



Biophytis

NEW THERAPEUTICS FOR DISEASES OF AGING

**Document de
Référence 2017**

**LA BIOTECH SPECIALISTE
DES MALADIES DU VIEILLISSEMENT**



Société Anonyme à Conseil d'Administration au capital de 2 692 682,60€
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 23 juillet 2018 sous le numéro R. 18-058. 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

Le positionnement de Biophytis sur les maladies du vieillissement est unique : sur quelle plate-forme scientifique repose-t-il ?

Le vieillissement est un processus biologique complexe aux causes multiples, génétique, hormonale, métabolique, où l'environnement a aussi sa part, conduisant à la perte progressive des principales fonctions de l'organisme (visuelle, musculaire, cognitive, cardiaque, respiratoire, rénale..), entraînant finalement la mort. La découverte des processus du vieillissement est un champ de recherche scientifique en pleine expansion. Les processus biologiques en œuvre sont universels, affectant toutes les cellules et tous les organes de tous les êtres vivants, ce qui soulève d'immenses espoirs. Biophytis étudie en collaboration avec les chercheurs de SORBONNE UNIVERSITÉ ces processus dans l'objectif de développer des médicaments permettant de ralentir les processus dégénératifs, l'évolution des maladies liées à l'âge et finalement limiter le risque de dépendance.

Nous ne sommes en effet pas tous égaux face au vieillissement et certains d'entre nous développent des maladies liées à l'âge, comme Alzheimer, la DMLA ou la Sarcopénie. Ces maladies peuvent être définies comme des situations particulières où un organe d'un individu âgé (et les cellules dont il est constitué) est atteint d'une accélération ou d'une aggravation du processus de vieillissement. Leur caractérisation précise, physiopathologique, clinique et réglementaire est en cours et la plupart sont encore sans traitement médicamenteux. Biophytis collabore avec les cliniciens spécialistes de ces maladies et les agences réglementaires concernées pour préciser les populations de patients cibles et définir les plans de développement clinique permettant d'évaluer l'efficacité thérapeutique de nos candidats médicaments.

Nos candidats médicaments sont des petites molécules dérivées de métabolites secondaires de plantes qui modulent les processus biologiques impliqués dans le vieillissement des cellules et tissus ciblés, Nous avons sélectionné les principes actifs de Sarconeos ou Macuneos en testant des centaines de molécules provenant d'une collection de molécules naturelles ou dérivées par héli-synthèse dans des modèles cellulaires des maladies dégénératives, DMLA ou Sarcopénie, sans connaissance a priori des cibles moléculaires. C'est une stratégie de pharmacologie inverse qui nous a permis de découvrir de nouvelles cibles impliquées dans les processus de vieillissement et d'identifier de nouvelles classes de candidats médicaments tels que Sarconeos en développement clinique dans la Sarcopénie et Macuneos en développement clinique dans la DMLA.

Où en êtes-vous exactement dans le développement de Sarconeos dans la sarcopénie, votre programme clinique le plus avancé ?

Le développement de Sarconeos dans la sarcopénie est la priorité de Biophytis. C'est sur le candidat médicament de notre portefeuille le plus avancé et celui qui porte aujourd'hui l'essentiel de la valeur de la société. Nous avons construit en 2016 un plan

de développement clinique et réglementaire particulièrement ambitieux, constitué de 3 études cliniques afin de relever le défi de développer dans cette nouvelle indication, sans traitement médicamenteux et particulièrement invalidante. Depuis, nous avons conduit avec succès la première étude clinique chez des volontaires sains (SARA-PK), avons mis en place la seconde étude clinique, observationnelle, internationale, chez des patients sarcopéniques (SARA-OBS) et démarrons maintenant la troisième étude, interventionnelle de phase 2b (SARA-INT), qui prend la suite de l'étude observationnelle, qui permettra de démontrer l'efficacité thérapeutique et la sécurité de Sarconeos dans le traitement de la sarcopénie.

Nous avons pu confirmer le bon profil de sécurité et pharmacocinétique de Sarconeos chez des volontaires sains âgés, ayant obtenu les résultats finaux de l'étude clinique SARA-PK, réalisée en 2016 en Belgique. Nous avons ainsi pu préciser les posologies retenues pour l'essai clinique de Phase 2b SARA-INT et déposer les demandes d'autorisation de démarrer cette étude en Europe et aux Etats-Unis. Nous avons par ailleurs recruté plus de 100 patients sarcopéniques dans l'étude observationnelle SARA-OBS, qui a été déployée sur plus de 11 centres cliniques aux Etats-Unis, en Belgique, en France et en Italie. La mobilité, en particulier la vitesse de marche sur 400 mètres, et la qualité musculaire des patients est évaluée pendant 6 mois, Sous réserve de leur consentement, ces patients seront inclus progressivement en 2018 dans l'étude de phase 2b SARA-INT.

