 avril 2017
Nature de l'action à souscrire	Action ordinaire				
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	2,06 €	10,70 € pour les BSPCE ₂₋₂₀₁₅ attribués les 23 septembre et 4 décembre 2015 et 6,09€ pour	6 €	8,40 €	3,33 €

Type de titres	BSPCE ₁₋₂₀₁₅	BSPCE ₂₋₂₀₁₅	BSA _{2015D}	BSA ₂₀₁₅	BSA Bracknor
		les BSPCE ₂₋₂₀₁₅ attribués le 15 mars 2016			
Parité	1 BSPCE ₁₋₂₀₁₅ donne droit à 1 action	1 BSPCE ₂₋₂₀₁₅ donne droit à 1 action	1 BSA _{2015D} donne droit à 1 action	1 BSA ₂₀₁₅ donne droit à 1 action	1 BSA Bracknor donne droit à 1 action
Date limite d'exercice	Délai de 4 ans à compter de leur émission, soit au plus tard le 22 mai 2019, sous peine de caducité	Délai de 4 ans à compter de leur émission, sous peine de caducité	Délai de 4 ans à compter de leur souscription, sous peine de caducité	Délai de 4 ans à compter de leur souscription, sous peine de caducité	Délai de 5 ans à compter de leur souscription sous peine de caducité
Conditions générales d'exercice	Etre salarié ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date d'exercice Et A tout moment	Etre salarié ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date d'exercice Et A concurrence (i) de 33,33% entre la date d'émission et le 1 ^{er} anniversaire de la date d'émission, (ii) de 66,66%, entre le 1 ^{er} anniversaire de la date d'émission et le 2 ^{ème} anniversaire de la date d'émission et	A tout moment à compter de la souscription et dans le délai d'exercice	A concurrence (i) de 33,33% entre la date de souscription et le 1 ^{er} anniversaire de la date de souscription, (ii) de 66,66% entre le 1 ^{er} anniversaire de la date de souscription et le 2 ^{ème} anniversaire de la date de souscription et (iii) en totalité à compter du 2 ^{ème} anniversaire de la date de souscription et au plus tard 4 ans à compter de la date de souscription	A tout moment à compter de la souscription et dans le délai d'exercice

Type de titres	BSPCE ₁₋₂₀₁₅	BSPCE ₂₋₂₀₁₅	BSA _{2015D}	BSA ₂₀₁₅	BSA Bracknor
		(iii) en totalité, à compter du 2 ^{ème} anniversaire de la date d'émission et au plus tard 4 ans à compter de la date d'émission			
Nombre de titres émis/attribués	195.000	483.900	270.414	54.000 (dont 48.000 en vigueur à ce jour)	431.184 (225.225 en date du 15.05.2017 et 205.959 en date du 07.07.2017)
Nombre de bons exerçables à la date de ce jour	167.000	296.133	189.748	30.000	431.184
Nombre de bons exercés à la date de ce jour	28.000	Aucun	80.666	6.000	Aucun
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	167.000	444. 200 ⁽¹⁾	189.748	48.000	431.184
Total	167.000	444. 200⁽¹⁾	189.748	48.000	431.184

(1) Ce total prend en compte la caducité de 39.700 BSPCE₂₋₂₀₁₅.

Tableau synthétique des titulaires des BSPCE

Le tableau suivant présente à la date du présent rapport, l'ensemble des bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise (BSCPE) émis et en vigueur par la Société au bénéfice de ses mandataires sociaux et salariés.

Titulaires des BSPCE _{1&2-2015}		BSPCE ₁₋₂₀₁₅ Attribués le 22 mai 2015	BSPCE ₂₋₂₀₁₅ Attribués le 23 septembre 2015	BSPCE ₂₋₂₀₁₅ Attribués le 4 décembre 2015	BSPCE ₂₋₂₀₁₅ Attribués le 15 mars 2016
Stanislas VEILLET	Président - Directeur Général	58.500	198.800	N/A	N/A

René LAFONT	Fondateur - salarié	58.500	39.700	N/A	N/A
Jean-Christophe MONTIGNY	Salarié	78.000	106.000	N/A	N/A
Philippe GUILLET	Salarié	N/A	39.700	N/A	N/A
Waly DIOH	Salarié	N/A	20.000	N/A	N/A
Philippe DUPONT	Salarié	N/A	20.000	N/A	N/A
Pierre DILDA	Salarié	N/A	N/A	20.000	N/A
Susanna Del Signore	Salarié	N/A	N/A	N/A	39.700
Total attribués		195.000 (dont 167.000 en vigueur à ce jour)	424.200 (dont 384 500 en vigueur à ce jour)	20.000	39.700
BSPCE₂₋₂₀₁₅ non encore attribués ⁽¹⁾		0	0	0	0

⁽¹⁾ Le Conseil d'administration ne pourra plus faire usage de ces différentes délégations et attribuer de nouveaux BSPCE₂₋₂₀₁₅. En effet, les nouvelles délégations de compétence décidées par l'Assemblée Générale du 10 juin 2016 mettent fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée.

Tableau synthétique des titulaires des BSA

Le tableau suivant présente à la date du présent document de référence, l'ensemble des bons de souscriptions d'actions (BSA) émis et en vigueur par la Société.

Titulaires des BSA ₂₀₁₅		BSA ₂₀₁₅ Attribués le 4 août 2015	BSA _{2015D} Attribués le 10 juillet 2015	BSA Bracknor Attribués le (i) 15 mai 2017 et (ii) 7 juillet 2017
Nadine COULM	Administrateur	18.000	N/A	N/A
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	Administrateur	18.000	N/A	N/A
Jean-Gérard GALVEZ	Administrateur	18.000	N/A	N/A
Anciens titulaires d'Obligations Biophytis _{2015D}		N/A	189.748	N/A
Bracknor		N/A	N/A	431.184

Total attribués	54.000 (dont 48.000 en vigueur à ce jour)	189.748	431.184
BSA non encore attribués⁽¹⁾	0	0	N/A

⁽¹⁾ Le Conseil d'administration ne pourra plus faire usage de ces différentes délégations et attribuer de nouveaux BSA₂₀₁₅. En effet, les nouvelles délégations de compétence décidées par l'Assemblée Générale du 10 juin 2016 mettent fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée.

Il est précisé que :

- Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH a exercé 6.000 BSA₂₀₁₅ ; par conséquent, il existe 48.000 BSA₂₀₁₅ en vigueur à la date du présent document de référence

Par une décision en date du 3 avril 2017, le conseil d'administration de la Société, faisant usage de la délégation conférée par la dixième résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 10 juin 2016 a attribué à Bracknor Fund Ltd, fonds commun de placement (certificat no SIBA/PIPO/14/5528) dont le siège social est situé au Lyntons Financial Services (BVI) Limited, P.O. Box 4408 Road Town, Tortola, Iles Vierges Britanniques, géré par la société de gestion Bracknor Capital Ltd, 1.500 bons d'émission d'obligations remboursables en numéraire et/ou en actions nouvelles existantes et/ou existantes d'une valeur nominale de 10.000 euros chacune, divisées en cinq tranches de 300 bons d'émission d'obligations remboursables en numéraire ou en actions nouvelles et existantes pour un montant de 3.000.000,00 chacune (les « **ORNANE** »).

Il a été décidé qu'à chaque ORNANE sera attaché des bons de souscription d'action (les « **BSA Bracknor** » et avec les ORNANE les « **ORNANEBSA** »). Il est précisé qu'à la date du présent document de référence, le nombre de BSA Bracknor n'est pas déterminé mais déterminable selon la formule suivante :

$$n = (r \times V_n) / (125\% \times P)$$

- « n » correspond au nombre de BSA Bracknor émis ;
- « r » correspond au ratio de BSA Bracknor émis par rapport au nombre d'ORNANE soit 25% ;
- « V_n » correspond à la valeur nominale de la tranche d'ORNANE concernée ; et
- « P » correspond au prix de conversion applicable.

Il est précisé que le prix de conversion applicable est fonction de la tranche d'ORNANE à laquelle les BSA Bracknor sont attachés. Le prix de conversion pour les trois tranches correspond au plus bas cours moyen pondéré par les volumes de l'action de la Société des 15 jours de bourse précédant la date de demande d'exercice du bon d'émission donnant lieu à l'émission d'une nouvelle tranche d'ORNANE de laquelle les BSA Bracknor sont détachés.

L'incidence théorique de l'émission des ORNANEBSA sur la participation d'un actionnaire détenant 1 % du capital de la Société avant l'opération est la suivante:

	Base non diluée	Base diluée
Avant émission d'une nouvelle tranche d'ORNANEBSA	1,00%	0,89%
Après l'émission des 3 tranches restantes et conversion de la totalité des	0,76%	0,69%

ORNANE et l'exercice de la totalité des BSA Bracknor.		
---	--	--

Il est précisé que le tableau ci-dessus a été réalisé sur la base :

- d'un nombre d'actions en circulation de 9.946.413 actions après la réalisation de :
 - l'augmentation de capital décidée par le conseil d'administration en date du 3 avril 2017 d'un montant de 223.489,80 euros par l'émission de 1.117.449 actions ordinaires nouvelles au prix de 2,85 l'une (prime d'émission incluse), prime d'émission de 2,65 euros par action incluse, correspondant à un montant total de souscription de 3.184.729,65 euros
 - l'augmentation de capital décidée par le conseil d'administration en date du 3 avril 2017 d'un montant de 38.596,40 euros par l'émission de 192.982 actions ordinaires nouvelles au prix de 2,85 euros l'une (prime d'émission incluse), prime d'émission de 2,65 euros par action incluse, correspondant à un montant total de souscription de 549.998,70 euros
 - le tirage d'une première ligne d'ORNANEBSA décidée le 15 mai 2017 d'un montant de 3.000.000 euros, ayant abouti à l'émission de 225.225 BSA et 300 ORNANE, elles-mêmes converties entre le 16 mai et le 9 juin 2017 en 1.385.085 actions nouvelles,
 - le tirage d'une deuxième ligne d'ORNANEBSA décidée le 7 juillet 2017 d'un montant de 3.000.000 euros, ayant abouti à l'émission de 205.959 BSA et 300 ORNANE, elles-mêmes converties entre le 7 juillet et le 11 juillet 2017 en 1.027.396 actions nouvelles.
- d'une émission/conversion/exercice au 26 juillet 2017 soit un plus bas cours moyen pondéré des 15 jours de bourse précédant la date concernée égal à 3,64 euros.

En tout état de cause, le nombre maximal d'actions pouvant être créées à la suite de l'exercice et/ou de la conversion des ORNANEBSA est limité au plafond fixé dans la dixième résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 16 juin 2017, soit 10.000.000 d'actions sur la base d'une valeur nominale de vingt cents par action.

21.1.6. Capital autorisé

Les résolutions d'émission approuvées par l'Assemblée Générale du 16 juin 2017 statuant à titre extraordinaire sont synthétisées ci-dessous :

Résolutions de l'AG du 16 juin 2017	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration	Utilisation	Montant résiduel à la date du présent document de référence
9 ^{ème} Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration dans le cadre des dispositions de l'article L.225-129-2 du Code de commerce, à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription, sans indication de bénéficiaires et par une offre au public</u>	Montant nominal (augmentations de capital) : 2 500 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 30 000 000 euros**	Note 1	26 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 2 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 30 000 000 euros
10 ^{ème} Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider soit l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, <u>avec maintien du droit préférentiel de souscription</u> , soit l'incorporation au capital de bénéfices, réserves ou primes	Montant nominal (augmentations de capital) : 2 500 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 30 000 000 euros**	-	26 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 2 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 30 000 000 euros
11 ^{ème} Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires</u> ****	Montant nominal (augmentations de capital) : 2 500 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 30 000 000 euros**	Au moins égal à 70% de la moyenne pondérée par les volumes des dix (10) dernières séances de bourse précédant le jour de sa fixation	18 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 2 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 30 000 000 euros
12 ^{ème} Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription, au profit d'une catégorie de personnes assurant la prise ferme des titres de capital de la Société susceptible d'en résulter dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres</u>	Montant nominal (augmentations de capital) : 2 500 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 30 000 000 euros**	Au moins égal à 70% de la moyenne pondérée par les volumes des dix (10) dernières séances de bourse précédant le jour de sa fixation	18 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 2 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 30 000 000 euros

Résolutions de l'AG du 16 juin 2017	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration	Utilisation	Montant résiduel à la date du présent document de référence
13 ^{ème} Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration, à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription, au profit d'une catégorie de personnes s'engageant à garantir la réalisation d'une augmentation de capital ou de toute émission susceptible d'entraîner une augmentation de capital à terme</u>	Montant nominal (augmentations de capital) : 2 500 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 30 000 000 euros**	Au moins égal à 70% de la moyenne pondérée par les volumes des dix (10) dernières séances de bourse précédant le jour de sa fixation	18 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 2 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 30 000 000 euros
14 ^{ème} Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration, à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription par voie d'offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L.411-2 du Code monétaire et financier (placement privé) et dans la limite de 20% du capital social par an</u>	Montant nominal (augmentations de capital) : 2 500 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 30 000 000 euros**	Au moins égal à 70% de la moyenne pondérée par les volumes des dix (10) dernières séances de bourse précédant le jour de sa fixation	26 mois	Non	Double plafond suivant : 20 % du capital social/an (déduction faite des utilisations antérieures de la délégation) Et Montant nominal (augmentations de capital) : 2 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 30 000 000 euros
15 ^{ème} Résolution	Autorisation à donner au Conseil d'Administration à l'effet d'augmenter le nombre d'actions et/ou valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance conformément aux dispositions de l'article L.225-135-1 du Code de commerce, en cas de mise en œuvre des délégations de compétence visées aux six résolutions (9 ^{ème} à 14 ^{ème}) précédentes avec maintien ou suppression du droit préférentiel de souscription selon le cas (<i>Option de Sur-allocation</i>)	15% de l'émission initiale*	Prix retenu pour l'émission initiale et dans la limite d'un plafond de 15% de cette dernière	26 mois	Non	-

Résolutions de l'AG du 16 juin 2017	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration	Utilisation	Montant résiduel à la date du présent document de référence
16 ^{ème} Résolution	Délégation de pouvoirs à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider une augmentation de capital réservée aux salariés (<i>rejetée</i>)	Montant nominal 45.203 euros	Conformément aux dispositions des articles L.3332-19 et L.3332-20 du Code de travail	18 mois	-	-
18 ^{ème} Résolution	Autorisation à donner au Conseil d'administration en vue de l'achat par la Société de ses propres actions conformément à l'article L.225-209 du Code de commerce (<i>Programme de Rachat</i>)	10% du capital social de la Société (à quelque moment que ce soit)	Maximum de 300% du prix des actions offertes au public dans le cadre de l'introduction en bourse sur un marché boursier nord-américain des actions de la Société	18 mois	Non	10% du capital social de la Société (à quelque moment que ce soit)
19 ^{ème} Résolution	Autorisation à donner au Conseil d'administration à l'effet de réduire le capital social de la Société par voie d'annulation d'actions	10% du capital social de la Société par période de vingt-quatre (24) mois	-	18 mois	Non	10% du capital social de la Société par période de vingt-quatre (24) mois
20 ^{ème} à 23 ^{ème} Résolutions	Délégation de compétence et autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission de BSA ₂₀₁₇ , BSPCE ₂₀₁₇ , d'actions gratuites (AGA ₂₀₁₇), d'options de souscription et/ou d'achat d'actions (Options ₂₀₁₇), au profit de catégories de bénéficiaires ****	166 000 € pour chacune des 20 ^{ème} à 23 ^{ème} Résolutions ***	Note 2	BSA ₂₀₁₇ BSPCE ₂₀₁₇ : 18 mois AGA ₂₀₁₇ Options ₂₀₁₇ : 38 mois	Non	166 000 € pour chacune des 20 ^{ème} à 23 ^{ème} Résolutions

* Le montant nominal du plafond des augmentations de capital autorisé s'imputera sur le montant du plafond global autorisé de 2 500 000 euros dans la 17^{ème} Résolution de l'assemblée générale du 16 juin 2017.

** Le montant nominal du plafond des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital autorisé s'imputera sur le montant du plafond global autorisé de 30 000 000 euros dans la 17^{ème} Résolution de l'assemblée générale du 16 juin 2017.

*** L'usage des délégations ne pourra conduire à ce que l'ensemble des actions résultant de l'exercice de BSPCE, BSA, options de souscription ou d'achat d'actions et actions gratuites détenues par les salariés, dirigeants, mandataires sociaux et consultants de la Société représentent plus de 10% du capital social sur une base totalement diluée, étant précisé que ce pourcentage est et sera calculé en prenant en compte le capital existant, augmenté des actions à émettre :

- dans le cadre de l'usage des délégations octroyées par les 20^{ème} à 23^{ème} Résolutions,
- dans le cadre de l'usage des délégations octroyées par les 9^{ème} à 15^{ème} Résolutions, et
- en application de toute convention conclue à la suite de l'usage, antérieurement à l'assemblée générale, de toute délégation octroyée par toute décision antérieure à l'assemblée générale, et dont l'exécution se poursuivrait postérieurement à l'assemblée générale.

**** Catégories de bénéficiaires des délégations de la 11^{ème} Résolution et des 20^{ème} à 23^{ème} Résolutions :

L'allocation des titres (11^{ème} Résolution) est réservée au profit de :

- toute personne physique qui souhaite investir dans une société en vue de bénéficier d'une réduction (i) de l'impôt sur la fortune (conformément aux dispositions de l'article 885-0 V bis du Code général des impôts ou « CGI », créé par la loi n°2007-1223 du 21 août 2007 en faveur du travail, de l'emploi et du pouvoir d'achat dite « Loi TEPA ») ou de tout autre dispositif fiscal équivalent de droit étranger équivalent dans la juridiction dont la personne physique qui souhaite investir serait résidente fiscale, ou (ii) de l'impôt sur le revenu (conformément aux dispositions de l'article 199 terdecies-0 A du CGI) ou de tout autre dispositif fiscal équivalent de droit étranger équivalent dans la juridiction dont la personne physique qui souhaite investir serait résidente fiscale, pour un montant de souscription individuel minimum dans la Société de 10.000 euros par opération (sous réserve de l'éligibilité de la Société à ces dispositifs fiscaux) ;
- toute société qui investit à titre habituel dans des petites et moyennes entreprises et qui souhaite investir dans une société afin de permettre à ses actionnaires ou associés de bénéficier d'une réduction (i) de l'impôt sur la fortune (conformément aux dispositions de l'article 885-0 V bis du Code CGI, créé par la Loi TEPA) ou de tout autre dispositif fiscal équivalent de droit étranger équivalent dans la juridiction dont les actionnaires ou associés seraient résidents fiscaux, ou (ii) de l'impôt sur le revenu (conformément aux dispositions de l'article 199 terdecies-0 A du CGI) ou de tout autre dispositif fiscal équivalent de droit étranger équivalent dans la juridiction dont les actionnaires ou associés seraient résidents fiscaux, pour un montant de souscription individuel minimum dans la Société de 20.000 euros par opération (sous réserve de l'éligibilité de la Société à ces dispositifs fiscaux) ;
- des fonds d'investissement investissant à titre habituel dans des petites et moyennes entreprises et qui souhaite investir dans une société afin de permettre aux souscripteurs de leurs parts de bénéficier d'une réduction (i) de l'impôt sur la fortune (conformément aux dispositions de l'article 885-0 V bis du Code CGI, créé par la Loi TEPA) ou de tout autre dispositif fiscal équivalent de droit étranger équivalent dans la juridiction dont les souscripteurs seraient résidents fiscaux, ou (ii) de l'impôt sur le revenu (conformément aux dispositions de l'article 199 terdecies-0 A du CGI) ou de tout autre dispositif fiscal équivalent de droit étranger équivalent dans la juridiction dont les souscripteurs seraient résidents fiscaux, pour un montant de souscription individuel minimum dans la Société de 20.000 euros par opération (sous réserve de l'éligibilité de la Société à ces dispositifs fiscaux) ;
- des sociétés d'investissement et fonds d'investissement investissant à titre principal dans des sociétés dites de croissance (c'est-à-dire non cotées ou dont la capitalisation boursière n'excède pas 500 millions d'euros) quels qu'ils soient, en ce compris notamment les fonds communs de placement dans l'innovation (« FCPI »), les fonds communs de placement à risque (« FCPR »), ayant leur siège social ou leur société de gestion sur le territoire de l'Union Européenne, et les fonds d'investissement de proximité (« FIP »), pour un montant de souscription individuel minimum de 50.000 euros (prime d'émission incluse) ;
- toute personne morale de droit français ou de droit étranger active dans le secteur de la santé, le secteur biotechnologique et/ou pharmaceutique ayant conclu ou étant sur le point de conclure avec la Société un accord de partenariat scientifique et/ou industriel et/ou commercial d'une portée substantielle pour l'activité de la Société ;
- des sociétés industrielles ou commerciales, fonds d'investissement, organismes, institutions ou entités quelle que soit leur forme, français ou étrangers, investissant de manière régulière dans le secteur de la santé, le secteur biotechnologique et/ou pharmaceutique, pour un montant de souscription individuel minimum de 20.000 euros (prime d'émission incluse) ;
- des sociétés, sociétés d'investissement, fonds d'investissement ou fonds gestionnaires d'épargne collective français ou étrangers qui peuvent investir dans des sociétés françaises cotées sur les marchés Euronext ou Alternext ou sur tout autre marché réglementé et/ou régulé et qui sont spécialisés dans les émissions obligataires structurées pour entreprises petites ou moyennes ;
- tout établissement financier, organisme public, banque de développement, fonds souverain français ou européen ou toute institution rattachée à l'Union Européenne, souhaitant octroyer

des fonds aux petites et moyennes entreprises et dont les conditions d'investissement peuvent inclure en tout ou partie un investissement en fonds propres et/ou sous forme de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital social; et

- de dirigeants, administrateurs et/ou salariés cadres de la Société souhaitant investir concomitamment à des bénéficiaires visés par les catégories susvisées.