Nous avons obtenu l'autorisation de la FDA (Food and Drug Agency, USA), puis de l'AFMPS (agence réglementaire belge) de lancer l'étude interventionnelle de phase 2b SARA-INT de Sarconeos dans la sarcopénie, et attendons les autorisations en France et en Italie. Les objectifs de SARA-INT sont d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de deux doses de BIO101 (175 mg b.i.d. et 350 mg b.i.d.) administrées par voie orale pendant 26 semaines contre placebo au sein d'une population d'hommes et de femmes âgés de plus de 65 ans avec un risque d'incapacité. L'étude doit réunir 334 patients dans 22 centres cliniques en Europe et aux Etats-Unis, dont la moitié environ en provenance de l'étude observationnelle. Nous prévoyons d'inclure le premier patient au deuxième trimestre 2018, de terminer l'inclusion des patients en fin d'année, d'obtenir les résultats préliminaires à l'été 2019 et de clôturer cette étude fin 2019.

Nous sommes devenus la société de biotechnologie à la pointe de la recherche d'un traitement de la sarcopénie. Nous avons communiqué activement l'avancement de nos travaux dans les congrès scientifiques réunissant les spécialistes mondiaux de la sarcopénie avec la présentation de 8 travaux scientifiques aux congrès de l'ICFSR et de la SCWD en 2017. Nous avons par ailleurs consolidé la propriété industrielle relative à l'utilisation de Sarconeos dans la sarcopénie et autres dystrophies musculaires, en ayant déposé deux nouvelles demandes de brevets, portant à 6 les familles de brevet délivrées ou en extension mondiale couvrant cette technologie.

Quelle priorité donnez-vous au développement de Macuneos dans la DMLA ?

Macuneos est le deuxième candidat médicament en développement clinique de Biophytis. Nous avons décalé en 2016 le développement clinique de ce candidat

médicament, afin qu'il prenne le relais de Sarconeos lorsque le développement clinique de ce dernier produit aura été assuré. C'est maintenant le cas, et nous repriorisons aujourd'hui le développement clinique de Macuneos. Par ailleurs, les résultats cliniques décevants des candidats médicaments bloquant l'activation du complément en développement dans l'atrophie géographique, une forme avancée de la DMLA conduisent à rechercher des alternatives thérapeutiques. La communauté médicale et les instances réglementaires reconnaissent maintenant l'importance de traiter la maladie à un stade plus précoce, dit stade intermédiaire, dans l'objectif de ralentir son évolution vers des formes sévères, atrophie géographique ou DMLA humide. Macuneos est à notre connaissance le seul candidat médicament en développement clinique ayant le potentiel pour être utilisé à ce stade : nous devons maintenant accélérer son développement clinique pour démontrer l'efficacité de Macuneos dans le traitement à cette maladie particulièrement invalidante.

Nous avons terminé en 2017 la préparation du lancement de l'étude de phase 1-2a MACA-PK qui a pour objectif l'étude de la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de Macuneos chez des patients atteints de DMLA sèche. L'ensemble des études non-cliniques réglementaires a été achevé et la production des lots cliniques sécurisée. Le protocole de l'étude clinique a été optimisé, constitué d'une première phase chez des volontaires sains dans un centre clinique en Belgique (SAD), suivi d'une seconde phase chez des patients atteints de DMLA sèche recrutés dans 10 centres ophtalmologiques en Europe (MAD). Nous prévoyons de démarrer cette étude cet été avec pour objectif de terminer la phase SAD en fin d'année 2018 et pouvoir ainsi conduire la phase MAD en 2019.

Pourquoi vouloir développer Sarconeos et Macuneos dans des maladies orphelines pédiatriques?

Le développement de Sarconeos dans la myopathie de Duchenne ou demain de Macuneos dans la maladie de Stargardt est une nouvelle opportunité pour Biophytis, qui complète idéalement le développement dans les indications principales, gériatriques chroniques. Le statut de médicament orphelin permet d'accélérer le développement clinique des candidats médicaments jusqu'à l'AMM et de bénéficier d'une protection étendue, spécifique. Le développement de Sarconeos ou Macuneos en parallèle dans une indication gériatrique et une indication pédiatrique permet de réduire le risque clinique et d'augmenter le potentiel du candidat médicament.

Ces nouveaux projets de développement cliniques sont issus d'années de recherche sur le profil pharmacologique de nos candidats médicaments. Nos chercheurs considèrent en effet que ces maladies orphelines conduisent en fait à un vieillissement accéléré des organes cibles et constituent donc des modèles génétiques, simplifiés de maladies liées à l'âge. Nous avons ainsi communiqué au congrès de la WMS 2017 les effets de Sarconeos sur la mobilité et la fibrose dans le modèle de référence de la myopathie de Duchenne. Nous avons aussi des résultats très intéressants de Macuneos dans un modèle de la maladie de Stargardt, ces résultats devant être présentés à ARVO 2018.