L'allocation BSA₂₀₁₇ (20^{ème} Résolution) est réservée au profit de personnes physiques ou morales répondant à l'une des caractéristiques suivantes :

- (i) personnes titulaires d'un mandat d'administration ou membre de tout autre organe de surveillance ou de contrôle ou de comité d'études ou exerçant les fonctions de censeur au sein de la Société ;
- (ii) consultants ou dirigeants ou associés des sociétés prestataires de services de la Société ayant conclu une convention de prestation de consulting ou de prestations de services avec cette dernière en vigueur au moment de l'usage de la présente délégation par le Conseil d'administration ;
- (iii) tout salarié et/ou dirigeant de la Société ; ou
- (iv) toute personne participant de manière significative au développement scientifique ou économique de la société au moment de l'usage de la présente délégation par le Conseil d'administration.

L'allocation des BSPCE₂₀₁₇ (21^{ème} Résolution) est réservée au profit des dirigeants soumis au régime fiscal des salariés et aux salariés de la Société et de ses filiales.

L'allocation des AGA₂₀₁₇ (22^{ème} Résolution) est réservée au profit de salariés et mandataires sociaux.

L'allocation des Options₂₀₁₇ (23^{ème} Résolution) est réservée au profit des bénéficiaires suivants :

- (i) des membres ou de certains des membres du personnel salarié de la Société et des sociétés qui lui sont liés dans les conditions visées à l'article L.225-180 I du Code de commerce ;
- (ii) des mandataires sociaux de la Société.

Note 1 : Le prix dans le cadre d'une offre au public sera fixé par le Conseil d'administration selon les règles suivantes :

- au titre de l'augmentation de capital permettant à la Société de demander l'admission aux négociations de ses actions sur un marché boursier nord-américain et leur première cotation : 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 » ;
- à défaut d'admission, postérieurement ou concomitamment à l'admission et à la première cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché boursier nord-américain : égal à 70% de la moyenne pondérée par les volumes des dix (10) dernières séances de bourse précédant le jour de sa fixation.

Note 2 : (prix d'exercice des BSA₂₀₁₇, BSPCE₂₀₁₇, Options₂₀₁₇) :

1. Le prix d'exercice des BSA₂₀₁₇ : devra être au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des 10 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution par le Conseil (diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 20%) aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché ou une bourse de valeurs.
2. Le prix d'exercice des BSPCE₂₀₁₇ sera au moins égal :
 - (i) au prix d'introduction des actions de la Société aux négociations sur un marché boursier nord-américain 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 six mois de la réalisation de l'augmentation de capital permettant à la Société de s'introduire sur un marché boursier nord-américain et sous réserve des dispositions prévues ci-après au point (ii) en cas de survenance d'une

augmentation de capital dans les six mois précédant la mise en œuvre de la présente délégation par le Conseil d'administration,

- (ii) en cas de réalisation d'une ou de plusieurs augmentations de capital dans les six 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 BSPCE₂₀₁₇, sous réserve que les actions ordinaires à émettre lors de l'exercice des BSPCE₂₀₁₇ confèrent des droits équivalents à celles émises dans le cadre de l'augmentation de capital,
 - (iii) pour toute attribution qui interviendrait hors les hypothèses visées au (i) et au (ii), à la moyenne des cours pondérée par les volumes des cours des 10 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSPCE₂₀₁₇ par le Conseil d'administration (diminuée le cas échéant d'une décote maximale de 20%) aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché ou une bourse de valeurs.
3. Le prix de souscription ou d'achat actions en exercice des Options₂₀₁₇ : aussi longtemps que les actions seront admises aux négociations sur un marché boursier nord-américain et/ou sur Alternext, sera déterminé conformément aux dispositions de l'article L.225-177 du Code de commerce et sera fixé par le Conseil d'administration au jour où les options seront consenties, conformément aux dispositions prévues par les articles L.225-177 et L.225-179 du Code de commerce, étant précisé que :
- (i) s'agissant d'options de souscription d'actions nouvelles, le prix ne pourra être inférieur à 95 % de la moyenne des cours cotés aux 10 séances de bourse précédant le jour où l'option est consentie ;
 - (ii) s'agissant d'options d'achat d'actions existantes, le prix ne pourra être inférieur à 95 % de la moyenne des cours cotés aux 10 séances de bourse précédant le jour où l'option est consentie, ni au cours moyen d'achat des actions détenues par la Société au jour où l'option est consentie au titre des articles L.225-208 et L.225-209 du Code de commerce.

21.1.7. Informations sur le capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'option d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consentis par ces derniers portant sur des actions de la Société.

21.1.8. Historique du capital social

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action
15 septembre 2006	Constitution de la société	63.000 €	0 €	630	630	100 €	63.000 €	100 €
30 juillet 2008	Augmentation de capital	180.000 €	0 €	1.800	2.430	100 €	243.000 €	100 €
30 juillet 2008	Augmentation de capital	24.000 €	0 €	240	2.670	100 €	267.000 €	100 €
18 décembre 2008	Division par 100 du nominal	NA	NA	NA	267.000	1 €	267.000 €	NA

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action
18 décembre 2008	Création de catégories d'actions : O et actions de préférence P	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18 décembre 2008	Augmentation de capital – Emission d'actions de préférence de catégorie P	50.859 €	749.153,07 €	50.859	317.859	1 €	317.859 €	15,73 €
29 juin 2009	Augmentation de capital – Emission d'actions de préférence de catégorie P	201.635 €	2.018.366,35 €	201.635	519.494	1 €	519.494 €	11,01 €
29 juin 2009	Augmentation de capital – Exercice du droit de relution (actions de catégorie P sont devenues actions de catégorie Pbis)	21.804 €	0 €	21.804	541.298	1 €	541.298 €	1 €
18 juillet 2012	Créations de catégories d'actions de préférence : A et P2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18 juillet 2012	Augmentation de capital – Conversion d'obligations convertibles en actions O puis conversion en actions A	18.046 €	180.460 €	18.046	559.344	1 €	559.344 €	11 €
19 juillet 2012	Augmentation de capital – Emission d'actions de préférence de catégorie P2	175.099 €	1.624.918,72 €	175.099	734.443	1 €	734.443 €	10,28 €
19 juillet 2012	Augmentation de capital – Exercice du droit de relution	19.484 €	0 €	19.484	753.927	1 €	753.927 €	1 €
22 mai 2015	Division par 5 du nominal	NA	NA	NA	3.769.635	0,20 €	753.927 €	NA
8 juillet 2015	Conversion automatique des actions de préférence en actions ordinaires	NA	NA	NA	3.769.635	0,20 €	753.927 €	NA
10 juillet 2015	Augmentation de capital –	334.500 €	9.700.500 €	1.672.500	5.442.135	0,20 €	1.088.427 €	6 €

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action
	Admission sur Alternext – Emission d'actions ordinaires							
7 août 2015	Augmentation de capital – Emission d'actions ordinaires	133.340 €	5.866.960 €	666.700	6.108.835	0,20 €	1.221.767 €	9 €
23 septembre 2015	Augmentation de capital – Constatation de l'exercice de BSA	4.583,20 €	114.580 €	22.916	6.131.751	0,20 €	1.226.350,20 €	6 €
4 décembre 2015	Augmentation de capital – Constatation de l'exercice de BSA	11.550 €	323.400 €	57.750	6.189.501	0,20 €	1.237.900,20 €	6 €
26 décembre 2015	Exercice de BSA	1.200 €	49.200 €	6.000	6.195.501	0,20 €	1.239.100,20 €	8,40 €
4 août 2016	Augmentation de capital – Constatation de l'exercice de BSPCE	57.680 €	52.080 €	28.000	6.223.501	0,20 €	1.244.700,20 €	1,86 €
3 avril 2017	Augmentation de capital – Emission d'actions ordinaires	223.489,90 €	2.961.239,85 €	1.117.449	7.340.950	0,20 €	1.468.190 €	2,65 €
3 avril 2017	Augmentation de capital – Emission d'actions ordinaires	38.596,40 €	511.402,3 €	192.982	7.533.932	0,20 €	1.506.786,40 €	2,65 €
16 mai 2017	Augmentation de capital – Conversion de 30 bons d'émission d'obligations	24.489,80 €	Montant total de la conversion : 376.604,08 €	122.449	7.656.381	0,20	1.531.276,20	Prix de conversion : 2,45 €
16 mai 2017	Augmentation de capital – Conversion de 45 bons d'émission d'obligations	36.734,60 €	Montant total de la conversion : 564.906,12 €	183.673	7.840.054	0,20	1.568.010,80	Prix de conversion : 2,45 €
27 mai 2017	Augmentation de capital – Conversion de 25 bons d'émission d'obligations	20.491,80 €	Montant de la conversion : 272.264,34 €	102.459	7.942.513	0,20	1.588.502,60	Prix de conversion : 2,44 €

Date des émissions	Nature des opérations	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale	Capital social	Prix d'émission par action
31 mai 2017	Augmentation de capital – Conversion de 25 bons d'émission d'obligations	20.833,20 €	Montant de la conversion : 268.309,43 €	104.166	8.046.679	0,20	1.609.335,80	Prix de conversion : 2,40 €
2 juin 2017	Augmentation de capital – Conversion de 20 bons d'émission d'obligations	17.021,20 €	Montant de la conversion : 217.038,30 €	85.106	8.131.785	0,20	1.626.357	Prix de conversion : 2,35 €
7 juin 2017	Augmentation de capital – Conversion de 20 bons d'émission d'obligations	17.021,20 €	Montant de la conversion : 225.327,66 €	85.106	8.216.891	0,20	1.643.378,20	Prix de conversion : 2,35 €
9 juin 2017	Augmentation de capital – Conversion de 62 bons d'émission d'obligations	52.765,80 €	Montant de la conversion: 720.545,53€	263.829	8.480.720	0,20	1.696.144	Prix de conversion : 2,35€
9 juin 2017	Augmentation de capital – Conversion de 103 bons d'émission d'obligations	87.659,40 €	Montant de la conversion : 1.291.751,49€	438.297	8.919.017	0,20	1.783.803,40	Prix de conversion : 2,35€
7 juillet 2017	Augmentation de capital – Conversion de 200 bons d'émission d'obligations	136.986,20 €	Montant de la conversion : 3.102.054€	684.931	9.603.948	0,20	1.920.789,60	Prix de conversion : 2,92€
10 juillet 2017	Augmentation de capital – Conversion de 100 bons d'émission d'obligations	68.493€	Montant de la conversion : 1.369.175€	342.465	9.946.413	0,20	1.989.282,60	Prix de conversion : 2,92

Evolution de la répartition du capital de la Société sur les 2 derniers exercices (base non diluée) :

	Au 31 décembre 2016		Au 31 décembre 2015	
Actionnaires	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote
Fondateur⁽¹⁾	66 666	1,07%	80 301	1,30%
Administrateurs⁽²⁾	17 365	0,28%	17 365	0,28%
Fonds SEVENTURE PARTNERS	482 313	7,75%	933 875	15,07%
Fonds CM-CIC	554 487	8,91%	924 145	14,92%
Sous Investisseurs Institutionnels total	1 036 800	16,66%	1 858 020	29,99%
Stanislas VEILLET - Président - Directeur Général	1 293 833	20,79%	1 293 833	20,88%
Salarié autre que fondateurs	25 000	0,40%	0%	0%
H.M Conseils ⁽³⁾	11 365	0,18%	2 273	0,30%
METABRAIN RESEARCH	408 635	6,57%	603 385	9,74%
Actions auto-détenues	38 121	0,61%	4 518	0,07%
Flottant	3 325 716	53,44%	2 326 714	37,55%
TOTAL	6 223 501	100%	6.195.501	100%

(1) Personne physique fondatrice qui n'est pas mandataire social.

(2) Madame Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH détenait, à la date du 31 décembre 2016, 6.000 actions. Monsieur Jean-Gérard GALVEZ détenait, à la date du 31 décembre 2016, indirectement, via la participation de H.M Conseils, 11.365 actions.

(3) H.M Conseils est détenue à concurrence de 100% par Monsieur Jean-Gérard GALVEZ, administrateur.

La répartition du capital et des droits de vote de la Société à la date du présent document de référence est présentée au paragraphe 18.1.

21.2. ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

21.2.1. Objet social

La Société a pour objet, en France et en tous pays :

- la création, l'exploitation, la location, la location-gérance de tout fonds de commerce, usines, établissements, la prise de participation dans toute société, ainsi que toutes les opérations commerciales, financières, industrielles, mobilières et immobilières annexes ou connexes se rapportant de manière directe ou indirecte à l'activité de recherche, production, distribution et commercialisation de tout produit et service bénéfique pour la santé humaine ou animale
- la recherche et le développement de candidats médicaments et de nutraceutiques notamment dans le domaine des maladies liées au vieillissement ;
- et plus généralement, toutes opérations financières, commerciales, industrielles, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement, en totalité ou en partie, à l'un ou l'autre des objets spécifiés ci-dessus ou à tous autres objets similaires ou connexes.

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

(I) Conseil d'administration

Article 15 – Conseil d'administration

La Société est administrée par un Conseil d'administration composé de trois (3) membres au minimum et qui ne peut dépasser dix-huit (18) membres au plus sous réserve de la dérogation prévue par la loi en cas de fusion.

Article 16 – Nomination et révocation des administrateurs

I. Nomination/ Révocation des administrateurs

Au cours de la vie sociale, les administrateurs sont nommés par l'Assemblée Générale Ordinaire. Toutefois, en cas de fusion ou de scission, la nomination peut être faite par l'Assemblée Générale Extraordinaire. La durée de leurs fonctions est de trois (3) années. Elle prend fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Tout administrateur sortant est rééligible indéfiniment sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les administrateurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'Assemblée Générale Ordinaire.

Nul ne peut être nommé administrateur si, ayant dépassé l'âge de soixante-quinze (75) ans, sa nomination a pour effet de porter à plus du tiers des membres du Conseil le nombre d'administrateurs ayant dépassé cet âge. Si la proportion du tiers est dépassée, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d'office à l'issue de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire.

Tout administrateur personne physique devra, tant lors de sa nomination que pendant toute la durée de son mandat, se conformer aux dispositions légales en matière de cumul de mandats

qu'une même personne physique peut détenir au sein 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 de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

II. Administrateur personne morale

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. 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 administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

Le mandat du représentant permanent désigné par la personne morale nommée administrateur lui est donné pour la durée du mandat de cette dernière.

Si la personne morale révoque le mandat de son représentant permanent, elle est tenue de notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, cette révocation ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

III. Vacance, décès, démission

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restant doivent convoquer immédiatement l'Assemblée Générale Ordinaire en vue de compléter l'effectif du conseil.

Les nominations provisoires 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 antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

Article 17 – Organisation et délibérations du conseil

I. Président

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Le Conseil d'administration détermine sa rémunération.

Le Président du Conseil d'administration organise et dirige les travaux de celui-ci dont il rend compte à l'assemblée. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société, et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Un administrateur ne peut être nommé Président s'il est âgé de soixante-quinze (75) ans ou plus. Si le Président vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office à l'issue de la plus prochaine réunion du Conseil d'Administration.

Le Président est nommé pour une durée qui ne peut pas excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible.

Le Conseil d'administration peut le révoquer à tout moment.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du Président, le Conseil d'administration peut déléguer un administrateur dans les fonctions de Président.

En cas d'empêchement temporaire, cette délégation est donnée pour une durée limitée ; elle est renouvelable. En cas de décès, elle vaut jusqu'à l'élection du nouveau Président.

II. Réunions du conseil

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige sur convocation du Président.

La convocation est faite par écrit (télécopie, lettre simple, e-mail) et envoyée de façon à parvenir aux membres du Conseil d'administration au plus tard 8 jours avant la réunion du Conseil, ces convocations devant être accompagnées des documents nécessaires pour l'appréciation des décisions ou informations qui seront soumises au Conseil. Ce délai de convocation pourra être réduit à deux (2) jours en cas de nécessité, étant précisé que cette convocation sera considérée comme nulle si plus d'1/4 des Administrateurs ne sont pas présents ou représentés.

Lorsqu'il ne s'est pas réuni depuis plus de trois (3) mois, le tiers au moins des membres du Conseil d'administration peut demander au Président de convoquer celui-ci sur un ordre du jour déterminé.

Le Directeur Général peut également demander au Président de convoquer le Conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

Le Président est lié par les demandes qui lui sont adressées en vertu des deux alinéas précédents.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

Le Conseil se réunit au siège social ou en tout autre lieu (en France ou à l'étranger) désigné dans la convocation, sous la présidence de son Président ou, en cas d'empêchement, du membre désigné par le Conseil pour le présider.

Les réunions du Conseil sont présidées par le Président du Conseil d'administration ou l'administrateur délégué dans les fonctions de Président du Conseil d'administration ou, en

leur absence, par le plus âgé des administrateurs assistant à la séance ou par un administrateur choisi par le Conseil en début de séance.

Le Conseil peut nommer, à chaque séance, un secrétaire, même en dehors de ses membres.

Il est tenu un registre qui est signé par les administrateurs participant à la séance du conseil.

Les administrateurs, ainsi que toute personne appelée à assister aux réunions du Conseil d'administration, sont tenus à la discrétion à l'égard des informations présentant un caractère confidentiel et données comme telles par le Président.

III. Quorum, majorité

Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents ou réputés présents, sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication.

Sauf stipulation contraire des présents statuts et sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication, les décisions sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés ou réputés présents. En cas de partage des voix, celle du Président de séance est prépondérante.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication dans les conditions définies par le règlement intérieur du Conseil d'administration. Toutefois, la présence effective ou par représentation sera nécessaire pour toutes délibérations du Conseil relatives à l'arrêté des comptes annuels et des comptes consolidés ainsi qu'à l'établissement du rapport de gestion et du rapport sur la gestion du groupe ainsi que pour les décisions relatives à la révocation du Président du Conseil d'administration, du Directeur Général et du Directeur Général Délégué.

IV. Représentation

Tout administrateur peut donner, par écrit, mandat à un autre administrateur de le représenter à une séance de conseil.

Chaque administrateur ne peut disposer, au cours d'une même séance, que d'une seule des procurations reçues par application de l'alinéa précédent.

Ces dispositions sont applicables au représentant permanent d'une personne morale administrateur.

V. Procès-verbaux des délibérations

Les délibérations du Conseil d'administration sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial, coté et paraphé, et tenu au siège social conformément aux dispositions réglementaires. Ces procès-verbaux sont signés par le Président de séance et par un administrateur au moins. En cas d'empêchement du Président de séance, le procès-verbal est signé par deux administrateurs au moins.

Les copies ou extraits des procès-verbaux sont certifiés par le Président du Conseil d'administration, soit par le Directeur Général au cas où la direction générale n'est pas assumée par le Président du Conseil d'administration telle que l'option est prévue à l'article 19 des présents statuts, soit par un Directeur Général Délégué, soit par l'administrateur délégué temporairement dans les fonctions de Président du Conseil d'administration, soit par un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

VI. Censeurs

Au cours de la vie sociale, l'Assemblée Générale Ordinaire pourra procéder à la nomination de censeurs choisis parmi les actionnaires ou en dehors d'eux.

Le nombre de censeurs ne peut excéder trois (3).

Les censeurs sont nommés pour une durée de trois (3) ans. Leurs fonctions prennent fin à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leurs fonctions.

Tout censeur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les censeurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'Assemblée Générale Ordinaire, sans qu'aucune indemnité ne leur soit due et même si cette révocation ne figure pas à l'ordre du jour. Les fonctions de censeurs prennent également fin par décès ou incapacité pour le censeur personne physique, dissolution ou mise en redressement judiciaire pour le censeur personne morale ou démission.

Les censeurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Lorsqu'une personne morale est nommée censeur, elle doit désigner un représentant permanent, personne physique, chargé de la représenter lors des séances du Conseil d'Administration, dont elle doit aviser la Société par tout moyen écrit. Il en est de même en cas de changement du représentant permanent de la personne morale.

Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du Conseil d'administration.

Les censeurs exercent auprès de la Société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Ils étudient les questions que le Conseil d'administration ou son Président peut soumettre, pour avis, à leur examen.

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du Conseil d'administration au même titre que les administrateurs, sans toutefois que leur absence puisse nuire à la validité des délibérations du Conseil d'administration.

Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas du droit de vote au Conseil.

Le défaut de convocation du censeur ou de transmission des documents préalablement à la réunion du Conseil d'administration au(x) censeur(s) ne peut en aucun cas constituer une cause de nullité des délibérations prises par le Conseil d'administration.

Les censeurs sont soumis aux mêmes obligations de confidentialité que celles auxquelles sont tenus les membres du Conseil d'administration.

Les fonctions de censeurs sont exercées à titre gratuit : ces derniers ne peuvent se voir alloués de jetons de présence. Toutefois, sur décision expresse du Conseil d'administration, les censeurs pourront recevoir le remboursement des frais qu'ils ont exposés dans le cadre de leur mission. Si le Conseil confie aux censeurs ou à l'un d'eux une mission particulière, il peut leur allouer, outre un budget pour sa réalisation, une indemnité en rapport avec l'importance de la mission confiée.

Article 18 – 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, le Conseil d'administration se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même pour les actes du Conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Chaque administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir auprès de la direction générale tous les documents qu'il estime utiles.

Le Conseil d'administration peut décider la création de comités d'études chargés d'étudier les questions que le Conseil ou son Président lui soumet.

(II) Direction générale

Article 19 – Direction générale - Délégation de pouvoirs

I. Principes d'organisation

Conformément aux dispositions légales, la Direction générale de la Société est assumée sous sa responsabilité, soit par le Président du Conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le Conseil d'administration et portant le titre de Directeur Général.

Le choix entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale est effectué par le Conseil d'administration qui doit en informer les actionnaires et les tiers dans les conditions réglementaires.

La délibération du conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents ou représentés ou réputés présents sous réserve des dispositions spécifiques prévues à l'article 17-III en cas de participation des administrateurs au Conseil par visioconférence ou autre moyen de télécommunication.

Le choix ainsi opéré par le Conseil d'administration vaut jusqu'à l'expiration du mandat du Directeur Général désigné, quelle que soit la cause de cette expiration, en ce compris, notamment, une révocation.

Lorsque la direction générale de la Société est assumée par le Président du Conseil d'Administration, les dispositions ci-après relatives au Directeur Général lui sont applicables.

II. Direction générale

Directeur Général

En fonction du choix effectué par le Conseil d'administration conformément aux dispositions du paragraphe ci-dessus, la direction générale de la Société est assumée soit par le Président du Conseil d'administration, soit par une personne physique, administrateur ou non, actionnaire ou non, nommée par le Conseil d'administration, et portant le titre de Directeur Général.

Lorsque le Conseil d'administration choisit la dissociation des fonctions de Président et de Directeur Général, il procède à la nomination du Directeur Général, fixe la durée de son mandat, détermine sa rémunération et, le cas échéant, les limitations de ses pouvoirs.

Les fonctions de Directeur Général prennent fin de plein droit le dernier jour du trimestre civil au cours duquel il a atteint son soixante-cinquième anniversaire. Lorsqu'en cours de fonctions cette limite d'âge aura été atteinte, le Directeur Général sera réputé démissionnaire d'office et il sera procédé à la désignation d'un nouveau Directeur Général.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'Administration. Lorsque le Directeur Général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'Administration, sa révocation peut donner lieu à dommages-intérêts, si elle est décidée sans juste motif.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Directeurs Généraux délégués

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'administration ou par une autre personne, le Conseil d'administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques, nommées Directeurs Généraux Délégués, choisies ou non parmi les administrateurs et les actionnaires, chargées d'assister le Directeur Général. Le nombre de Directeurs Généraux Délégués ne peut excéder cinq. Si le Directeur Général délégué est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Les fonctions de Directeur Général Délégué prennent fin de plein droit le dernier jour du trimestre civil au cours duquel il a atteint son soixante-cinquième anniversaire. Lorsqu'en cours de fonctions cette limite d'âge aura été atteinte, le Directeur Général Délégué concerné sera réputé démissionnaire d'office.

Les Directeurs Généraux délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'administration sur proposition du Directeur Général. Leur révocation sans juste motif peut donner lieu à dommages et intérêts.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux Directeurs Généraux délégués. Les Directeurs Généraux délégués disposent, à l'égard des tiers, des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

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 des Directeurs Généraux délégués.

III. Délégation de pouvoirs

Le Conseil d'Administration peut confier à des mandataires, administrateurs ou non, des missions permanentes ou temporaires qu'il détermine, leur déléguer des pouvoirs et fixer la rémunération qu'il juge convenable.

Article 20 – Rémunération des administrateurs

L'Assemblée Générale peut allouer aux administrateurs, en rémunération de leur activité, à titre de jetons de présence, une somme fixe annuelle, que cette assemblée détermine sans être liée par des décisions antérieures. Le montant de celle-ci est porté aux charges d'exploitation.

Le Conseil d'administration répartit librement entre ses membres les sommes globales allouées aux administrateurs sous forme de jetons de présence ; il peut notamment allouer aux administrateurs, membres des comités d'études, une part supérieure à celle des autres administrateurs.

Il peut être alloué par le Conseil d'administration des rémunérations exceptionnelles pour les missions ou mandats confiés à des administrateurs.

Le Conseil d'administration peut autoriser le remboursement des frais de voyage et de déplacement et des dépenses engagées par les administrateurs dans l'intérêt de la Société.

Article 21 – Conventions entre la Société et un administrateur, le Directeur Général ou un Directeur Général délégué

I. Conventions soumises à autorisation.

Sauf celles portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, toute convention intervenant, directement ou par personne interposée, entre la Société et l'un de

ses administrateurs, Directeurs Généraux et Directeurs Généraux délégués ou actionnaire détenant plus de 10 % des droits de vote de la Société, ou s'il s'agit d'une société actionnaire, la société la contrôlant au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce, doit être soumise à l'autorisation préalable du Conseil d'administration.

Il en est de même des conventions auxquelles une des personnes visées à l'alinéa précédent est indirectement intéressée.

Sont également soumises à autorisation préalable les conventions intervenant entre la Société et une entreprise, si le Directeur Général, l'un des Directeurs Généraux délégués ou l'un des administrateurs de la Société est propriétaire, associé indéfiniment responsable, gérant, administrateur, membre du conseil de surveillance ou, d'une façon générale, dirigeant de l'entreprise.

Ces conventions doivent être autorisées et approuvées dans les conditions légales.

II. Conventions interdites

A peine de nullité du contrat, il est interdit aux administrateurs autres que les personnes morales de contracter, sous quelque forme que ce soit, des emprunts auprès de la Société, de se faire consentir par elle un découvert, en compte courant ou autrement, ainsi que de faire cautionner ou avaliser par elle leurs engagements envers les tiers.

La même interdiction s'applique au Directeur Général, aux Directeurs Généraux délégués et aux représentants permanents des personnes morales administrateurs. Elle s'applique également aux conjoints, ascendants et descendants des personnes visées au présent article ainsi qu'à toute personne interposée.

III. Conventions courantes

Les conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, ne sont pas soumises à la procédure légale d'autorisation et d'approbation.

21.2.3. Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

(III) Droits de vote

Le droit de vote attaché aux actions de capital ou de jouissance est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Chaque action donne droit à une voix.

Un droit de vote double est attribué pour toutes les actions nominatives et entièrement libérées, inscrites au nom d'un même bénéficiaire depuis deux ans au moins.

(IV) Droits aux dividendes et profits – Droit au boni de liquidation

Chaque action donne droit dans la propriété de l'actif social, dans la répartition des bénéfices et dans le boni de liquidation à une part proportionnelle à la quotité du capital social qu'elle représente.

(V) Droit préférentiel de souscription

Les actions de la Société comportent toutes un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

(VI) Limitation des droits de vote

Néant.

(VII) Titres au porteur identifiable

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix des titulaires, sous réserve de certaines dispositions légales relatives à la forme des actions détenues par certaines personnes physiques ou morales. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

La Société pourra demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, au dépositaire central, le nom ou la dénomination, la nationalité, l'année de naissance ou l'année de constitution, l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et le cas échéant, les restrictions dont ces titres peuvent être frappés.

(VIII) Rachat par la Société de ses propres actions

Se référer au paragraphe 21.1.4.

21.2.4. Modalités de modification des droits des actionnaires

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

21.2.5. Assemblées générales d'actionnaires

Article 24 – Quorum et majorité

Les assemblées générales délibèrent dans les conditions fixées par la loi.

L'Assemblée Générale Ordinaire prend toutes les décisions autres que celles qui sont réservées à la compétence de l'Assemblée Générale Extraordinaire par la loi et les présents statuts. Elle ne délibère valablement sur première convocation que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. Sur deuxième convocation, aucun quorum n'est requis. Elle statue à la majorité des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

L'Assemblée Générale Extraordinaire est seule habilitée à modifier les statuts dans toutes leurs dispositions. Elle ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins, sur première convocation, le quart et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions ayant le droit de vote. A défaut de ce dernier quorum, la deuxième assemblée peut être prorogée à une date postérieure de deux (2) mois au plus à celle à laquelle elle avait été convoquée. Elle statue à la majorité des deux tiers des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés.

En cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication admis par la loi dans les conditions exposées à l'article 25 ci-après, seront réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, les actionnaires qui participent aux assemblées par visioconférence ou par des moyens de télécommunication.

Article 25 – Convocation des assemblées générales

Les Assemblées Générales sont convoquées soit par le Conseil d'administration, soit par les Commissaires aux comptes, soit par un mandataire désigné en justice dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, soit par les actionnaires majoritaires en capital ou en droits de vote après une offre publique d'achat ou une cession d'un bloc de contrôle.

Elles sont réunies au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Lorsque les actions de la Société sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou si toutes ses actions ne revêtent pas la forme nominative, elle est tenue, trente-cinq (35) jours au moins avant la réunion de toute assemblée de publier au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO) un avis de réunion contenant les mentions prévues par les textes en vigueur.

La convocation des assemblées générales est réalisée par l'insertion dans un journal habilité à recevoir les annonces légales dans le département du siège social et, en outre, au Bulletin des Annonces Légales et Obligatoires (BALO).

Toutefois, si toutes les actions de la Société sont nominatives, les insertions prévues à l'alinéa précédent peuvent être remplacées par une convocation faite, aux frais de la Société, par lettre simple ou recommandée adressée à chaque actionnaire. Cette convocation peut également être transmise par un moyen électronique de télécommunication mis en œuvre dans les conditions réglementaires.

Tout actionnaire pourra également, si le Conseil le décide au moment de la convocation de l'assemblée, participer et voter aux assemblées par visioconférence ou par tous moyens de télécommunication permettant leur identification, dans les conditions et suivant les modalités prévues par la loi et les décrets.

Toute Assemblée irrégulièrement convoquée peut être annulée. Toutefois, l'action en nullité n'est pas recevable lorsque tous les actionnaires étaient présents ou représentés.

Article 26 – Ordre du jour de l'assemblée

L'ordre du jour des assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Toutefois, un ou plusieurs actionnaires remplissant les conditions légales ont la faculté de requérir, dans les conditions prévues par la loi, l'inscription à l'ordre du jour de points ou de projets de résolutions. La demande d'inscription de projets de résolutions est accompagnée du texte des projets de résolution qui peuvent être assortis d'un bref exposé des motifs.

Ces points ou ces projets de résolutions sont inscrits à l'ordre du jour de l'assemblée et portés à la connaissance des actionnaires.

L'assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour.

Néanmoins, elle peut, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs administrateurs et procéder à leur remplacement.

L'ordre du jour de l'assemblée ne peut être modifié sur deuxième convocation.

Lorsque l'assemblée est appelée à délibérer sur des modifications de l'organisation économique ou juridique de l'entreprise sur lesquelles le comité d'entreprise a été consulté en application de l'article L.2323-6 du Code du travail, l'avis de celui-ci lui est communiqué.

Article 27 – Admission aux assemblées

Tout actionnaire peut participer personnellement, par mandataire, ou par correspondance aux assemblées générales, de quelque nature qu'elles soient.

Il est justifié du droit de participer aux assemblées générales :

- pour les actions nominatives, par leur inscription dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, au deuxième jour ouvré précédent l'assemblée à zéro heure, heure de Paris ;
- pour les actions au porteur, par leur enregistrement dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité, au deuxième jour ouvré précédent à l'assemblée à zéro heure, heure de Paris.

L'inscription ou l'enregistrement comptable des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité est constaté par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

Toutefois, le Conseil d'administration peut abréger ou supprimer ces délais, à condition que ce soit au profit de tous les actionnaires.

Les actionnaires qui n'ont pas libéré leurs actions des versements exigibles n'ont pas accès à l'assemblée.

Article 28 – Représentation des actionnaires et vote par correspondance

I. Représentation des actionnaires

Un actionnaire peut se faire représenter par un autre actionnaire, par son conjoint ou par le partenaire avec lequel il a conclu un pacte civil de solidarité ou par toute personne physique ou morale de son choix.

Tout actionnaire peut recevoir les pouvoirs émis par d'autres actionnaires en vue d'être représentés à une assemblée, sans autres limites que celles résultant des dispositions légales fixant le nombre maximal des voix dont peut disposer une même personne tant en son nom personnel que comme mandataire.

II. Vote par correspondance

A compter de la convocation de l'assemblée, un formulaire de vote par correspondance et ses annexes sont remis ou adressés, aux frais de la Société, à tout actionnaire qui en fait la demande par écrit.

La Société doit faire droit à toute demande déposée ou reçue au siège social au plus tard six jours avant la date de réunion.

Article 29 – Bureau de l'assemblée

Les assemblées d'actionnaires sont présidées par le Président du Conseil d'administration ou, en son absence, par un administrateur délégué à cet effet par le Conseil. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

En cas de convocation par les commissaires aux comptes, par un mandataire de justice ou par les liquidateurs, l'assemblée est présidée par celui ou par l'un de ceux qui l'ont convoquée.

Sont scrutateurs de l'assemblée les deux membres de ladite assemblée disposant du plus grand nombre de voix et acceptant cette fonction.

Le bureau de l'assemblée en désigne le secrétaire qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

Article 30 – Procès-verbaux des délibérations

Les délibérations des assemblées d'actionnaires sont constatées par des procès-verbaux établis par les membres du bureau et signés par eux.

Ils indiquent la date et le lieu de réunion, le mode de convocation, l'ordre du jour, la composition du bureau, le nombre d'actions participant au vote et le quorum atteint, les documents et rapports soumis à l'assemblée, un résumé des débats, le texte des résolutions mises aux voix et le résultat des votes.

Les procès-verbaux sont établis sur un registre spécial tenu au siège social dans les conditions réglementaires.

Si, à défaut du quorum requis, une assemblée ne peut délibérer régulièrement, il en est dressé procès-verbal par le bureau de ladite assemblée.

Article 31 – Droit d'information et de contrôle des actionnaires

Avant chaque assemblée, le Conseil d'administration doit mettre à la disposition des actionnaires les documents nécessaires pour permettre à ceux-ci de se prononcer en connaissance de cause et de porter un jugement informé sur la gestion et la marche des affaires de la Société.

A compter de la communication prévue ci-dessus, tout actionnaire a la faculté de poser par écrit des questions auxquelles le Conseil d'administration sera tenu de répondre au cours de l'assemblée.

A toute époque, tout actionnaire a le droit d'obtenir communication des documents que le Conseil d'administration a obligation, selon les cas, de tenir à sa disposition au siège social, ou de lui adresser, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

21.2.6. Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

Franchissements de seuil

Toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce, qui vient à détenir ou cesse 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, est 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. La personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés ainsi que toutes autres informations requises par les textes.

En outre, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 50 % ou 95 % du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer l'Autorité des Marchés Financiers au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, dans les conditions fixées par le règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote dans les conditions prévues par les dispositions du Code de commerce.

21.2.7. Offres publiques

Tant que les titres émis par la Société sont admis aux négociations sur Alternext, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert au sens de l'article L.233-10 du Code de commerce, qui vient à détenir, directement ou indirectement, plus de 50% du capital ou des droits de vote de la Société est tenue de déposer un projet d'offre publique dans les conditions légales et réglementaires en vigueur.

21.2.8. Stipulations particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune disposition particulière dans les Statuts de la Société régissant les modifications de son capital dérogeant au droit commun des sociétés.

22. CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants auxquels la Société est partie sont les suivants :

22.1. CONTRATS DE PRESTATION DE SERVICES, CONTRATS DE RECHERCHE ET COLLABORATION

22.1.1. Contrat de prestations de recherches

La Société et Metabrain Research (actionnaire de la Société) ont conclu le 5 juin 2015 un contrat cadre de prestation de recherche dont l'objet est de permettre à la Société de poursuivre ses activités de recherche et de développement dans un cadre similaire à celui prévu par le contrat de mise à disposition de plateforme technique arrivé à terme le 31 octobre 2015 après renouvellement par avenant successif signé à partir du 31 octobre 2013 (le « **Contrat Cadre** »).

Le Contrat Cadre permet à la Société de bénéficier d'un accès ponctuel à certains des équipements et installations de Metabrain Research de sorte que la Société puisse continuer ses activités de recherche et de développement.

Le contrat est entré en vigueur le 1^{er} août 2015 pour une durée d'une (1) année. Le Contrat Cadre a été prorogé par un avenant en date du 1^{er} août 2016 pour une durée de douze (12) mois soit jusqu'au 31 juillet 2017.

Le Contrat Cadre prévoit expressément qu'aucun droit de propriété intellectuelle ne peut être réclamé par l'une ou l'autre des parties sur les résultats des recherches et développements effectués par l'autre partie. Il contient par ailleurs une clause de confidentialité des informations échangées au cours de l'exécution du contrat, pendant la durée du contrat et les dix (10) années qui suivent son terme. La rémunération versée à Metabrain Research est déterminée opération par opération et facturée pour partie à la commande puis au fur et à mesure de l'exécution de la prestation.

Au titre du Contrat Cadre, la Société a encouru une charge de 186.040 euros au cours de l'exercice 2016.

Les parties ont conclu le 11 juillet 2015 un premier contrat d'application du Contrat Cadre ayant pour objet de formaliser les modalités d'un programme spécifique de prestation de recherche (le « **Contrat d'Application** »).

Le Contrat d'Application prend effet au 1^{er} août 2015 et est conclu pour une durée de douze (12) mois. Le Contrat d'Application a été prorogé par un avenant en date du 1^{er} août 2016 pour une durée de douze (12) mois soit jusqu'au 31 juillet 2017.

22.1.2. Contrats de recherche et collaboration

La Société a conclu les accords de consortium et de collaboration décrits au 11.3.1 du présent Document de référence.

22.1.3. Contrats d'exploitation et règlement de copropriété

La Société a conclu les accords d'exploitation et règlements de copropriété décrits au 11.3.2 du présent Document de référence.

22.1.4. Contrats de conseils scientifiques – Key opinion leaders

Le 9 novembre 2015, la Société et le Docteur Saddek Mohand Saïd en qualité de consultant ont conclu une convention de collaboration médicale aux termes de laquelle ce dernier effectuera des missions de conseil pour la préparation d'une étude clinique de Phase II dans le cadre du programme MACULIA et dans des domaines définis. Il s'engage également à jouer le rôle de référent scientifique lors des réunions auprès des agences réglementaires nationales et internationales et à être caution scientifique. Cette convention prend effet au 2 novembre 2015 et a une durée de huit (8) mois, soit jusqu'au 30 juin 2016. Elle pourra être prolongée par voie d'avenant après accord préalable et écrit des parties. Le Docteur bénéficiera d'une rémunération fixe versée en quatre échéances de 4.000 euros. Ce contrat a été tacitement reconduit pour une durée indéterminée aux mêmes conditions.

22.1.5. Contrats de consultant – Comité de pilotage SARA

La Société a conclu quatre contrats de consultant entre le mois d'avril et le mois de juillet 2016, respectivement avec (i) Monsieur Olivier Bruyere, (ii) l'Université de Floride (Professeur Marco Pahor), (iii) Monsieur Roger Fielding et (iv) Monsieur Yves Rolland, chacun pour une durée de cinq années à compter de leur signature respective.

L'objet de ces contrats est d'assister la Société dans l'évaluation des essais cliniques SARA. Les consultants bénéficient d'une rémunération forfaitaire à l'heure ou calculée en fonction du nombre de réunions auxquelles ils ont assisté. Les contrats prévoient le transfert de toute propriété intellectuelle au profit de la Société.

22.1.6. Contrat de consultant – International Pharma – Med Ltd

La Société et la société International Pharm-Med Ltd ont conclu un contrat de consultant en date du 6 mars 2016 avec effet au 1^{er} avril 2016. L'objet de ce contrat est d'assister la Société dans le cadre de la première partie de la Phase II IMPD. Un avenant a été conclu le 9 novembre 2016 avec effet au 1^{er} novembre 2016 afin de prolonger le contrat de consultant jusqu'au 30 juin 2017. La rémunération est calculée sur une base horaire forfaitaire et plafonnée sur une base journalière.

22.1.7. Il est précisé que ledit contrat de consultant a été tacitement reconduit aux mêmes conditions. Contrats de consultant – mission générale

La Société a conclu trois contrats de consultant en date du 14 avril 2016 avec (i) Madame Ivana Kim, (ii) Monsieur Philippe Guillet et (iii) Monsieur Roger A. Fielding, chacun pour une durée de cinq années à compter de leur date de signature. L'objet des contrats est d'assister la Société dans l'évaluation des essais cliniques de l'ensemble des produits de la Société. Les consultants bénéficient d'une rémunération forfaitaire à l'heure ou calculée en fonction du nombre de réunions auxquelles ils ont assisté. Les contrats prévoient le transfert de toute propriété au profit de la Société.

22.1.8. Convention d'occupation temporaire du domaine public

La Convention d'Occupation de Domaine Public (voir 8.1.1) définit les modalités d'accès par la Société à certains équipements et matériels du laboratoire FR 3631 Institut Biologie Paris Seine des nouveaux locaux occupés au sein de l'Université Pierre et Marie Curie. L'accès aux équipements et matériels permet à la Société de poursuivre ses missions de recherche et de développement de candidats médicaments et de nutraceutiques.

22.1.9. Contrat de prestation d'essais cliniques Icon

La Société et Icon Clinical Research Limited, une société à responsabilité limitée de droit irlandais dont le siège social est situé au South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Irlande (ci-après « **Icon** ») ont conclu un contrat cadre de prestation de service d'essais cliniques en date du 12 décembre 2016 (le « **Contrat Cadre Icon** »).

Le Contrat Cadre Icon prend effet au 23 novembre 2016 et est conclu pour une durée de cinq (5) années.