Nous avons donc démarré la préparation du plan de développement clinique de Sarconeos dans la myopathie de Duchenne, plan intitulé MYODA. Le comité

scientifique de Biophytis a été renforcé de la présence de Thomas Voit, pédiatre, spécialiste mondial des maladies génétiques neuromusculaires, directeur du Centre de recherche biomédicale (BRC) du Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust. Le programme clinique MYODA s'articule autour de deux études principales : MYODA-PK, qui a pour objectif l'étude de la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la formulation pédiatrique de Sarconeos chez des jeunes garçons de 2 à 18 ans atteints de la myopathie de Duchenne ; et MYODA-INT qui testera la sécurité et l'efficacité thérapeutique de Sarconeos chez des jeunes garçons ambulants après un an d'administration. MYODA-PK pourrait être lancée au second semestre 2018 et MYODA-INT en 2019.

Avez-vous les moyens de développer votre portefeuille de candidats médicaments ?

Nous avons recapitalisé Biophytis en 2017 au travers de plusieurs opérations d'augmentation de capital, ayant permis de lever de 27,6 M€. A la clôture de l'exercice 2017, les capitaux propres de la Société s'élevaient à 21 M€ et la trésorerie active à 20 M€ avec un passif financier s'élevant à 1 M€. Les pertes de 11 M€, en légère augmentation, reflétant l'investissement dans le développement de Sarconeos et Macuneos. Nous avons par ailleurs mis en place en 2017 un contrat avec Bracknor, nous permettant de tirer pour 9 M€ d'obligations convertibles (ORNANEBSA), nous offrant une sécurité financière additionnelle. Nous avons donc une visibilité financière de plus de 18 mois, nous permettant de boucler le financement des études prioritaires SARA-INT et MACA-PK.

Nous avons poursuivi le renforcement de l'équipe, rassemblée en 2017 sur le campus principal de SORBONNE UNIVERSITÉ à Paris (Jussieu), constituée de scientifiques, pharmaciens et cliniciens venant du monde académique ou de l'industrie pharmaceutique. L'effectif a été porté à 22 personnes professionnelles expérimentées, experts dans leurs domaines respectifs, qui coordonnent un réseau de sous-traitants spécialisés, répartis entre recherche et développement clinique, avec un encadrement administratif et financier limité à l'essentiel. Nous allons poursuivre en 2018 le développement de l'équipe pour encadrer efficacement le développement clinique et réglementaire de Sarconeos et Macuneos, en particulier aux Etats-Unis.

Table des matières

1	PERSONNES RESPONSABLES	19
1.1	RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE	19
1.2	ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE.....	19
1.3	RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE	19
2	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	20
2.1	COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES.....	20
2.2	COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS	20
3	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	21
3.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES.....	21
4	FACTEURS DE RISQUE	23
4.1	RISQUES LIES AUX PRODUITS DE LA SOCIETE	25
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>25</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>27</i>
4.1.3.	<i>Des interactions avec d'autres médicaments pourraient retarder ou empêcher la commercialisation des produits de la Société</i>	<i>27</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>27</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>28</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>28</i>
4.1.7.	<i>La commercialisation des produits de la Société pourrait ne pas être un succès.....</i>	<i>28</i>
4.1.8.	<i>La Société est dépendante d'un nombre limité de fournisseurs et prestataires.....</i>	<i>29</i>
4.1.9.	<i>Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés</i>	<i>30</i>
4.1.10.	<i>La stratégie de développement de la Société pourrait dépendre de sa capacité à gérer sa croissance interne</i>	<i>30</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>31</i>
4.2	RISQUES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES	31
4.2.1	<i>Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif.....</i>	<i>31</i>
4.2.2	<i>Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques qui sont nécessaires à l'obtention des autorisations de conduire les études cliniques et de mise sur le marché des produits thérapeutiques de la Société</i>	<i>32</i>
4.2.3	<i>Risques liés au remboursement et déremboursement des médicaments et traitements</i>	<i>34</i>
4.2.4	<i>Risques liés aux portefeuilles de brevets et licences</i>	<i>34</i>
4.2.5	<i>Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits</i>	<i>39</i>
4.2.6	<i>Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés potentiels.....</i>	<i>39</i>
4.3	RISQUES INDUSTRIELS LIES A L'UTILISATION DE PRODUITS DANGEREUX POUR LA SANTE ET/OU POUR L'ENVIRONNEMENT	40
4.4	RISQUES FINANCIERS	40
4.4.1	<i>