Les services offerts par Icon à la Société portent sur (i) des laboratoires centraux et bioanalytiques, (ii) la phase préclinique 1 (phase 1 CPU), (iii) l'imagerie médicale, (iv) la technologie interactive IWR, (v) les affaires médicales, (vi) la gestion des données, des statistiques et la pharmacocinétique, (vii) la phases clinique II-IV, (viii) des conseil cliniques et réglementaires, (ix) des conseils dans le cadre de la commercialisation et notification de résultats, (x) des services de partenariat local, (xi) l'utilisation de la solution Firecrest Clinical, (xii) l'utilisation de la solution Iconik et (xiii) des services de pharmacovigilance.

Le Contrat Cadre Icon prévoit une clause de confidentialité des informations échangées au cours de l'exécution du contrat, pendant la durée du Contrat Cadre Icon et cinq (5) années à compter de son expiration.

Le Contrat Cadre Icon prévoit expressément que la Société sera propriétaire des concepts, inventions, savoir-faire, cadre analytique ou tout autre droit de propriété intellectuelle développés par la Société ou créés par Icon dans le cadre de la prestation des services prévus par le Contrat Cadre Icon à l'exception de tout droit dont Icon était propriétaire avant la conclusion du Contrat Cadre Icon.

Le Contrat Cadre Icon prévoit que chaque étude doit faire l'objet d'un contrat d'application.

La rémunération versée à Icon est déterminée étude par étude dans chaque contrat d'application du Contrat Cadre.

Icon et la Société ont conclu un premier contrat d'application du Contrat Cadre en date du 23 janvier 2017 qui a pris effet au 26 juillet 2016 (le « **Contrat d'Application Icon** »), et prendra fin le 18 juillet 2018.

Les essais cliniques du Contrat d'Application Icon ont pour objet « l'étude observationnelle SARA : caractériser la sarcopénie et l'obésité due à la sarcopénie chez les patients âgés de plus de 65 ans courant un risque de mobilité réduite ». L'étude porte sur quatre (4) pays (Belgique, France, Italie et Etats Unis) et 428 patients ont fait l'objet d'un dépistage.

La rémunération d'Icon sera facturée de manière mensuelle à la Société à compter du début de l'étude.

Au titre du Contrat d'Application Icon, la Société a encouru une charge de 203.115 euros au cours de l'exercice 2016.

22.1.10. Contrat de prestation d'essais cliniques SGS

La Société et SGS Belgium NV, SGS Life Sciences, une société de droit belge dont le siège social est situé au SGS House, Noorderlaan 87, B-2030, Anvers, Belgique et enregistrée auprès de la Banque Carrefour des Compagnies d'Anvers sous le numéro 0404882750 (ci-après « **SGS** ») ont conclu un contrat de prestation d'essais cliniques en date du 16 juin 2016 (le « **Contrat SGS** »).

Le Contrat SGS prend effet au 7 mars 2016 et prendra fin lorsque toutes les prestations de service auront été effectuées.

Au titre du Contrat SGS, SGS offre des services d'essais cliniques et bioanalytiques dans le cadre de l'étude SARA-PK de Sarconeos.

Le Contrat SGS prévoit une clause de confidentialité des informations échangées au cours de l'exécution du contrat, pendant la durée du Contrat SGS et cinq (5) années à compter de son expiration.

Le Contrat SGS prévoit expressément que toutes les données et résultats générés lors de l'exécution du Contrat SGS seront la propriété exclusive de la Société.

La Société et SGS ont conclu un avenant au Contrat SGS en date du 24 novembre 2016 en vertu duquel la rémunération concernant les essais cliniques a été légèrement augmentée.

Au titre du Contrat SGS, la Société a encouru une charge de 1.373.448 euros au cours de l'exercice 2016.

22.1.11. Contrat de prestation de services relatif à la plateforme de données cliniques SARA

La Société et BlueCompanion Ltd, une société de droit anglais dont le siège social est situé Second Floor Commerce House, 6 London Street, Londres W2 1HR, Royaume-Unis et immatriculée sous le numéro 9648211 (« **BlueCompanion** ») ont conclu un contrat de prestation de services relatif à la plateforme de données cliniques SARA en date du 16 mai 2017 (le « **Contrat BlueCompanion** »).

Le Contrat BlueCompanion a été conclu avec effet rétroactif au 1^{er} juin 2016 et prendra fin au 31 décembre 2017.

Au titre du Contrat BlueCompanion, BlueCompanion assiste la Société en vue de concevoir, développer et déployer une plateforme numérique (SARA-data) dans le cadre de l'étude SARA-OBS permettant à celle-ci de collecter et analyser les données nécessaires au développement de Sarconeos.

Le Contrat BlueCompanion prévoit une clause de confidentialité des informations échangées au cours de l'exécution du contrat, pour la durée du Contrat BlueCompanion et deux (2) années à compter de son expiration.

Le Contrat BlueCompanion prévoit expressément que l'intégralité des droits de propriété intellectuelle des développements réalisés par BlueCompanion dans le cadre du Contrat BlueCompanion sera cédée à Biophytis au fur et à mesure.

Au titre du Contrat BlueCompanion, la Société a encouru une charge de 56.000 euros au cours de l'exercice 2016.

22.2. SUBVENTIONS, AIDES ET CONTRATS DE FINANCEMENT

La Société bénéficie des aides et subventions suivantes :

Nom du prêteur	Nature	Objet	Date de conclusion	Montants accordés	Montants reçus/à recevoir ⁹⁷	Date d'échéance	Obligations liées à l'opération
Bpifrance Financement	Aide Aide remboursable	Production des lots cliniques, phase préclinique réglementaire et clinique de phase de BIO101 pour le traitement de l'obésité sarcopénique	30 novembre 2016	1.100.000€	600.000€ (diminué du montant des frais d'instruction de 33.000€) Jusqu'à 1.100.000€	30.09.2023	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou changement de contrôle
Bpifrance Financement	Aide Aide remboursable	Caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament	04.02.2015 + Avenant du 7 novembre 2016	260.000€	208.000€ En cours	31.03.2022	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou changement de contrôle
Bpifrance Financement (ex OSEO Innovation)	Aide Aide remboursable	Développement clinique d'un extrait de Quinoa actif sur le Syndrome Métabolique	07.08.2008	230.000€ Réévaluée à 228.782,82€	228.782,82€ Programme clos	31.12.2018	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou changement de contrôle
Bpifrance Financement (ex OSEO Ile de France)	Prêt Prêt Participatif d'amorçage	Financement partiel du programme d'innovation	04.11.2008	150.000€	136.500€ (retenue lors du décaissement à titre d'avance) ⁹⁸ En cours	30.04.2018	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou changement de contrôle

⁹⁷ Lorsque les versements des subventions/prêts sont prévus par tranche ou échancier

Nom du prêteur	Nature	Objet	Date de conclusion	Montants accordés	Montants reçus/à recevoir ⁹⁷	Date d'échéance	Obligations liées à l'opération
Bpifrance Financement (ex OSEO Ile de France)	Aide Aide remboursable	Développement Clinique de Bixilia dans le but d'obtenir une allégation santé	30.08.2010	180.000€	54.000€/ N/A Programme clos	30.06.2016	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou changement de contrôle
Bpifrance Financement	Prêt Préfinancement CIR	Frais de recherche et développement de l'année 2013 éligible au Crédit d'Impôt Recherche	31.12.2013	100.000€	100.000€/ Cloturé/ remboursé	30.01.2016	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou changement de contrôle
FEDER	Subvention	Projet Maculia	17.01.2013	300.000€ Réévaluée à 284.945€	168.014€/ N/A Programme clôturé	N/A	Oui Notification de modifications dans le statut du bénéficiaire
Bpifrance Financement (ex OSEO Innovation)	Subvention Aide à la maturation (AIMA)	Etude de faisabilité galénique de l'amélioration de la biodisponibilité et de la stabilité de composés pour le traitement de la DMLA	04.11.2014	25.000€	22.891€/ Programme clôturé	N/A	Oui Accord du prêteur en cas de cession des titres ou changement de contrôle

22.3. AUTRES CONTRATS

Le 25 novembre 2015, la Société a conclu avec Bios Analytique SAS un contrat de location de matériel. Le contrat prend effet à la date de signature pour une durée de 36 mois, soit jusqu'au 25 novembre 2018. Le contrat prévoit expressément qu'au terme du contrat, la Société a la possibilité de (i) restituer le matériel, (ii) prolonger le terme du contrat d'une année ou (iii) acheter le matériel (pour un montant de 44.600€). Le loyer trimestriel est fixé à 13.134 euros. Le contrat impose à la Société d'être garantie par une assurance de responsabilité civile dans le cadre de son activité professionnelle ou à défaut de souscrire une assurance garantissant les risques de perte ou vol. Le déplacement du matériel hors des locaux d'installation est soumis à l'accord préalable de Bios Analytique. Bios Analytique peut résilier le contrat pour tout manquement à une obligation avec la mise en jeu d'une clause pénale d'un montant de 10% des loyers restant à échoir.

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

Néant

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent Document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société situé au 14 avenue de l'Opéra, 75001 Paris.

Le présent Document de référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.biophytis.com/) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

A compter de l'inscription des actions de la Société aux négociations sur le marché *Alternext* à Paris, l'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF sera également disponible sur le site Internet de la Société (www.biophytis.com/).

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Les informations concernant les sociétés dans lesquelles Biophytis détient une fraction du capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'appréciation de son patrimoine, de sa situation financière ou de ses résultats figurent aux sections 7 « Organigramme » et 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du Document de référence.

26. GLOSSAIRE

Agonistes/antagonistes

Se dit de molécules qui, en se fixant sur des récepteurs, vont les activer ou au contraire les inactiver.

Amphipathique

Se dit de molécules organiques qui possèdent des régions dont les propriétés sont opposées (ex hydrophiles/hydrophobes). C'est une propriété que possèdent en particulier les détergents.

Anabolisme

Se dit des processus de synthèse des molécules organiques par les cellules.

Analoge (composé)

Substance apparentée à un principe actif naturel et qui possède des propriétés voisines.

Anticorps monoclonal

Un anticorps est une molécule dirigée spécifiquement contre une autre molécule, l'antigène. Un anticorps est dit monoclonal lorsqu'il a été produit, de façon industrielle, par une seule lignée de cellules (le clone). La pureté des anticorps monoclonaux leur permet une utilisation à des fins de diagnostic (pour identifier in vitro précisément un antigène recherché) mais aussi thérapeutique.

Angiotensinogène

L'angiotensinogène est une protéine plasmatique produite par le foie et précurseur de divers peptides comme l'angiotensine I et l'angiotensine II impliqués en particulier dans la régulation du volume sanguin et de la pression artérielle.

Antioxydant

Substance capable de protéger les constituants cellulaires contre les substances oxydantes, et par exemple capables de « piéger » les radicaux libres.

Apoptose

Ce terme désigne un processus de mort cellulaire programmée.

Atrophie géographique

Il s'agit de la forme avancée de la DMLA sèche, au cours de laquelle l'épithélium pigmentaire rétinien dégénère de place en place et qui est la cause d'une importante perte de vision.

Autocrine

Se dit d'une substance biologiquement active qui agit sur la cellule-même qui l'a produite (ex : la myostatine).

Barrière hémato-rétinienne

Ensemble des structures (jonctions cellulaires) qui empêchent la diffusion des protéines entre le sang et l'œil.

Bêta-bloquants

Se dit de molécules qui sont capables de bloquer l'activité d'une sous-catégorie (le type β) de récepteurs de la noradrénaline, un neurotransmetteur.

Cachexie

Etat d'affaiblissement extrême de l'organisme (perte de poids, atrophie musculaire) qui apparaît comme conséquence d'une pathologie (ex. cancer).

Caroténoïde

Les caroténoïdes sont des pigments jaunes, oranges ou rouges produits par les végétaux et que les animaux peuvent accumuler à partir de leur nourriture. Liposolubles, ils sont en général facilement assimilables par les organismes. Ils appartiennent à la famille chimique des terpénoïdes, formés à partir de la polymérisation d'unités à 5 atomes de carbone.

Catabolisme

Se dit des processus de dégradation des molécules organiques par les cellules.

Cellule adipeuse

Ces cellules également appelées « adipocytes » accumulent une grande quantité de réserves sous forme de lipides (triglycérides).

Cellules dendritiques

Ce sont des cellules du système immunitaire qui sont chargées de la « présentation des antigènes », une étape précoce des réponses immunitaires spécifiques.

Cellule pluri-nucléée/multinucléée

Se dit de cellules possédant plusieurs noyaux ; on parle aussi de syncytium. Ex. : les fibres musculaires striées.

Chimiothèques

Une chimiothèque est une banque de molécules naturelles ou synthétiques. Les chimiothèques peuvent contenir de plusieurs dizaines à plusieurs millions de composés chimiques.

Choroïde

La choroïde est l'une des couches de la paroi du globe oculaire, située entre la sclérotique à l'extérieur et la rétine à l'intérieur. C'est une couche richement vascularisée qui assure la nutrition de l'iris et des photorécepteurs rétiniens.

CRO

Les CROs (Contract Research Organizations) sont des Sociétés de Recherche sous Contrat qui réalisent les travaux de recherche et développement nécessaires à l'élaboration et à la mise sur le marché des produits pharmaceutiques.

Cytokines

Ces protéines sont des agents de communication entre les cellules et qui agissent généralement à courte distance de leur lieu de production (action paracrine ou autocrine).

Détergent cationique

Se dit d'une molécule amphipathique qui possède une région hydrophobe (lipophile) et une région hydrophile portant une charge électrique positive.

Développement clinique

Voir Etude clinique.

Drüsen

Les Drüsen sont des dépôts de matériel amorphe dans la rétine, situés entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire rétinien.

Dystrophies musculaires

Maladies qui se caractérisent par une dégénérescence progressive des muscles du corps, pouvant être d'origine diverse (génétique, vieillissement...).

Electro-rétinogramme

L'électro-rétinogramme (ERG) est un examen électro-physiologique. Il est réalisé dans des services spécialisés de neurophysiologie clinique ou en ophtalmologie et permet de mesurer l'activité électrique des photorécepteurs et de diagnostiquer certaines anomalies de la rétine. Il est réalisé grâce à un électro-rétinographe lors d'une électro-rétinographie.

Endothélium vasculaire

Il s'agit de la couche la plus interne des vaisseaux sanguins (et la seule au niveau des capillaires).

Epithélium pigmentaire rétinien (EPR)

C'est la couche externe pigmentée de la rétine, formée d'une couche monocellulaire, qui constitue la *barrière hémato-rétinienne* et qui entretient une relation étroite avec les photorécepteurs.

Etiologie

En médecine, l'étiologie est l'étude des causes et des facteurs d'une maladie.

Etude clinique

Un essai clinique (ou étude clinique) est une étude scientifique réalisée chez l'homme permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement (en particulier d'un médicament), d'une méthode de diagnostic ou plus généralement d'un facteur particulier (génétique, nutritionnel..).

On distingue classiquement 3 phases dans le développement d'un médicament jusqu'à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

- *Phase 1* : une étude de phase I est le préliminaire à l'étude d'efficacité d'un médicament. Elle a lieu après la phase pré-clinique. Il s'agit d'évaluer la tolérance et l'absence d'effets indésirables chez des sujets le plus souvent volontaires sains. Cette phase permet également d'étudier la cinétique et le métabolisme chez l'homme de la substance étudiée. Les groupes étudiés sont le plus souvent de petite taille (20 à 80 participants).
- *Phase II* : ou « étude pilote » consiste à déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets indésirables. Population éligible : malades (souvent moins de 500). Elle est subdivisée en deux phases : les phases IIa et IIb. La phase IIa estime l'efficacité de la molécule sur un nombre limité (de 100 à 200) de malades, alors que la phase IIb détermine la dose thérapeutique de la molécule sur une plus grande échelle (de 100 à plus de 300 malades).
- *Phase 3* : ou « étude pivot » est l'étude comparative d'efficacité proprement dite. Elle compare le traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence. Les groupes sont de taille importante, souvent plusieurs milliers de participants. Il s'agit de programmes

extrêmement onéreux, dont le financement peut être public ou privé (compagnies pharmaceutiques).

Fibre musculaire

Cellule contractile constitutive du tissu musculaire, également appelée myocyte.

Fonctionnalité musculaire

Exprime la capacité des muscles à se contracter et à développer une force suffisante pour assurer les mouvements.

GH

Hormone de croissance (Growth Hormone) produite par l'hypophyse qui agit en stimulant la production d'IGF-1 par le foie ainsi que par d'autres tissus (muscle).

Hémisynthèse

En chimie, une hémisynthèse est la synthèse chimique d'une molécule réalisée à partir de composés naturels contenant déjà une partie de la molécule visée.

Hépatocyte

Cellule de base constitutive du foie, qui sécrète la bile.

HOMA IR

L'HOMA (= Homeostasis Model Assessment) estime l'activité des cellules bêta du pancréas (qui produisent l'insuline) et la sensibilité des tissus à l'insuline. L'HOMA IR mesure plus spécialement l'Insulino-Résistance et est calculé à partir des concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline. <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>

Homéostasie

Ensemble des mécanismes qui assurent le maintien autour d'une valeur stable de différents paramètres du milieu intérieur (glycémie, équilibre acido-basique, ...).

IGF-1

Facteur de croissance apparenté à l'insuline (Insulin-like Growth Factor I), produit en particulier (mais pas exclusivement) par le foie sous l'effet la GH.

Indication secondaire

Se dit à propos d'une utilisation d'un médicament utilisé prioritairement pour traiter une autre pathologie (ou d'autres symptômes).

Inflammation

Réaction immunitaire non spécifique qui se produit en réponse à des lésions tissulaires d'origines variées (physiques, chimiques, infectieuses, ...).

Isomériser/isomérisation

Transformation d'un composé chimique en un composé dont la conformation spatiale différente.

Leucine

Un des 20 acides aminés entrant dans la constitution des protéines.

Ligand (endogène)

Molécule produite par l'organisme et capable de se lier spécifiquement à un récepteur.

Linkage

Le linkage (liaison génétique) désigne le fait que deux ou plusieurs gènes ont tendance à être transmis conjointement d'un individu à sa descendance.

Lysosomes

Ce sont des organites se présentant sous forme de vésicules remplies d'enzymes digestives variées qui vont permettre de digérer le contenu des vésicules de phagocytose.

Macuneos

Dénomination commerciale ou pharmaceutique correspondant à la molécule BIO 201 développée par Biophytis.

Maladie de Stargardt

La maladie de Stargardt est une maladie rare, d'origine génétique. Cette pathologie associe une baisse d'acuité visuelle bilatérale à des lésions rétiniennes particulières. Il s'agit de la plus fréquente des rétinopathies maculaires héréditaires.

Membrane de Bruch

Il s'agit d'un ensemble de protéines et glycoprotéines (= lame basale) sur lequel reposent les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Métabolite

Un métabolite est un composé organique intermédiaire ou issu du métabolisme. On réserve ce terme en général aux petites molécules et aux monomères, par opposition aux macromolécules. Ainsi, le glucose est un *métabolite*, contrairement au glycogène, qui est un polysaccharide de poids moléculaire très élevé.

On distingue les métabolites dits primaires des métabolites dits secondaires.

Les *métabolites* primaires sont directement impliqués dans les processus indispensables au développement normal et à la reproduction de la cellule. Ce sont par exemple des acides aminés, des acides carboxyliques, des alcools, des antioxydants, des nucléotides, des polyols ou encore des vitamines.

Les métabolites secondaires ne participent pas directement aux processus vitaux de la cellule, mais assurent néanmoins des fonctions écologiques importantes. Ce sont par exemple les antibiotiques et les pigments.

Microarrays

Ce sont des « puces à ADN », ensemble de molécules d'ADN fixées sur une petite matrice, qui permettent d'évaluer le niveau d'activité d'un ensemble de gènes au sein de cellules ou de tissus.

Microbiote

Ensemble des microorganismes trouvés dans un milieu donné (ex. dans le tube digestif).

Mitochondries

Organites cellulaires de forme globulaire ou allongée qui constituent les centrales énergétiques des cellules, au sein desquelles l'oxydation des molécules (glucides, lipides)

produit l'énergie nécessaire au fonctionnement des cellules. Un hépatocyte contient ainsi un millier de mitochondries.

Morbidité

Il s'agit d'un terme d'épidémiologie, qui exprime l'incidence ou prévalence d'une maladie.

Motoneurones

Cellules nerveuses dont le corps cellulaire est situé dans le système nerveux central (moëlle épinière) et qui innervent les muscles squelettiques, provoquant ainsi leur contraction.

Muscles squelettiques

Ils sont constitués de fibres musculaires pluri-nucléées regroupées en faisceaux et se contractent en réponse à une stimulation nerveuse d'origine centrale.

Myoblastes

Cellules souches présentes dans les muscles et capables de générer des fibres musculaires (= cellules satellites).

MyoD

Il s'agit de l'un des facteurs de transcription spécifiques du muscle qui orientent l'activité du génôme pour que des cellules évoluent en cellules musculaires.

Myogénine

Facteur de croissance qui favorisa la fusion des myoblastes pour former des myotubes plurinucléés, qui se différencieront ensuite en fibres musculaires.

Myopathie (myopathie de Duchenne, cardiomyopathie)

Ce sont des maladies neuro-musculaires qui se traduisent par une dégénérescence des muscles squelettiques ou cardiaques.

Myosine

Protéine présente sous forme de filaments au sein des fibres musculaires et qui, associée à l'actine, permet leur contraction.

Myostatine

La myostatine est un facteur protéique produit par les muscles et qui limite leur croissance. En son absence, les muscles connaissent une croissance très forte, même en l'absence d'activité physique.

Myotubes

Cellules plurinucléées formées par la fusion de myoblastes et qui se différencieront ensuite en fibres musculaires.

Oxydo-réduction

Une réaction d'oxydo-réduction est une réaction chimique au cours de laquelle deux substances échangent des électrons.

PBN

Le PBN = Phényl-*N-tert*-Butylnitron est une molécule aux propriétés anti-oxydantes et utilisée comme témoin positif dans les tests de protection des yeux contre les dommages provoqués par la lumière bleue.

Peptide

Petite chaîne d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques. Au-delà d'une certaine taille, on parle de protéine.

Phagocytose

La phagocytose est le processus cellulaire par lequel se forment de grandes vésicules (= phagosomes) capables d'englober de grandes particules voire des cellules entières. Le contenu de ces vésicules est ensuite digéré par des enzymes apportées par des lysosomes.

Pharmacologie

Il s'agit d'une discipline scientifique qui étudie les interactions entre des substances actives et l'organisme, dans le but de développer des médicaments.

Phénotypique

En génétique, le phénotype est l'ensemble des caractères observables d'un individu. Très souvent, l'usage de ce terme est plus restrictif : le phénotype est alors considéré au niveau d'un seul caractère, à l'échelle cellulaire ou encore moléculaire.

Photorécepteur

Le terme photorécepteur désigne un neurone sensoriel sensible à la lumière que l'on trouve sur la couche postérieure de la rétine. On distingue des cônes présents dans la rétine centrale et des bâtonnets présents dans la rétine périphérique.

Pigment visuel

Voir rhodopsine.

Polymédication

La polymédication est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée » ou par « l'administration d'un nombre excessif de médicaments ».

Prandial (post-prandial)

Se dit de la période qui suit la prise d'un repas.

Protéasome

Structure formée par l'association de protéines particulières dont le rôle est de dégrader les protéines intracellulaires reconnues comme « anormales » et étiquetées comme telles.

Protéine G

La protéine G est une protéine qui permet le transfert d'informations à l'intérieur de la cellule. Elle participe ainsi à un mécanisme appelé transduction du signal.

À la suite d'une activation d'un récepteur situé sur la surface de la cellule, la protéine G qui est liée à ce récepteur va pouvoir avoir un effet inhibiteur ou excitateur à l'intérieur de la cellule via une cascade de signalisation.

Protéolyse

Processus de dégradation des protéines par coupure des liaisons peptidiques qui unissent les acides aminés entre eux, réalisée par des enzymes appelées protéases ou peptidases.

Protéosynthèse

Processus de formation des protéines par accrochage des acides aminés en chaînes selon une séquence spécifique.

Radicaux libres

Ce sont des atomes ou des structures poly-atomiques possédant un électron non apparié, qui réagissent avec les molécules voisines en leur arrachant l'électron qui leur manque et peuvent ainsi provoquer des réactions en chaîne. Les principaux sont le radical superoxyde O_2^- , le radical hydroxyle HO^* et le protoxyde d'azote NO^* .

Recherche translationnelle

La recherche translationnelle associe la recherche fondamentale (en laboratoire) et la recherche clinique (sur le patient) au sein d'une même structure, ce qui permet de réaliser toutes les étapes de la recherche depuis ses aspects fondamentaux jusqu'à son application chez le patient.

Rétinopathie

La rétinopathie est un terme qui désigne toutes les affections qui touchent la rétine. On l'emploie parfois par opposition au terme rétinite pour désigner celles qui ne sont pas de nature infectieuse.

Rhodopsine

La rhodopsine est un pigment photosensible présent dans les cellules photoréceptrices de la rétine. Elle est formée par l'association d'une protéine, l'opsine, et d'une petite molécule, le rétinal.

SARM

Les SARM (pour « Selective Androgen Receptor Modulator ») sont une nouvelle classe de ligands des récepteurs des hormones mâles (androgènes) comme la testostérone.

Sarcneos

Dénomination commerciale ou pharmaceutique correspondant à la molécule BIO 101 développée par Biophytis.

Screening

Processus de sélection utilisant un test d'activité biologique réalisé sur un ensemble de substances.

Sérumalbumine

Il s'agit de la protéine majeure produite par le foie et présente à forte concentration dans le plasma sanguin.

siRNA

Les siRNA sont de petits ARN (acides ribonucléiques) interférents qui peuvent s'associer spécifiquement à certaines séquences d'ARN messagers et ainsi empêcher l'expression des gènes à partir desquels ces ARNs ont été formés.

Stress oxydatif

Le stress oxydatif (ou oxydant) définit l'agression des constituants de la cellule par des espèces activées de l'oxygène (ROS = Reactive Oxygen Species).

Système rénine-angiotensine

Le système rénine-angiotensine (RAS) également appelé système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) est un système hormonal complexe qui régule la pression sanguine et l'équilibre hydrominéral. On a montré récemment qu'il possède d'autres fonctions.

Tissu adipeux

Tissu constitué par des cellules riches en lipides ou adipocytes. On distingue en particulier le tissu adipeux sous-épidermique périphérique et le tissu adipeux viscéral (intra-abdominal).

Toxine

Substance susceptible de léser ou tuer les cellules ou l'organisme, pouvant avoir des origines variées : formée par l'organisme (déchet), provenant de l'alimentation ou produite par des microorganismes pathogènes, ...

Tractus digestif

C'est l'ensemble des organes utilisés pour ingérer, digérer et absorber les aliments.

Traitement chronique

De longue durée. Se dit d'un traitement « à vie » ou sur une longue période.

UPMC, Université Pierre et Marie Curie (Paris VI)

L'UPMC est une université parisienne, héritière de l'ancienne Sorbonne, spécialisée en sciences et médecine répartis principalement entre les campus de Jussieu (dans le Quartier latin de Paris) pour les sciences, et des campus hospitaliers de la Pitié-Salpêtrière, Saint-Antoine, Trousseau et Tenon pour la médecine. Elle accueille environ 32 000 étudiants (21 000 en sciences et 11 000 en médecine). 4 500 enseignants-chercheurs et chercheurs y travaillent, et elle héberge 125 laboratoires de recherche. Au classement de Shanghai 2014, l'UPMC a confirmé ses positions en étant la première université de recherche française, la 6e européenne, et progressant légèrement au niveau mondial à la 35e position.

27. ANNEXES

27.1. COMPTES ANNUELS DE LA SOCIETE ETABLIS POUR L'EXERCICE CLOS AU 31 DECEMBRE 2016

Bilan – Actif

BIOPHYTIS	Notes	31/12/2016			31/12/2015
		Montant	Amort. Prov.	Valeurs nettes comptables	Valeurs nettes comptables
Bilan - Actif en K€					
Capital souscrit non appelé					
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES					
Frais d'établissement					
Frais de développement	3.1				
Concessions, brevets, droits similaires	3.1	2 414	289	2 125	2 244
Autres immobilisations incorporelles					
IMMOBILISATIONS CORPORELLES					
Terrains					
Constructions					
Installations techniq., matériel, outillage	3.1	107	37	69	-
Autres immobilisations corporelles	3.1	92	44	49	8
Immobilisations en cours					
Avances et acomptes					
IMMOBILISATIONS FINANCIERES					
Autres participations	3.2	296	296	-	1
Créances rattachées à des participations	3.2	603	603	-	-
Autres immobilisations financières	3.2	0		0	0
TOTAL ACTIF IMMOBILISE		3 512	1 268	2 244	2 253
STOCKS ET EN-COURS					
Matières premières, approvisionnements					
Produits intermédiaires et finis					
Marchandises					
Avances, acomptes versés/commandes	4	112	-	112	53
CREANCES					
Créances clients & cptes rattachés					
Autres créances	4	2 802	222	2 581	1 171
Capital souscrit et appelé, non versé					
DIVERS					
Valeurs mobilières de placement	6	158	11	147	50
Disponibilités	6	3 134	-	3 134	9 670
COMPTES DE REGULARISATION					
Charges constatées d'avance	7	144	-	144	209
TOTAL ACTIF CIRCULANT		6 351	233	6 118	11 153
Prime de remboursement des obligations					
Ecarts de conversion actif					
TOTAL ACTIF		9 863	1 501	8 362	13 406

Bilan – Passif

BIOPHYTIS			
Bilan - Passif en K€	Notes	31/12/2016	31/12/2015
CAPITAUX PROPRES			
Capital social ou individuel	8	1 245	1 239
Primes d'émission, de fusion, d'apport	8	19 123	19 071
Ecarts de réévaluation			
Réserve légale			
Réserves statutaires ou contractuelles			
Réserves réglementées			
Autres réserves			
Report à nouveau		(8 592)	(5 718)
RESULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)		(7 247)	(2 874)
Subventions d'investissements			
Provisions réglementées			
TOTAL CAPITAUX PROPRES		4 528	11 718
AUTRES FONDS PROPRES			
Produits des émissions de titres participatifs			
Avances conditionnées	11	999	333
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES		999	333
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES			
Provisions pour risques	10		
Provisions pour charges	10		
TOTAL PROVISIONS		-	-
DETTES			
Emprunts obligataires convertibles			
Autres emprunts obligataires			
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	12	53	183
Concours bancaires courants		5	2
Emprunts, dettes fin. Divers	13	0	151
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours			
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	14	1 918	606
Dettes fiscales et sociales	14	721	360
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	14	40	1
Autres dettes	14	54	54
COMPTES DE REGULARISATION			
Produits constatés d'avance	7	32	
TOTAL DETTES		2 823	1 356
Ecarts de conversion passif		11	
TOTAL PASSIF		8 362	13 406

Compte de résultat

BIOPHYTIS			31/12/2016	31/12/2015
Compte de résultat en K€	Notes		12 mois	12 mois
PRODUITS D'EXPLOITATION				
Ventes de marchandises			-	-
Production vendue			-	7
CHIFFRE D'AFFAIRES NET			-	7
Production stockée			-	-
Subventions d'exploitation			10	61
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges			12	9
Autres produits			0	0
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION			21	77
CHARGES D'EXPLOITATION				
Achats de marchandises			-	-
Variation de stock de marchandises			-	-
Achats matières premières, autres approvisionnements			231	143
Variations de stock de matières premières et approvisionnements			-	-
Autres achats et charges externes			6 233	1 142
Impôts, taxes et versements assimilés			179	20
Salaires et traitements			1 202	768
Charges sociales			552	330
DOTATIONS D'EXPLOITATION				
Dotations aux amortissements sur immobilisations			136	59
Dotations aux provisions sur actif circulant			-	-
Dotations aux provisions pour risques et charges			-	-
Autres charges			54	54
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION			8 587	2 516
RESULTAT D'EXPLOITATION			(8 566)	(2 439)
Produits financiers	17		59	73
Charges financières	17		342	236
RESULTAT FINANCIER			(283)	(163)
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			(8 849)	(2 602)
Produits exceptionnels	18		-	500
Charges exceptionnelles	18		2	1 226
RESULTAT EXCEPTIONNEL			(2)	(726)
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise				
Impôts sur les bénéfices	20		(1 604)	(454)
BENEFICE OU PERTE DE L'EXERCICE			(7 247)	(2 874)

Annexe des comptes annuels

(Sauf indication contraire les montants mentionnés dans cette note annexe sont en milliers d'euros.)

Note 1 : Présentation de l'activité et des évènements majeurs

Les informations ci-après constituent l'Annexe des comptes annuels faisant partie intégrante des états financiers de l'exercice clos au 31 décembre 2016.

Chacun des exercices présentés a une durée de douze mois couvrant la période du 1^{er} janvier au 31 décembre.

Les états financiers au 31 décembre 2016 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 25 avril 2017.

1.1 Information relative à la Société et à son activité

Créée en septembre 2006, la société Biophytis développe de nouveaux candidats médicaments à partir de phytonutriments impliqués dans les processus du vieillissement.

Les recherches de Biophytis se concentrent sur le développement de candidats médicaments pour le traitement de maladies métaboliques et du vieillissement.

Adresse du siège social : 14 avenue de l'Opéra – 75001 PARIS

Numéro du Registre du Commerce et des Sociétés : 492 002 225 RCS de PARIS

Forme de la Société : Société Anonyme

La Société Biophytis est ci-après dénommée la « Société ».

1.2 Evènements marquants

Exercice clos le 31 décembre 2016

Mars 2016 :

- Obtention de l'avis favorable de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS, Belgique) sur le plan de développement clinique et réglementaire de SARCOB BIO101 qui a pour objet la réalisation d'une étude clinique de Phase IIb dans le traitement de l'obésité sarcopénique.

Juillet 2016:

- Approbation des autorités réglementaires belges pour lancer l'étude de pharmacocinétique pour le produit Sarconeos (étude SARA-PK) dans le traitement contre l'obésité sarcopénique.
- Accord de Bpifrance pour une aide à l'innovation de 1,1 million d'euros destinée à co-financer l'étude de pharmacocinétique pour Sarconeos (SARA-PK).

Août 2016:

- Inclusion des premiers sujets dans son étude de pharmacocinétique SARA-PK. Cette première phase de l'étude va permettre de comparer la pharmacocinétique et la sécurité de Sarconeos après administration unique à dose croissante chez le volontaire sain jeune et âgé.

Septembre 2016 :

- Finalisation du design de l'étude clinique SARA-OBS dans la sarcopénie. Les principaux partenaires (centres cliniques et CRO) sont choisis et la première demande d'autorisation réglementaire en France est déposée.
- Succès de la première phase de l'étude de pharmacocinétique de Sarconeos, développé pour traiter la sarcopénie et lancement de la deuxième phase de l'étude de pharmacocinétique (SARA-PK).

Octobre 2016 :

- Mise en place de la plate-forme d'e-santé, SARA-data, dans le but de collecter les données patients des études cliniques SARA. La combinaison de données hautement standardisées issues des études cliniques et de mesures de paramètres de santé au quotidien, permettra via la plateforme SARA-data de réaliser une évaluation complète de l'efficacité de Sarconeos dans la prévention de la perte de fonctionnalité musculaire liée à la sarcopénie.

Novembre 2016 :

- Obtention de l'autorisation des autorités réglementaires belges et françaises pour conduire l'étude clinique SARA-OBS chez les patients sarcopéniques.
- Succès de l'étude clinique SARA-PK pour Sarconeos, le candidat médicament dans le traitement contre la sarcopénie. Les résultats de l'étude, conduite en Belgique chez des volontaires sains jeunes et âgés, confirment le bon profil de tolérance et l'absence d'évènement significatif indésirable grave associé à l'administration de Sarconeos.

1.3 Evènements postérieurs à la clôture

Mars 2017 :

- Obtention de l'ensemble des données de l'étude SARA-PK, notamment les résultats de pharmacocinétique et de pharmacodynamique. Leur analyse a permis de confirmer le bon profil pharmacocinétique chez le sujet sain âgé, la fenêtre thérapeutique du produit Sarconeos, et de préciser les posologies qui seront retenues pour l'essai clinique de Phase IIb SARA-INT.
- Ouverture des premiers centres cliniques en Europe et démarrage du recrutement des patients sarcopéniques pour l'étude SARA-OBS.

Avril 2017 :

- Réalisation d'un placement privé de 3,7 M€ par l'émission de 1 310 431 actions nouvelles au prix unitaire de 2,85 €.

- Mise en place d'une ligne de financement avec Bracknor Fund pouvant atteindre 15 M€ sous la forme de 1 500 bons d'émission d'obligations remboursables en numéraire ou en actions nouvelles ou existantes, d'une valeur nominale de 10 000 € chacune, assorties de BSA (« ORNANEBSA »)

Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables

2.1 Principe d'établissement des comptes

Les comptes de la Société Biophytis ont été établis en conformité avec les dispositions du Code de Commerce (articles L123-12 à L123-28) et les règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels (ANC 2014-03 modifié par les règlements émis ultérieurement par le Comité de la Réglementation Comptable).

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses suivantes :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices.

Pour une meilleure compréhension des comptes présentés, les principaux modes et méthodes d'évaluation retenus sont précisés ci-après, notamment lorsque :

- un choix est offert par la législation,
- une exception prévue par les textes est utilisée,
- l'application d'une prescription comptable ne suffit pas pour donner une image fidèle,
- il est dérogé aux prescriptions comptables.

Continuité d'exploitation

Malgré la perte de l'exercice de 7 247 K€, le Conseil d'administration a arrêté les comptes dans l'hypothèse de continuité d'exploitation compte tenu des éléments suivants permettant de couvrir les besoins de trésorerie futurs de la Société au cours des douze prochains mois :

- Les disponibilités au 31 décembre 2016 pour 3,1 M€ ;
- La réalisation d'un placement privé de 3,7 M€ en avril 2017 par l'émission de 1 310 431 actions nouvelles au prix unitaire de 2,85 €.
- La possibilité de tirage d'une ligne de financement, mise en place en avril 2017, pouvant atteindre 15 M€ (cf. Note 1.3 Evénements postérieurs à la clôture).

Afin de couvrir les besoins postérieurs à cette date, la Société entend poursuivre sa recherche du financement le plus approprié.

2.2 Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont principalement composées de brevets et de marques achetés.

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition ou à leur coût de production.

Les immobilisations avec une durée de vie définie sont amorties linéairement sur la durée de leur utilisation par la Société, soit :

Eléments	Durée d'amortissement
Brevets achetés	Durée d'utilisation estimée des brevets (20 ans) – Linéaire
Logiciels	3 à 5 ans - Linéaire

La valeur des actifs incorporels est testée dès qu'un risque de perte de valeur est identifié. Le test consiste à rapprocher la valeur nette comptable de ces actifs des flux de trésorerie futurs sur la base de plans à moyen terme. Lorsque la valeur nette comptable est supérieure à la valeur des flux de trésorerie actualisés, une dépréciation est comptabilisée correspondant à l'écart entre la somme de ces flux et la valeur nette comptable.

Les dépenses liées à l'enregistrement des brevets et à la recherche et au développement des produits sont enregistrées en charges.

2.3 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires) ou à leur coût de production par l'entreprise.

Les éléments d'actif font l'objet de plans d'amortissement déterminés selon la durée réelle d'utilisation du bien.

Les durées et modes d'amortissement retenus sont principalement les suivants :

Eléments	Durée d'amortissement
Matériel de laboratoire	3 à 5 ans – Linéaire
Installations et agencements	3 à 5 ans – Linéaire
Matériel de bureau et informatique	3 ans – Linéaire
Mobilier de bureau	3 à 5 ans - Linéaire

2.4 Immobilisations financières

Les titres de participation sont comptabilisés au bilan à leur coût d'acquisition. Leur valeur est examinée annuellement, par référence à leur valeur d'utilité qui tient compte notamment de la rentabilité actuelle et prévisionnelle de la filiale concernée et de la quote-part de capitaux propres détenue. Une dépréciation est, le cas échéant, constatée par voie de provision, si la valeur d'utilité devient inférieure au coût d'acquisition.

Les prêts et créances sont évalués à leur valeur nominale. Ces éléments sont, si nécessaire, dépréciés par voie de provision pour les ramener à leur valeur d'utilité à la date de clôture de l'exercice.

2.5 Créances

Les créances sont évaluées à leur valeur nominale. Elles sont, le cas échéant, dépréciées au cas par cas par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu.

Les autres créances comprennent notamment la valeur nominale du crédit d'impôt recherche qui est enregistré à l'actif sur l'exercice d'acquisition correspondant à l'exercice au cours duquel les dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt ont été engagées.

Crédit d'Impôt Recherche

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 dont les dépenses répondent aux critères requis reçoivent un crédit d'impôt qui (i) 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, (ii) dans certaines circonstances, il peut également être remboursé à la Société pour sa part excédentaire.

Si une société répond à certains critères de chiffre d'affaires, effectifs ou actifs qui lui permettent d'être considérée comme une entreprise de taille petite ou moyenne telle que définie par l'Union Européenne, elle peut demander le remboursement immédiat du crédit d'impôt recherche. Biophytis répond à ces critères.

Le crédit d'impôt recherche est présenté dans le compte de résultat au crédit de la ligne « impôts sur les bénéfices ».

Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi

Conformément à la note d'information de l'ANC du 28 février 2013, le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (CICE) est comptabilisé en diminution des charges de personnel. L'excédent de crédit d'impôt constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivantes. Selon les mêmes règles que le crédit d'impôt recherche, le CICE peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

La Société a utilisé ce crédit d'impôt à travers ses efforts de recherche et développement.

Subventions

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention.

Les subventions sont enregistrées en produits en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

2.6 Valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières de placement figurent à l'actif pour leur valeur d'acquisition. Les provisions pour dépréciation éventuelle sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

Les actions propres acquises dans le cadre du contrat de liquidité mis en place par la Société en juillet 2015 sont valorisées au cours d'achat. Elles sont comparées à leur valeur probable de négociation et dépréciées si nécessaires.

2.7 Opérations en devises étrangères

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération.

Les créances et dettes en devises étrangères existantes à la clôture de l'exercice sont converties au cours en vigueur à cette date.

La différence résultant de la conversion des dettes et créances en devises à ce dernier cours est inscrite au bilan dans les postes « écarts de conversion » actifs et passifs. Les écarts de conversion actifs font l'objet d'une provision pour risques et charges d'un montant équivalent.

2.8 Provisions pour risques et charges

Ces provisions, enregistrées en conformité avec le règlement CRC N°2000-06, sont destinées à couvrir les risques et les charges que des événements en cours ou survenus rendent probables, dont le montant est quantifiable quant à leur objet, mais dont la réalisation, l'échéance ou le montant sont incertains.

2.9 Indemnité de départs à la retraite

Les montants des paiements futurs correspondant aux avantages accordés aux salariés sont évalués selon une méthode actuarielle, en prenant des hypothèses concernant l'évolution des salaires, l'âge de départ à la retraite, la mortalité, puis ces évaluations sont ramenées à leur valeur actuelle.

Ces engagements ne font pas l'objet de provisions mais figurent dans les engagements hors bilan.

2.10 Emprunts

Les emprunts sont valorisés à leur valeur nominale. Les frais d'émission des emprunts sont immédiatement pris en charge.

Les intérêts courus sont comptabilisés au passif, au taux d'intérêt prévu dans le contrat.

2.11 Avances conditionnées

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la Société ou pour la prospection commerciale territoriale, dont les remboursements sont conditionnels, sont présentées au passif sous la rubrique « Avances conditionnées » et leurs caractéristiques sont détaillées en Note 11.

L'opération peut se dénouer soit :

- par un succès du projet se traduisant par le remboursement des avances obtenues selon un échéancier prévu au contrat ;
- par un échec du projet entraînant un abandon de créance total ou partiel de l'organisme ayant octroyé cette avance remboursable. Dans ce cas, l'abandon de créance consenti constitue une subvention.

En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en subvention.

2.12 Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement des produits sont enregistrés en charges de l'exercice au cours duquel ils sont supportés.

2.13 Distinction résultat courant et résultat exceptionnel

Le résultat courant enregistre les produits et charges relatifs à l'activité courante de l'entreprise.

Les éléments inhabituels des activités ordinaires ont été portés en résultat courant. Il s'agit notamment des éléments suivants :

- Dotations et reprises aux amortissements sur immobilisations,
- Subventions d'exploitation.

Les éléments exceptionnels hors activités ordinaires constituent le résultat exceptionnel.

2.14 Résultat financier

Le résultat financier comprend principalement :

- des dotations aux dépréciations sur créances rattachées,
- des charges d'intérêts liées aux emprunts,
- des intérêts perçus au titre des comptes à terme,
- des gains et pertes sur cessions d'actions propres.

Note 3 : Immobilisations incorporelles, corporelles et financières

3.1 Immobilisations incorporelles et corporelles

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2015	Acquisitions	Cessions	31/12/2016	
Frais d'établissement et de développement	-			-	
Autres postes d'immobilisations incorporelles	2 412	2		2 414	
Total immobilisations incorporelles	2 412	2	-	2 414	
Installations techniques, matériel et outillages industriels	28	79		107	
Installations générales, agencements, aménagements	14	32	(2)	45	
Matériel de bureau, informatique, mobilier	32	16		47	
Total immobilisations corporelles	74	127	(2)	199	
TOTAL GENERAL	2 486	129	(2)	2 613	

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2015	Dotations	Reprises	31/12/2016	Valeurs nettes 31/12/2016
Frais d'établissement et de développement	-			-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	168	120		289	2 125
Total immobilisations incorporelles	168	120	-	289	2 125
Installations techniques, matériel et outillages industriels	28	9		37	69
Installations générales, agencements, aménagements	13	1	(1)	13	32
Matériel de bureau, informatique, mobilier	25	6		31	17
Total immobilisations corporelles	66	16	(1)	81	118
TOTAL GENERAL	234	136	(1)	369	2 243

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2014	Acquisitions	Cessions	Autres mouvements cf. note 18	31/12/2015	
Frais d'établissement et de développement	2 543			(2 543)	-	
Autres postes d'immobilisations incorporelles	317	2 301		(206)	2 412	
Total immobilisations incorporelles	2 860	2 301	-	(2 748)	2 412	
Installations techniques, matériel et outillages industriels	28				28	
Installations générales, agencements, aménagements	14				14	
Matériel de bureau, informatique, mobilier	26	6			32	
Total immobilisations corporelles	68	6	-	-	74	
TOTAL GENERAL	2 928	2 306	-	(2 748)	2 486	

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2014	Dotations	Reprises	Autres mouvements cf. note 18	31/12/2015	Valeurs nettes 31/12/2015
Frais d'établissement et de développement	1 492			(1 492)	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	147	157		(135)	168	2 244
Total immobilisations incorporelles	1 639	157	-	(1 627)	168	2 244
Installations techniques, matériel et outillages industriels	28				28	-
Installations générales, agencements, aménagements	13	0			13	1
Matériel de bureau, informatique, mobilier	23	2			25	7
Total immobilisations corporelles	64	2	-	-	66	8
TOTAL GENERAL	1 703	159	-	(1 627)	234	2 252

3.2 Immobilisations financières

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2015	Augmentations	Diminutions	31/12/2016
Autres participations	296			296
Créances rattachées à des participations	603			603
Autres immobilisations financières	0	0		0
Total immobilisations financières	899	0	-	899

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS	31/12/2015	Dotations	Reprises	31/12/2016	Valeurs nettes 31/12/2016
Autres participations	295	1		296	-
Créances rattachées à des participations	603			603	-
Autres immobilisations financières	-			-	0
Total immobilisations financières	898	1	-	899	0

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2014	Augmentations	Diminutions	31/12/2015
Autres participations	295	1		296
Créances rattachées à des participations	580	23		603
Autres immobilisations financières	0	0		0
Total immobilisations financières	875	24	-	899

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS	31/12/2014	Dotations	Reprises	31/12/2015	Valeurs nettes 31/12/2015
Autres participations	295			295	1
Créances rattachées à des participations	580	23		603	-
Autres immobilisations financières	-			-	0
Total immobilisations financières	875	23	-	898	1

Les immobilisations financières sont constituées de :

- titres de participation et créances rattachées de la filiale Instituto Biophytis Do Brasil pour respectivement 295 000 € et 603 000 €, intégralement dépréciés compte tenu de l'absence d'activité de cette filiale depuis 2010 ;
- titres de participation de la filiale Biophytis Inc., créée en septembre 2015, pour 919 € et intégralement dépréciés.

Note 4 : Autres créances

Les tableaux ci-après détaillent les composantes des postes « Créances » aux 31 décembre 2016 ainsi que leurs ventilations à un an au plus ou plus d'un an :

ETATS DES CRÉANCES (Montants en K€)	31/12/2016		
	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Créances rattachées à des participations (1)	603		603
Autres immobilisations financières	0		0
Total de l'actif immobilisé	603	-	603
De l'actif circulant			
Etat - Crédit Impôt Recherche (2)	2 058	2 058	
Etat - Crédit d'impôt compétitivité des entreprises (3)	5	5	
Taxe sur la valeur ajoutée (4)	471	471	
Avances et acomptes versés sur commandes	112	112	
Groupe (5)	222		222
Produits à recevoir	33	33	
Autres débiteurs	7	7	
Fournisseurs débiteurs	8	8	
Total de l'actif circulant	2 914	2 693	222
Charges constatées d'avance	144	144	
Total général	3 662	2 837	825

- (1) Les créances rattachées à des participations correspondent aux créances détenues sur la filiale Biophytis Brasil
- (2) La créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») est constitué du :
- CIR 2016 : 1 604 K€ dont le remboursement est prévu sur 2017
 - CIR 2015 : 454 K€ montant remboursé en janvier 2017
- (3) En l'absence de résultat imposable, et compte tenu de son statut de PME Communautaire, la Société peut demander le remboursement du Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (« CICE ») l'année suivant sa constatation. Le CICE 2016 s'élève à 5 K€ contre 3 K€ pour l'exercice précédent.
- (4) Les créances de TVA sont relatives principalement à la TVA déductible ainsi qu'au remboursement de TVA demandé.
- (5) Les créances groupe sont relatives à la filiale Biophytis Inc.

ETATS DES CREANCES (Montants en K€)	31/12/2015		
	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Créances rattachées à des participations	603		603
Autres immobilisations financières	0		0
Total de l'actif immobilisé	603	-	603
De l'actif circulant			
Etat - Crédit Impôt Recherche	454	454	
Etat - Crédit d'impôt compétitivité des entreprises	3	3	
Taxe sur la valeur ajoutée	618	618	
Avances et acomptes versés sur commandes	53	53	
Groupe	45	45	
Autres débiteurs	50	50	
Fournisseurs débiteurs	1	1	
Total de l'actif circulant	1 224	1 224	-
Charges constatées d'avance	209	209	
Total général	2 037	1 433	603

Note 5 : Détail des produits à recevoir

DETAIL DES PRODUITS A RECEVOIR (Montants en K€)	31/12/2016	31/12/2015
Autres créances		
Divers produit à recevoir	33	-
Total autres créances	33	-
Total général	33	-

Note 6 : Valeurs mobilières de placement et trésorerie

Le tableau ci-dessous présente le détail des valeurs mobilières de placement et de la trésorerie:

VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT ET TRESORERIE (Montants en K€)	31/12/2016	31/12/2015
Contrat de liquidité	245	322
Comptes à terme	2 001	9 002
Comptes bancaires et caisse	1 035	396
Total Valeurs Mobilières de Placement et Trésorerie	3 281	9 720

Le contrat de liquidité est constitué :

- d'une réserve de trésorerie pour 98 K€,
- d'actions propres pour 158 K€, dépréciées à hauteur de 11 K€.

Le dépôt à terme pour 2 000 K€ au 31 décembre 2016 a une échéance de moins de trois mois.

Contrat de liquidité

Suite à son introduction en bourse sur le marché Alternext Paris, la Société a signé un contrat de liquidité avec la Banque Invest Securities afin de limiter la volatilité « intra day » de l'action Biophytis.

Dans ce cadre, la Société a confié 300 K€ à cet établissement afin que ce dernier prenne des positions à l'achat comme à la vente sur les actions de la Société.

Note 7 : Comptes de régularisation

Le montant des charges constatées d'avance par nature s'analyse comme suit :

CHARGES CONSTATEES D'AVANCE (Montants en K€)	31/12/2016	31/12/2015
Prestations de recherche	100	199
Locations mobilières	2	6
Honoraires	18	-
Frais de déplacement	13	-
Assurances	7	-
Divers	3	5
Total des charges constatées d'avance	144	209

Le montant des charges constatées d'avance ne concerne que des charges d'exploitation.

Les produits constatés d'avance s'élèvent à 32 K€ au 31 décembre 2016 et sont constitués de coûts d'aménagement des locaux de l'UPMC réalisés par la Société et pris en charge par l'UPMC dans le cadre la convention d'occupation des locaux. Ce produit sera constaté en résultat au même rythme que l'amortissement des immobilisations correspondantes. Il n'y avait pas de produits constatés d'avance au 31 décembre 2015.

Note 8 : Capitaux propres

8.1 Variation des capitaux propres

La variation des capitaux propres sur les exercices 2015 et 2016 s'analyse comme suit :

BIOPHYTIS Variation des capitaux propres Montant en K€	Capital Nombre d'actions	Capital	Primes d'émission	Report à nouveau	Réserves et résultat	Capitaux propres (hors subventions)	Subventions d'investissement	Capitaux propres totaux
Au 31 décembre 2014	753 927	754	4 532	(5 182)	(536)	(433)	496	63
Affectation du résultat 2014				(536)	536	-		-
Résultat net 2015					(2 874)	(2 874)		(2 874)
Division de la valeur nominale	3 015 708					-		-
Emission d'actions	2 339 200	468	15 567			16 035		16 035
Souscription de BSA			205			205		205
Exercice de BSA	86 666	17	517			534		534
Frais relatifs à la levée de fonds			(1 750)			(1 750)		(1 750)
Variation des subventions d'investissement							(496)	
Au 31 décembre 2015	6 195 501	1 239	19 071	(5 718)	(2 874)	11 718	-	11 718
Affectation du résultat 2015				(2 874)	2 874	-		-
Résultat net 2016					(7 247)	(7 247)		(7 247)
Exercice de BSPCE	28 000	6	52			58		58
Au 31 décembre 2016	6 223 501	1 245	19 123	(8 592)	(7 247)	4 528	-	4 528

Exercice 2015

Le 22 mai 2015, l'assemblée générale a décidé de diviser par cinq la valeur nominale des actions composant le capital social, en la ramenant d'un euro (1 €) à vingt centimes d'euro (0,20 €) sans modification du capital social. Les données historiques des actions ont été retraitées afin de refléter cette opération.

Le 10 juillet 2015, la Société s'introduit sur le marché Alternext Paris. A cette occasion, elle a émis 1 672 500 actions nouvelles générant une augmentation de capital de 335 K€.

Le 4 août 2015, la Société réalise un placement privé auprès d'un investisseur nord-américain par l'émission de 666 700 actions nouvelles générant une augmentation de capital de 133 K€.

Par ailleurs, suite à l'exercice de BSA au cours de l'exercice (cf. note 9), le capital social a augmenté de 17 K€ par émission de 86 666 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,20 €.

Exercice 2016

Suite à l'exercice de BSPCE au cours de l'exercice, le capital social a été augmenté de 6 K€ par émission de 28 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,20 €.

8.2 Composition du capital social et détail par catégories d'actions

COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL	31/12/2016	31/12/2015
Capital (en K€)	1 245	1 239
Nombre d'actions	6 223 501	6 195 501
dont Actions ordinaires	6 223 501	6 195 501
Valeur nominale (en K€)	0,20 €	0,20 €

Le capital social est fixé à la somme de 1 244 700 €. Il est divisé en 6 223 501 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

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 investisseurs et à certaines personnes physiques, salariées ou non de la Société et non encore exercés.

Actions de préférence Pbis, P2 et A

Dans le cadre d'une dissolution, liquidation, ces actions donnaient droit à répartition préférentiel de la contrepartie globale résultant d'une telle opération.

Celles-ci ont perdu l'ensemble de leurs privilèges et ont été automatiquement converties en actions ordinaires lors de l'admission aux négociations des titres de la Société sur le marché Alternext Paris.

Gestion du capital

La politique de la Société consiste à maintenir une base de capital solide, afin de préserver la confiance des investisseurs, des créanciers et de soutenir le développement futur de l'activité.

A ce titre, un contrat de liquidité a été signé avec la banque Invest Securities. Au 31 décembre 2016, la Société détient 38 121 actions propres.

8.3 Distribution de dividendes

La Société n'a procédé à aucune distribution de dividendes au cours des exercices présentés.

Note 9 : Instruments de capitaux propres

9.1 Bons de souscription d'actions émis au profit d'investisseurs financiers

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans		
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice
BSA _{2015D}	10/07/2015	270 414	10/07/2019	6,00 €

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation				Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2015	Attribués	Exercés	Caducs	
BSA _{2015D}	10/07/2015	189 748				189 748
Total		189 748	-	-	-	189 748

9.2 Bons de souscription d'actions

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans		
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice
BSA ₂₀₁₅	04/08/2015	54 000	04/08/2019	8,40 €

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation				Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2015	Attribués	Exercés	Caducs	
BSA ₂₀₁₅	04/08/2015	48 000				48 000 *
Total		48 000	-	-	-	48 000

* étant précisé que ces bons sont en cours d'acquisition des droits

La période d'acquisition des droits du plan émis est la suivante :

Type	Période d'acquisition des droits		
BSA ₂₀₁₆	1/3 au 04/08/2015	1/3 au 04/08/2016	1/3 au 04/08/2017

9.3 Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans		
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice
BSPCE ₂₀₁₅₋₁	22/05/2015	195 000	22/05/2019	2,06 €
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	23/09/2015	424 200	23/09/2019	10,70 €
BSPCE ₂₀₁₅₋₃	04/12/2015	20 000	04/12/2019	10,70 €
BSPCE ₂₀₁₅₋₄	15/03/2016	39 700	15/03/2020	6,09 €

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation				31/12/2016	Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2015	Attribués	Exercés	Caducs		
BSPCE ₂₀₁₅₋₁	22/05/2015	195 000		(28 000)		167 000	167 000
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	23/09/2015	424 200			(39 700)	384 500	384 500 *
BSPCE ₂₀₁₅₋₃	04/12/2015	20 000				20 000	20 000 *
BSPCE ₂₀₁₅₋₄	15/03/2016		39 700			39 700	39 700 *
Total		639 200	39 700	(28 000)	(39 700)	611 200	611 200

* étant précisé que certains bons sont en cours d'acquisition des droits

La période d'acquisition des droits des plans émis est la suivante :

Type	Période d'acquisition des droits		
BSPCE ₂₀₁₅₋₁	Intégralement acquis à la date d'attribution		
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	1/3 au 23/09/2015	1/3 au 23/09/2016	1/3 au 23/09/2017
BSPCE ₂₀₁₅₋₃	1/3 au 4/12/2015	1/3 au 4/12/2016	1/3 au 4/12/2017
BSPCE ₂₀₁₅₋₃	1/3 au 15/03/2016	1/3 au 15/03/2017	1/3 au 15/03/2018

9.4 Instruments de capitaux propres attribués à des dirigeants

	Décision d'émission et d'attribution	Type	Emis attribués et souscrits	Attribués et susceptibles d'être souscrits	Exercés	Exercés à la clôture 31/12/2016	Exercés sous conditions	Caducs
Stanislas VEILLET	22/05/2015	BSPCE	58 500			58 500	-	
	23/09/2015	BSPCE	198 800			132 533	66 267	
	TOTAL		257 300	-	-	191 033	66 267	-
Nadine COULM	04/08/2015	BSA	18 000			12 000	6 000	
	TOTAL		18 000	-	-	12 000	6 000	-
Marie Claire JANAILHAC FRITSCH	04/08/2015	BSA	18 000		6 000	6 000	6 000	
	TOTAL		18 000	-	6 000	6 000	6 000	-
Jean Gérard GALVEZ	04/08/2015	BSA	18 000			12 000	6 000	
	TOTAL		18 000	-	-	12 000	6 000	-

Note 10 : Provisions pour risques et charges

PROVISIONS (montant en K€)	31/12/2016				
	Montant débit exercice	Dotations	Reprises avec objets	Reprises sans objets	Montant fin exercice
Total provisions pour risques et charges	-	-	-	-	-
PROVISIONS (montant en K€)	31/12/2015				
	Montant débit exercice	Dotations	Reprises avec objets	Reprises sans objets	Montant fin exercice
Autres provisions pour charges	4	-	4	-	-
Total provisions pour risques et charges	4	-	4	-	-

Litiges et passifs

La Société peut être impliquée dans des procédures judiciaires, administratives ou réglementaires dans le cours normal de son activité. Une provision est enregistrée par la Société dès lors qu'il existe une probabilité suffisante que de tels litiges entraîneront des coûts à la charge de la Société.

Note 11 : Avances conditionnées

AVANCES CONDITIONNEES (Montants en K€)	OSEO Quinolia	OSEO Maculia	OSEO Sarcob	BPI BIO 101	TOTAL
Au 31 décembre 2014	229	11	-	-	240
(+) Encaissement	-	-	100	-	100
(-) Remboursement	-	(7)	-	-	(7)
Au 31 décembre 2015	229	4	100	-	333
(+) Encaissement	-	-	108	600	708
(-) Remboursement	(38)	(4)	-	-	(41)
Au 31 décembre 2016	191	-	208	600	999

Avance remboursable OSEO – projet « Quinolia »

Le 7 août 2008, la Société a obtenu de la part d'OSEO une avance remboursable de 230 K€ ne portant pas intérêt pour le « développement clinique d'un extrait de Quinoa actif sur le syndrome Métabolique».

Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 100 K€ à la date de signature du contrat,
- 80 K€ sur appel de fonds,
- Le solde de 50 K€ à l'achèvement du projet.

Depuis la signature de ce contrat, plusieurs avenants ont été signés ayant pour objet le report de fin de programme et des échéances de remboursement.

Suite au constat de réussite du programme, un avenant a été signé le 8 juillet 2013 portant sur la fixation du montant définitif de l'aide.

Depuis le report des remboursements octroyé par BPI France (ex OSEO) le 30 avril 2015, les échéances de remboursement sont ainsi les suivantes :

- 12,5 K€ / trimestre du 31 mars 2016 au 31 décembre 2016 (4 versements)
- 20 K€ / trimestre du 31 mars 2017 au 31 décembre 2017 (4 versements)
- 25 K€ / trimestre du 31 mars 2018 au 31 décembre 2018 (4 versements)

Par ailleurs, la convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2009 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 44% du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 44% du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser un somme supérieure à l'aide perçue.

Avance remboursable OSEO - projet « Maculia »

Le 30 août 2010, la Société a obtenu de la part d'OSEO une avance remboursable de 180 K€ ne portant pas intérêt pour le « développement clinique de Bixilia dans le but d'obtenir une allégation santé ».

Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 54 K€ à la date de signature du contrat
- 90 K€ sur appel de fonds
- Le solde de 36 K€ à l'achèvement du projet

Depuis la signature de ce contrat, un avenant a été signé en 2013 ayant pour objet le constat de l'échec partiel du programme, une modification du montant de l'aide à 29 K€ et de l'échéancier de remboursement en conséquence.

Le dernier remboursement a eu lieu au cours de l'exercice 2016.

Avance remboursable BPI France – projet « Sarcob »

Le 4 février 2015, la Société a obtenu de la part de BPI France une avance remboursable de 260 K€ ne portant pas intérêt pour la « caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament ».

Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 100 K€ à la date de signature du contrat,
- 108 K€ sur appel de fonds,
- Le solde de 52 K€ à l'achèvement du projet.

Depuis la signature de ce contrat, un avenant a été signé en 2016 ayant pour objet le report de fin de programme et des échéances de remboursement.

Depuis le report des remboursements octroyé par BPI France (ex OSEO) le 7 novembre 2016, les échéances de remboursement sont ainsi les suivantes :

- En cas de réussite :
 - 6,5 K€ / trimestre du 30 juin 2017 au 31 mars 2018 (4 versements)
 - 13 K€ / trimestre du 30 juin 2018 au 31 mars 2021 (12 versements)
 - 19,5 K€ / trimestre du 30 juin 2021 au 31 mars 2022 (4 versements)
- En cas d'échec ou de réussite partielle :
 - 6,5 K€ / trimestre du 30 juin 2017 au 31 mars 2018 (4 versements)
 - 13 K€ / trimestre du 30 juin 2018 au 30 septembre 2019 (6 versements)

Par ailleurs, la convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2016 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 40 % du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 40 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser un somme supérieure à l'aide perçue.

Avance récupérable BPI France – projet « BIO 101 »

En juillet 2016, la Société a obtenu l'accord de BPI France pour une avance récupérable de 1 100 K€ ne portant pas intérêt pour la « production des lots cliniques, phase préclinique réglementaire et clinique de phase 1 de BIO101 pour le traitement de l'obésité sarcopénique ».

Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 600 K€ à la date de signature du contrat. Les fonds ont été reçus par la Société le 1^{er} décembre 2016, déduction faite des frais d'instruction de 33 K€.
- Le solde de 500 K€ à l'achèvement du projet sur demande de la Société.

Les échéances de remboursement prévues au contrat sont les suivantes :

- En cas de réussite : 55 K€ / trimestre du 31 décembre 2018 au 30 septembre 2023 (20 versements)
- En cas d'échec ou de réussite partielle : 55 K€ / trimestre du 31 décembre 2018 au 30 septembre 2020 (8 versements)

Par ailleurs, la convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2018 et au plus tard le 31 mars de chaque année jusqu'au 30 septembre 2023 correspondant à : 35,81 % du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 35,81 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser un somme supérieure à l'aide perçue.

Note 12 : Emprunts auprès des établissements de crédit

EVOLUTION DES EMPRUNTS AUPRES DES ETABLISSEMENTS DE CREDIT (montant en K€)	OSEO- Prêt participatif	BPI - Prêt préfinancement CIR	TOTAL
Au 31 décembre 2014	83	100	183
(+) Encaissement	-	-	-
(-) Remboursement	-	-	-
Au 31 décembre 2015	83	100	183
(+) Encaissement	-	-	-
(-) Remboursement	(30)	(100)	(130)
Au 31 décembre 2016	53	-	53

OSEO – Prêt Participatif

Le 4 novembre 2008, la Société a obtenu un prêt participatif auprès d'OSEO ayant pour objet le financement partiel du programme d'innovation.

Les principales caractéristiques de ce prêt participatif sont les suivantes :

- Nominal : 150 K€
- Durée : 8 ans dont 3 ans de différé d'amortissement du capital
- Taux d'intérêt :
 - Pendant le différé : Euribor 3 mois moyen + 3,20% / an
 - Pendant l'amortissement : Euribor 3 mois moyen + 5% / an

- Intérêts payés trimestriellement à terme échu

Des avenants ont été signés ayant pour objet un allongement du prêt et une franchise en capital supplémentaire.

Depuis le 30 avril 2015, la Société effectue les remboursements en capital de la façon suivante : 7,5 K€ par trimestre du 29 février 2016 au 31 août 2018.

BPI France - Prêt de préfinancement du Crédit Impôt Recherche

Le 31 décembre 2013, la Société a signé un contrat de prêt avec BPI France ayant pour objet le préfinancement des frais de recherche et développement de l'année 2013 éligibles au Crédit Impôt Recherche.

Les principales caractéristiques de l'emprunt sont les suivantes :

- Nominal : 100 K€
- Durée : 2 ans dont 18 mois de différé d'amortissement
- Taux d'intérêt : 4,95%
- Intérêts payés mensuellement à terme échu

Le 30 avril 2015, BPI France a accordé à la Société une franchise en capital et l'amortissement du capital a eu lieu en une seule fois en janvier 2016.

Note 13 : Emprunts et dettes financières divers

Le tableau ci-dessous présente la composition et l'évolution des emprunts et dettes financières divers :

EVOLUTION DES EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES DIVERSES (Montant en K€)	Prêt SODISID	Prêt UPMC	Assurance prospection COFACE	Compte courant	TOTAL (1)
Au 31 décembre 2014	150	30	61	64	304
(+) Encaissement	-	-	-	-	-
(-) Remboursement	-	(30)	-	(65)	(95)
(+/-) Autres mouvements	-	-	(61)	1	(60)
Au 31 décembre 2015	150	-	-	-	150
(+) Encaissement	-	-	-	-	-
(-) Remboursement	(150)	-	-	-	(150)
(+/-) Autres mouvements	-	-	-	-	-
Au 31 décembre 2016	-	-	-	-	-

(1) Hors intérêts courus

Prêt SODISID

Le 25 juillet 2014, la Société a signé un contrat de prêt avec SODISID dans le cadre d'un programme de création de 10 emplois.

Les principales caractéristiques de l'emprunt sont les suivantes :

- Nominal : 150 K€
- Durée : 18 mois, remboursement in fine
- Taux d'intérêt : 5 % / an
- Intérêts payés trimestriellement à terme échu

Ainsi, le remboursement en capital a été effectué en 2016.

Prêt Université Pierre & Marie Curie (UPMC)

La Société a signé un contrat de prêt avec l'UPMC en novembre 2014 ayant pour objet « le financement partiel des frais de propriété industrielle dans le cadre de la demande de brevet français n°09 54 354 intitulé « Composition alimentaire destinée à la protection solaire » déposé le 25 juin 2009 au nom de la Société.

Les principales caractéristiques de l'emprunt sont les suivantes :

- Nominal : 30 000 €
- Durée : 1 an
- Prêt à taux zéro

Ainsi, le remboursement en capital a été effectué au cours de l'exercice 2015.

Avance COFACE – assurance prospection

La Société a signé un contrat d'assurance prospection COFACE le 15 septembre 2008, modifié par avenant en date du 22 octobre 2009. La Société a reçu au titre de ce contrat un total de 61 K€ en 2009 et 2010.

La société devait s'acquitter d'une prime représentant 3% du budget couvert et le remboursement devait s'effectuer en fonction des prévisions de chiffre d'affaires et dans une limite de 7% des produits facturés.

La période d'amortissement courait du 1^{er} juin 2010 au 31 mai 2015. Le solde de l'avance COFACE non utilisé par la Société au 31 mai 2015 (61 K€) a été considéré comme non exigible et a été constaté en subventions en 2015.

Note 14 : Echéances des dettes à la clôture

ETATS DES DETTES (Montants en K€)	31/12/2016			
	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avances conditionnées				
Avances conditionnées	999	112	887	
Total des avances conditionnées	999	112	887	-
Dettes financières				
Concours bancaires courants	5	5		
Emprunts auprès d'établissements de crédit	53	30	23	
Emprunts et dettes financières diverses	0	0		
Total des dettes financières	58	36	23	-
Dettes d'exploitation				
Fournisseurs et comptes rattachés	1 918	1 918		
Personnel et comptes rattachés	241	241		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	347	347		
Taxe sur la valeur ajoutée	68	68		
Autres impôts, taxes et versements assimilés	64	64		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	40	40		
Autres dettes	54	54		
Total des dettes d'exploitation	2 733	2 733	-	-
Total général	3 790	2 881	910	-

ETATS DES DETTES (Montants en K€)	31/12/2015			
	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avances conditionnées				
Avances conditionnées	333	73	259	
Total des avances conditionnées	333	73	259	-
Dettes financières				
Concours bancaires courants	2	2		
Emprunts auprès d'établissements de crédit	183	130	53	
Emprunts et dettes financières diverses	151	151		
Total des dettes financières	335	283	53	-
Dettes d'exploitation				
Fournisseurs et comptes rattachés	606	606		
Personnel et comptes rattachés	136	136		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	210	210		
Taxe sur la valeur ajoutée	12	12		
Autres impôts, taxes et versements assimilés	2	2		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	1	1		
Autres dettes	54	54		
Total des dettes d'exploitation	1 020	1 020	-	-
Total général	1 688	1 377	312	-

Note 15 : Détail des charges à payer

Les charges à payer s'analysent comme suit au cours des deux exercices présentés :

DETAIL DES CHARGES A PAYER (Montants en K€)	31/12/2016	31/12/2015
Emprunts auprès d'établissements de crédit		
Intérêts courus à payer	0	1
Total emprunts auprès d'établissements de crédit	0	1
Concours bancaires courants		
Frais à payer	5	2
Total concours bancaires courants	5	2
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		
Fournisseurs - Factures non parvenues	1 070	84
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 070	84
Dettes fiscales et sociales		
Personnel - provision congés payés	128	62
Personnel charges à payer	112	74
Charges sociales à payer	134	82
Etat - charges à payer	30	2
Total des dettes fiscales et sociales	404	221
Autres dettes	54	54
Total autres dettes	54	54
Total général	1 534	362

Note 16 : Transfert de charges

TRANSFERT DE CHARGES (Montants en K€)	31/12/2016	31/12/2015
Avantages en nature accordés aux salariés	12	9
Total des transferts de charges	12	9

Note 17 : Produits et charges financiers

PRODUITS FINANCIERS (Montants en K€)	31/12/2016	31/12/2015
Produits d'intérêts	24	31
Produits sur cession d'actions propres	35	42
Gains de change	0	0
Total des produits financiers	59	73

CHARGES FINANCIERES (Montants en K€)	31/12/2016	31/12/2015
Charges sur cession d'actions propres	100	21
Dotation pour dépréciation des actions propres	11	-
Dotation pour dépréciation des immobilisations financières	1	23
Dotation pour dépréciation des comptes courants	222	
Charges d'intérêts	5	192
Pertes de change	3	1
Total des charges financières	342	236

Note 18 : Produits et charges exceptionnels

PRODUITS EXCEPTIONNELS (Montants en K€)	31/12/2016	31/12/2015
Changement de méthode comptable (subvention d'investissement)	-	496
Reprise provision pour risques	-	4
Total des produits exceptionnels	-	500

CHARGES EXCEPTIONNELLES (Montants en K€)	31/12/2016	31/12/2015
Pénalités, amendes, dons	1	6
Valeur nette comptable des éléments de l'actif cédés	1	-
Changement de méthode comptable (frais de R&D, brevets)	-	1 121
Provisions pour dépréciations des actifs incorporels (marque)	-	100
Total des charges exceptionnelles	2	1 226

En 2015, la Société a opéré plusieurs changements de méthodes comptables en raison des changements exceptionnels intervenus dans la situation de la Société durant cet exercice, directement liés à l'évolution de ses activités de recherche-développement de candidats médicaments dans le domaine de la santé humaine et le contexte de son introduction en bourse effective en juillet 2015. Ils ont impacté le résultat exceptionnel 2015 à hauteur de – 625 K€.

Note 19 : Impôts sur les bénéfices

La Société étant déficitaire, elle ne supporte pas de charge d'impôt.

Les montants comptabilisés en compte de résultat au titre de l'impôt sur les sociétés sont des produits relatifs au Crédit Impôt Recherche (CIR) et se sont élevés à :

- 1 604 K€ en 2016,
- 454 K€ en 2015.

Le montant des déficits fiscaux indéfiniment reportables dont dispose la Société s'établit à 20 361 K€ au 31 décembre 2016.

Le taux d'impôt applicable à Biophytis est le taux en vigueur en France, soit 33,33%.

Note 20 : Parties liées

20.1 Rémunérations des dirigeants (hors attribution d'instruments de capital)

En application de l'article 531-3 du Plan Comptable Général, sont à considérer comme des dirigeants sociaux d'une Société Anonyme à conseil d'administration le Président du conseil d'administration, les directeurs généraux ainsi que les administrateurs personnes physiques ou morales (et leurs représentants permanents).

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est octroyé aux membres du conseil d'administration.

Les rémunérations dues aux dirigeants de Biophytis au cours des exercices présentés sont les suivantes :

REMUNERATIONS DES DIRIGEANTS (Montants en K€)	Fonction	31/12/2016				Total
		Rémunération fixe	Rémunération variable	Avantage en nature	Jetons de présence	
Mr Stanislas VEILLET	Président Directeur Général depuis le 22 mai 2015	150	25	12		187
Mr Jean-Gérard GALVEZ	Membre du Conseil d'Administration				18	18
Mme Micheline KERGOAT	Membre du Conseil d'Administration					-
Mme Nadine COULM	Membre du Conseil d'Administration				18	18
Mme Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	Membre du Conseil d'Administration				18	18
Total rémunérations des dirigeants		150	25	12	54	241

REMUNERATIONS DES DIRIGEANTS (Montants en K€)	Fonction	31/12/2015				Total
		Rémunération fixe	Rémunération variable	Avantage en nature	Jetons de présence	
Mr Stanislas VEILLET	Président Directeur Général depuis le 22 mai 2015	118	35	9		161
Mr Jean-Gérard GALVEZ	Membre du Conseil d'Administration				18	18
Mme Micheline KERGOAT	Membre du Conseil d'Administration					-
Mme Nadine COULM	Membre du Conseil d'Administration				18	18
Mme Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	Membre du Conseil d'Administration				18	18
Total rémunérations des dirigeants		118	35	9	54	215

Les modalités d'allocation des parts variables sont établies en fonction de critères de performances. Pour les attributions d'instruments de capitaux propres attribuées à des dirigeants cf. Note 9.4. La rémunération variable et les jetons de présence sont versés l'année suivant leur constatation.

20.2 Opérations avec Metabrain

Metabrain est l'un des principaux actionnaires de la Société.

Contrat de mise à disposition de plateforme

La Société a signé un contrat cadre avec Metabrain le 13 juillet 2009 afin de formaliser les modalités d'accès de Biophytis aux installations et équipements, et services associés de

Metabrain et définir les conditions générales de leur mise à disposition pour les expérimentations scientifiques de Biophytis. Ce contrat a été signé pour une durée d'un an et a été prorogé par des avenants de courte durée jusqu'au 31 octobre 2015. Au titre de ce contrat, la Société a encouru une charge de 31 K€ au cours de l'exercice 2015. Aucune charge n'a été encourue au cours de l'exercice 2016.

Contrat de prestations de recherche

La Société a signé un contrat de prestations de recherches avec Metabrain le 11 juillet 2015 dont l'objet est de permettre à la Société de poursuivre ses activités de recherche et de développement dans un cadre similaire à celui qui était prévu antérieurement par le contrat de mise à disposition de plateforme. Ce contrat a pris effet le 1^{er} août 2015 pour une durée de douze mois. La Société s'est engagée à commander à Metabrain un volume minimum de prestations de recherche d'une valeur de 250 K€ HT et a procédé au versement de ce montant le 13 juillet 2015 au titre d'une pré réservation du personnel de Metabrain sur la durée du contrat. Ce contrat a fait l'objet d'un avenant le 1^{er} août 2016 ayant pour objet la prorogation du contrat pour une durée supplémentaire de douze mois.

Au titre de ce contrat, la Société a encouru une charge de 51 K€ au cours de l'exercice 2015 et de 189 K€ au cours de l'exercice 2016.

Contrat de cession de quote-part de brevets

Le 4 juin 2015, la Société a conclu un accord de cession de quote-part de brevet avec Metabrain pour un montant de 1 500 K€ HT. Le prix a été payé en actions lors de l'admission des actions de la Société à la cotation, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

20.3 Opérations avec Iris Pharma

Aucune opération n'a eu lieu avec Iris Pharma durant l'exercice 2016. Pour mémoire, en 2015, la Société avait conclu un accord de cession de quote part de brevet avec Iris Pharma pour un montant de 800 K€ HT. Le prix a été payé en actions lors de l'admission des actions de la Société à la cotation, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

20.4 Opérations avec le Président Directeur Général de la Société

Aucune opération n'a eu lieu avec la Président Directeur Général de la Société durant l'exercice 2016. Pour mémoire les opérations suivantes avaient eu lieu en 2015 :

Obligations Biophytis_{2015C}

Dans le cadre du contrat d'emprunt obligataire émis par l'assemblée générale du 27 mai 2015, le président directeur général de la Société a souscrit 65 000 obligations BIOPHYTIS_{2015C} pour un montant de 130 000 €. Suite à l'introduction en bourse de la Société au cours de l'exercice 2015, les obligations_{2015C} ont été remboursées, y compris les intérêts produits, par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

Compte courant

Le protocole d'investissement prévoyait un échelonnement du remboursement du compte courant d'associé détenu par le président directeur général entre le 31 août 2012 et le 31 juillet 2017.

Le 10 juillet 2015, La Société a rendu exigible le compte courant d'associé détenu pour un montant de 63 570,67 €, avec effet immédiat. Suite à l'introduction en bourse de la Société au cours de l'exercice 2015, le compte courant a été remboursé à hauteur de 60 000 € par compensation avec la créance de souscription d'actions ordinaires de la Société.

Note 21 : Engagements hors bilan

21.1 Indemnité de départ à la retraite

Méthodologie de calcul

Le but de l'évaluation actuarielle est de produire une estimation de la valeur actualisée des engagements de Biophytis en matière d'indemnités de départ à la retraite prévues par la convention collective.

Ces indemnités ne font pas l'objet d'une comptabilisation sous forme de provision dans les comptes de la Société mais constitue un engagement hors bilan.

Ce montant est déterminé aux différentes dates de clôture sur la base d'une évaluation actuarielle qui repose sur l'utilisation de la méthode des unités de crédit projetées, prenant en compte la rotation du personnel et des probabilités de mortalité.

Hypothèses actuarielles

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

HYPOTHESES ACTUARIELLES	31/12/2016	31/12/2015
	Cadres	Cadres
Age de départ à la retraite	Départ volontaire entre 65 et 67 ans	
Conventions collectives	Commerce de détail et de gros alimentaire	
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA)	1,31%	2,03%
Table de mortalité	INSEE 2015	INSEE 2014
Taux de revalorisation des salaires	2%	2%
Taux de tum-over	Moyen	Moyen
Taux de charges sociales	44,5%	45%

Engagements calculés

Les engagements calculés pour indemnités de départ à la retraite s'analysent comme suit :

INDEMNITES DE DEPART A LA RETRAITE (Montants en K€)	31/12/2016	31/12/2015
Montant des engagements	48	25

21.2 Baux commerciaux

Locations immobilières

La Société a déménagé au cours de l'exercice 2016 et a conclu une convention d'occupation temporaire pour ses bureaux administratifs et laboratoires:

Adresse Université Pierre et Marie Curie - 4, place Jussieu - 75005 Paris
Durée 15 décembre 2016 – 15 décembre 2017, renouvelable par avenant
Redevance annuelle 90 700,50 € HT, avec une franchise de loyer de 32 K€ pour les aménagements réalisés par la Société

Charges et engagements

Lieu	Contrats de location immobilière	Date de début effectif du bail	Date de fin du bail	Charges de location HC au 31/12/2016	Engagement jusqu'à la prochaine période de résiliation		
					A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Paris	Université Pierre et Marie Curie - laboratoire et bureaux	15/12/2016	15/12/2017	4	87	-	-

21.3 Engagements au titre des dettes financières

Engagements reçus (en K€)

Emprunt	Garanties reçues	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2016
Prêt participatif d'amorçage OSEO	-Participation en risque d'OSEO innovation à hauteur de 20% de l'encours du prêt - Participation en risque d'OSEO garantie dans le cadre de la procédure FNG Innovation à hauteur de 40% de l'encours du prêt. - Participation en risque d'OSEO IDF à hauteur de 40% de l'en cours du prêt	150	53

Engagements donnés (en K€)

Emprunt	Engagements donnés	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2016
Avance remboursable OSEO - projet "Quinolita"	La convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2009 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 44% du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 44% du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé. Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser un somme supérieure à l'aide perçue.	229	191
Avance remboursable BPI France – "BIO 101"	La convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2018 et au plus tard le 31 mars de chaque année jusqu'au 30 septembre 2023 correspondant à : 35,81 % du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 35,81 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé. Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser un somme supérieure à l'aide perçue.	1 100*	600

* Dont 500 K€ seront versés à l'achèvement du projet

21.4 Location financement

CREDIT BAIL (Montants en K€)	31/12/2016	31/12/2015
Valeur d'origine	181	181
Amortissements :		
- cumuls exercices antérieurs	5	-
- dotations de l'exercice	30	5
Total	35	5
Redevances payées		
- cumuls exercices antérieurs	13	
- redevances de l'exercice	39	13
Total	53	13
Redevances restant à payer		
- à un an au plus	53	53
- à plus d'un an et cinq ans au plus	53	92
- à plus de cinq ans		
Total	105	144
Valeur résiduelle		
- à un an au plus		
- à plus d'un an et cinq ans au plus	45	45
- à plus de cinq ans		
Total	45	45
Montant pris en charge dans l'exercice	43	7

Le contrat de location financement porte sur du matériel de laboratoire.

Note 22 : Effectifs

Les effectifs moyens de la Société Biophytis au cours des deux derniers exercices sont les suivants :

EFFECTIFS MOYENS	Exercice 2016	Exercice 2015
Cadres	12,1	8,0
Total effectifs moyens	12,1	8,0

Note 23 : Tableau des filiales et participations

TABLEAU DES FILIALES ET PARTICIPATIONS (Montants en K€)	Capital	Réserves et report à nouveau avant affectation du résultat	Quote part du capital détenu	Valeur comptable des titres détenus		Prêts et avances consentis par la société (montant brut)	Bénéfice ou perte du dernier exercice clos	Dividendes	Observations
				Brute	Nette				
INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL (Brésil)	262	(307)	94,6%	295	-	603	3	-	Dépréciation sur titres de participation : 295 K€ Dépréciation sur créance rattachée : 603 K€ Taux de clôture : 3,4305 Taux moyen : 3,8616
BIOPHYTIS INC (Etats-Unis)	0	(47)	100%	1	-	223	(147)	-	Dépréciation sur titres de participation : 1 K€ Dépréciation sur compte courant : 223 K€ Taux de clôture : 1,0541 Taux moyen : 1,1066

Note 24 : Honoraires des commissaires aux comptes

Montant HT en K€	31/12/2016		31/12/2015	
	GRANT THORNTON	ERNST & YOUNG	GRANT THORNTON	J.P. RODET
Mission de commissariat aux comptes	36	38	48	-
Services autre que la certification aux comptes	25	261	58	3
Sous total	60	299	106	3
Autres prestations rendues				
- Fiscale	-	-	-	-
- Autres	-	-	-	-
Sous total	-	-	-	-
Total	60	299	106	3

Rapport des Commissaires aux Comptes sur les comptes annuels

BIOPHYTIS

Exercice clos le 31 décembre 2016

Aux actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2016, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société **BIOPHYTIS**, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- la justification de nos appréciations,
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

1 **Opinion sur les comptes annuels**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels 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 les comptes annuels. 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.

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.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le paragraphe « Continuité d'exploitation » présenté au sein de la note 2.1 de l'annexe qui expose les hypothèses sous-tendant l'application du principe de continuité d'exploitation.

2 Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, vous informons que les appréciations auxquelles nous avons procédé portent sur le caractère approprié des principes comptables appliqués.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit de comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

3 Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnelles applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Conseil d'Administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

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

Paris-La Défense et Neuilly-sur-Seine, le 27 avril 2017

Les Commissaires aux Comptes

Grant Thornton
Membre français de Grant Thornton
International

ERNST & YOUNG et Autres

Laurent Bouby
Associé

Frédéric Martineau
Associé

27.3. PROPRIETE INTELLECTUELLE

Brevets

Pays	Brevet	Demandeur/Titulaire	Inventeur(s)	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Date priorité	Statut	Commentaires
FR478/15869 – Utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique (famille de brevets n° 1)										
FR	Utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René	30/11/2007	FR0759478	05/06/2009	FR2924346		Délivré (19/02/2010)	Revendications modifiées après publication 10 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 30/11/2017 Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 23/11/2016
WO	Use of phytoecdysones in the preparation of a composition for acting on metabolic syndrome	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie Veillet Stanislas Lafont René	Veillet Stanislas Lafont René	19/11/2008	WO2008FR52088	11/06/2009	WO2009071804	30/11/2007		Entré en phase nationale (AU, BR, CA, CN, EP, IN, JP, RU, US)
AU	Use of phytoecdysones in the preparation of a composition for acting on metabolic syndrome	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS	Veillet Stanislas Lafont René	19/11/2008	AU20080332981	11/06/2009	AU2008332981	30/11/2007	Délivré (25/09/2014)	9 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 19/11/2017 Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 07/10/2016
BR	Use of phytoecdysones in the preparation of a composition for acting on metabolic syndrome	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS	Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly	19/11/2008	PI 200820455-1	29/09/2015	PI 0820455	25/06/2009	Examen en cours	Informations fournies par le Cabinet SC – 9 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 18/12/2017
CA	Use of phytoecdysones in the preparation of a composition for acting on metabolic syndrome	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS	Veillet Stanislas Lafont René	19/11/2008	CA20082706821	11/06/2009	CA2706821	30/11/2007	Réputée (juillet 2016)	Informations fournies par le Cabinet SC
CN	Use of phytoecdysones in the preparation of a composition for acting on metabolic syndrome	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS	Veillet Stanislas Lafont René	19/11/2008	CN20088118514	02/11/2011	CN102231986	30/11/2007	Délivré (22/01/2014)	Informations fournies par le Cabinet SC – 9 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 19/11/2017 Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 9/11/2016

Pays	Brevet	Demandeur/Titulaire	Inventeur(s)	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Date priorité	Statut	Commentaires
EP	Utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS	Veillet Stanislas Lafont René	19/11/2008	08856497.6	18/08/2010	EP2217255	30/11/2007	Examen en cours, réponse à notification	Informations fournies par le Cabinet SC 8 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 19/11/2017 Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 16/11/2016
IN	Use of phytoecdysones in the preparation of a composition for acting on metabolic syndrome	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS	Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly	19/11/2008	3976/DELNP/2010	11/11/2011	45/2011	30/11/2007	Examen en cours (15/12/2016)	Informations fournies par le Cabinet SC Annuités acquittées à la délivrance
JP	Utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique			19/11/2008	JP20100535430	17/02/2011	JP2011504921	30/11/2007	Décision de rejet (17/02/2014)	
RU	Using phytoecdysones and preparing compositions for treating metabolic syndrome	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS	Veillet Stanislas Lafont René	19/11/2008	RU20100126625	10/01/2012	RU2010126625	30/11/2007	Délivré (27/08/2013)	Informations fournies par le cabinet SC 8 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 19/11/2016 non vérifiable
US	Use of phytoecdysones in the preparation of a composition for acting on metabolic syndrome	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS	Veillet Stanislas Lafont René	19/11/2008	US20080745315	10/02/2011	US2011033561	30/11/2007	Délivré (07/08/2012)	Informations fournies par le cabinet SC Annuité payée Prochaine annuité entre 03/11/2018 et 07/08/2019 Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 06/09/2016
FR280/24498 – Phytoecdysones pour leur utilisation dans la stabilisation du poids après un régime amincissant (famille de brevets n° 2)										
FR	Phytoecdysones pour leur utilisation dans la stabilisation du poids après un régime amincissant	Institut Biophytis	Lafont René Clement Karine Rizkalla Salwa Veillet Stanislas Foucault Anne-Sophie Dioh Waly	10/11/2011	FR1160280	17/05/2013	FR2982489		Délivré (27/12/2013)	6 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 30/11/2017 En attente document de cession pour procéder à l'inscription de la co-titularité avec UPMC Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 23/11/2016

Pays	Brevet	Demandeur/Titulaire	Inventeur(s)	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Date priorité	Statut	Commentaires
WO	Phytoecdysones for use in weight stabilisation after a weight-loss diet	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Lafont René Clement Karine Rizkalla Salwa Veillet Stanislas Foucault Anne-Sophie Dioh Waly	12/11/2012	WO2012FR52600	16/05/2013	WO2013068704	10/11/2012		Entré en phase nationale (CN, EP, JP, US)
CN	Phytoecdysones for use in weight stabilisation after a weight-loss diet	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Lafont René Clement Karine Rizkalla Salwa Veillet Stanislas Foucault Anne-Sophie Dioh Waly	12/11/2012	CN201200855214.8	30/07/2014	CN103957727	10/11/2012	Délivré (14/09/2016)	Informations fournies par le Cabinet SC - Annuités payées à la délivrance
EP	Phytoecdysones pour leur utilisation dans la stabilisation du poids après un régime amincissant	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Lafont René Clement Karine Rizkalla Salwa Veillet Stanislas Foucault Anne-Sophie Dioh Waly	12/11/2012	12795522.7	17/09/2014	EP2775859	10/11/2012	Délivré (18/01/2017) Désignation des pays européens contractants	5 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 30/11/2017 Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 16/11/2016
JP	Phytoecdysones for use in weight stabilisation after a weight-loss diet			12/11/2012	JP2014-540542	11/12/2014	JP2014-533256	10/11/2012	Modifications (23/01/2017)	Informations fournies par le Cabinet SC - Annuités payées à la délivrance
US	Phytoecdysones for use in weight stabilisation after a weight-loss diet	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Lafont René Clement Karine Rizkalla Salwa Veillet Stanislas Foucault Anne-Sophie Dioh Waly	12/11/2012	US201214356646	16/10/2014	US20140309203	10/11/2012	Non final action mailed (18/08/2016)	Informations fournies par le Cabinet SC - Abandonné mais continuité avec nouveau brevet US01 ci-dessous
US01	Phytoecdysones for use in weight stabilisation after a weight-loss diet	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Lafont René Clement Karine Rizkalla Salwa Veillet Stanislas Foucault Anne-Sophie Dioh Waly	12/11/2012	US2015359477			US01	Continuation	Informations fournies par le Cabinet SC - Annuités payées à la délivrance
FR519/24479 – Phytoecdysones pour leur utilisation dans l'amélioration de la qualité musculaire de mammifères obèses et/ou sarcopéniques (famille de brevets n° 3)										
FR	Phytoecdysones pour leur utilisation dans l'amélioration de la qualité musculaire de	Institut Biophytis	Veillet Stanislas Lafont René	13/12/2011	FR1161519	14/06/2013	FR2983733		En attente de délivrance	Revendications modifiées après publication 6 ^{ème} annuité

Pays	Brevet	Demandeur/Titulaire	Inventeur(s)	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Date priorité	Statut	Commentaires
	mammifères obèses et/ou sarcopéniques		Foucault Anne-Sophie Dioh Waly Quigniar-Boulange Annie							payée Prochaine annuité 02/01/2018 Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 23/11/2016
WO	Phytoecdysones for use in improving the muscle quality of obese and/or sarcopenic mammals	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie Institut National de la Recherche Agronomique	Veillet Stanislas afont René Foucault Anne-Sophie Dioh Waly Quigniar-Boulange Annie	13/12/2012	WO2012FR52931	20/06/2013	WO2013088084	13/12/2011		Entré en phase nationale (BR CN EP US)
BR	Phytoecdysones for use in improving the muscle quality of obese and/or sarcopenic mammals	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie Institut National de la Recherche Agronomique	Veillet Stanislas Lafont René Foucault Anne-Sophie Dioh Waly Quigniar-Boulange Annie	13/12/2012	BR 112014014520	19/08/2014				Demande de brevet gérée par cabinet Ariboni
CN	Phytoecdysones for use in improving the muscle quality of obese and/or sarcopenic mammals	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie Institut National de la Recherche Agronomique	Veillet Stanislas Lafont René Foucault Anne-Sophie Dioh Waly Quigniar-Boulange Annie	13/12/2012	CN201280066803	08/10/2014	CN104093409	13/12/2011	En attente de délivrance (03/05/2017)	Informations fournies par le Cabinet SC - Annuités payées à la délivrance Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 09/11/2016
EP	Phytoecdysones pour leur utilisation dans l'amélioration de la qualité musculaire de mammifères obèses et/ou sarcopéniques	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie Institut National de la Recherche Agronomique	Veillet Stanislas Lafont René Foucault Anne-Sophie Dioh Waly Quigniar-Boulange Annie	13/12/2012	12813926.8	22/10/2014	EP2790706	13/12/2011	Rapport d'examen envoyé Observations par un tiers (23/09/2016)	5 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 02/01/2018 Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 16/11/2016
US	Phytoecdysones for use in improving the muscle quality of obese and/or sarcopenic mammals	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie Institut National de la Recherche Agronomique	Veillet Stanislas Lafont René Foucault Anne-Sophie Dioh Waly Quigniar-Boulange Annie	13/12/2012	US201214364249	09/04/2015	US2015099022	13/12/2011	Non final action mailed (03/10/2016)	Informations fournies par le Cabinet SC – Abandonné mais continuité avec nouveau brevet US01 ci-dessous

Pays	Brevet	Demandeur/Titulaire	Inventeur(s)	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Date priorité	Statut	Commentaires
US01	Phytoecdysones for use in improving the muscle quality of obese and/or sarcopenic mammals	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie Institut National de la Recherche Agronomique	Veillet Stanislas Lafont René Foucault Anne-Sophie Dioh Waly Quigniart-Boulangé Annie						Continuation	Informations fournies par le Cabinet SC - Annuités payées à la délivrance
FR538/30588 – Produits dérivés de la 20-hydroxyecdysones et leur utilisation dans la préparation des médicaments (famille de brevets n° 4)										
FR	Produits dérivé de la 20-hydroxyecdysones et leur utilisation dans la préparation des médicaments	Institut Biophytis	Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean-Denis Dioh Waly	20/05/2014	FR1454538	27/11/2015	FR3021318		Publication rapport de recherche (27/11/2015)	3 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 31/05/2017 Inscription au RNB de la cession de Metabrain Research et UPMC à Biophytis (08/02/2016 n° 0209914 BOPI 16/11) Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 23/11/2016
WO	Chemical compounds and use thereof for improving muscular quality	Institut Biophytis	Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean-Denis Dioh Waly	20/05/2015	WO2015FR51332	26/11/2015	WO2015177469	20/05/2014		Inscription au RIB de la cession de Metabrain Research à Biophytis en cours (décembre 2015) Entré en phase nationale : AU, BR, CA, EP (IL tbc)
AU	Chemical compounds and use thereof for improving muscular quality	Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean-Denis Dioh Waly	20/05/2015	AU201563121	12/01/2017	AU201563121	20/05/2014	Déposé	3 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 20/05/2019
BR	Chemical compounds and use thereof for improving muscular quality	Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean-Denis Dioh Waly	20/05/2015	BR112016027053			20/05/2014	Déposé	3 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 17/01/2018 En attente de pouvoirs signés - Informations fournies par le cabinet SC

Pays	Brevet	Demandeur/Titulaire	Inventeur(s)	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Date priorité	Statut	Commentaires
CA	Chemical compounds and use thereof for improving muscular quality	Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean-Denis Dioh Waly	20/05/2015	CA2949649			20/05/2014	Déposé	2 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 23/05/2017
CN	Chemical compounds and use thereof for improving muscular quality	Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean-Denis Dioh Waly	20/05/2015				20/05/2014	Déposé	En attente de pouvoirs signés - Informations fournies par le cabinet SC
EP	Composés chimiques et leur utilisation pour l'amélioration de la qualité musculaire	Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean-Denis Dioh Waly	20/05/2015	15732785.9			20/05/2014	En cours d'examen (14/03/2017)	Taxes de base payées
IL	Chemical compounds and use thereof for improving muscular quality	Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean-Denis Dioh Waly	20/05/2015						En attente de pouvoirs signés - Informations fournies par le cabinet SC
IN	Chemical compounds and use thereof for improving muscular quality	Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean-Denis Dioh Waly	20/05/2015					Examen à requérir le 20/05/2018	En attente de pouvoirs signés - Informations fournies par le cabinet SC
JP	Chemical compounds and use thereof for improving muscular quality	Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean-Denis	20/05/2015					Examen à requérir le 20/05/2018	En attente de pouvoirs signés - Informations fournies par le cabinet SC

Pays	Brevet	Demandeur/Titulaire	Inventeur(s)	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Date priorité	Statut	Commentaires
			Dioh Waly							
KR	Chemical compounds and use thereof for improving muscular quality	Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean-Denis Dioh Waly	20/05/2015	10-2016-7035614				Examen à requérir le 20/05/2020	En attente de pouvoirs signés - Informations fournies par le cabinet SC
RU	Chemical compounds and use thereof for improving muscular quality	Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean-Denis Dioh Waly	20/05/2015	201649619				Examen à requérir le 20/05/2018	En attente de pouvoirs signés - Informations fournies par le cabinet SC
US	Chemical compounds and use thereof for improving muscular quality	Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean-Denis Dioh Waly	20/05/2015	2015311967				Examen à requérir le 20/05/2018	En attente de pouvoirs signés - Informations fournies par le cabinet SC
FR775/32484 – Extrait de 20-hydroxyecdysone de qualité pharmaceutique, son utilisation et sa préparation (famille de brevets n° 5)										
FR	Extrait de 20-hydroxyecdysone de qualité pharmaceutique, son utilisation et sa préparation	Biophytis	Lafont René Dilda Pierre Dioh Waly Dupont Philippe Del Signore Susanna Veillet Stanislas	28/04/2017	FR1753775					Informations fournies par le Cabinet IPSIDE
FR354/22990 – Composition alimentaire destinée à la protection solaire (famille de brevets n° 6)										
FR	Composition alimentaire destinée à la protection solaire	Institut Biophytis	Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly	25/06/2009	FR0954354	31/12/2010	FR2947173		Délivré (27/01/2012)	8 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 30/06/2017 Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 23/11/2016
FR (demande divisionnaire)	Composition alimentaire destinée à la protection solaire	Institut Biophytis	Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly	10/05/2011	FR1153996	05/08/2011	FR2955767	25/06/2009	Délivré (16/08/2013)	8 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 30/06/2017

Pays	Brevet	Demandeur/Titulaire	Inventeur(s)	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Date priorité	Statut	Commentaires
										Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 23/11/2016
WO	Composition for protection from the sun	Institut Biophytis Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly	Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly	25/06/2010	WO2010FR51323	29/12/2010	WO2010149942	25/06/2009		Entré en phases nationales (AU EP, US,)
AU	Composition for protection from the sun	Institut Biophytis	Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly	25/06/2010	AU20100264314	23/02/2012	AU2010264314	25/06/2009	Abandonnée (19/02/2015)	
BR	Composition for protection from the sun		Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly	25/06/2010	PI 201010113-6	15/03/2016	PI1010113-6	25/06/2009	En cours d'examen (10/01/2017)	Informations fournies par le Cabinet SC – 7 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 22/07/2016
EP	Composition destinée à la protection solaire	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly	25/06/2010	10745340.9	02/05/2012	EP2445476	25/06/2009	Examen en cours (17/02/2017)	7 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 25/06/2017 Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 16/11/2016
US	Preparation for sun protection	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly	25/06/2010	US201013380768	14/06/2012	US2012149776	25/06/2009	Délivré (03/11/2015)	Informations fournies par le cabinet SC Annuité payée Prochaine annuité entre le 03/11/2018 et le 04/05/2019 Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 30/11/2016
FR172/25506 – Utilisation de composés et composition pour le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) (famille de brevets n° 7)										
FR	Utilisation de composés et composition pour le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)	Institut Biophytis	Veillet Stanislas Lafont René Fontaine Valérie Sahel José-Alain	13/05/2011	FR1154172	16/11/2012	FR2975008		Délivré (07/03/2014)	Revendications modifiées après publication 6 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 31/05/2017 Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 23/11/2016

Pays	Brevet	Demandeur/Titulaire	Inventeur(s)	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Date priorité	Statut	Commentaires
FR (demande divisionnaire)	Utilisation de composés et composition pour le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)	Institut Biophytis	Veillet Stanislas Lafont René Fontaine Valérie Sahel José-Alain	15/11/2013	FR1361229	18/04/2014	FR2996773		Délivré (05/08/2016)	6 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 31/05/2017 Inscription forme juridique et nom BIOPHYTIS 23/11/2016
WO	Composition de Bixa Orellana pour le traitement de la dégénérescence maculaire	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Fontaine Valérie Sahel José-Alain	14/05/2012	WO2012FR00193	22/11/2012	WO2012156600	13/05/2011		Entré en phase nationale (BR, EP, JP, US)
BR	Composition de Bixa Orellana pour le traitement de la dégénérescence maculaire	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Fontaine Valérie Sahel José-Alain	14/05/2012	BR 112013029318-7	13/05/2014		13/05/2011	Attente d'examen	Informations fournies par le Cabinet SC - 5 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 10/06/2017
EP	Composition de Bixa Orellana pour le traitement de la dégénérescence maculaire	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Fontaine Valérie Sahel José-Alain	14/05/2012	12728639.1	16/04/2014	EP2717891	13/05/2011	Délivré (14/09/2016) AT BE CH CZ EE ES FI FR GB HR HU IT LU NL NO PT SK TR	5 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 31/05/2017 Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 23/11/2016
JP	Utilisation de composés et composition pour le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Fontaine Valérie Sahel José-Alain	14/05/2012	JP20140510851	19/06/2014	JP2014514366	13/05/2011	Rejet final (20/02/2017)	Informations fournies par le Cabinet SC - Complété par demande divisionnaire ci-dessous
JP01	Utilisation de composés et composition pour le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Fontaine Valérie Sahel José-Alain	17/02/2017	JP201727851					Informations fournies par le Cabinet SC - Annuités payées à la délivrance
US	Bixa Orellana composition for treating macular degeneration	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Fontaine Valérie Sahel José-Alain	14/05/2012	US201214117461	30/10/2014	US20140322371	13/05/2011	Décision de rejet (03/05/2017)	Informations fournies par le Cabinet SC - Annuités payées à la délivrance Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 06/09/2016

Pays	Brevet	Demandeur/Titulaire	Inventeur(s)	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Date priorité	Statut	Commentaires
FR397/30891 - Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien (famille de brevets n° 8)										
FR	Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien	Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie Iris Pharma	Veillet Stanislas Lafont René Sahel José-Alain Fontaine Valérie Elena Pierre-Paul	30/04/2015	FR1553957	04/11/2016	FR3035589		En attente de délivrance	Informations fournies par le Cabinet SC - 2 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 02/05/2017 Inscription au RNB de la cession de Iris Pharma 22/12/2016
WO	Composition containing Norbixin for protecting cells of the retinal pigment epithelium	Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Sahel José-Alain Fontaine Valérie Elena Pierre-Paul	28/04/2016	WO2016FR51001	03/11/2016	WO2016174360	30/04/2015	Demande publiée	EP désigné
FR761⁹⁹ - Utilisation de 3-désoxyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires (famille de brevets n° 9)										
FR	Utilisation de 3-désoxyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires	Biophytis Université Pierre et Marie Curie	Veillet Stanislas Lafont René Sahel José-Alain Fontaine Valérie	27/05/2015	FR1554761	02/12/2016	FR3036620		Délivrance en cours	Informations fournies par le Cabinet ICOSA 3 ^{ème} annuité payée Prochaine annuité 31/05/2018
WO	Use of 3-désoxyanthocyanidins for trating ocular diseases	Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS INSERM	Veillet Stanislas Lafont René Sahel José-Alain Fontaine Valérie	27/05/2016	WO2016FR51262	01/12/2016	WO2016189260	27/05/2016	Demande publiée	EP désigné (échéance : 27/11/2017)

INVENTIONS EN COURS / SAVOIR-FAIRE

Pays	Brevet	Demandeur	Inventeur(s)	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Date priorité	Statut	Commentaires
Dérivés d'anthocyanidines										
France									En cours de rédaction	

⁹⁹ En cours de référencement

Composition alimentaire									
France									En cours de rédaction

WWW.BIOPHYTIS.COM

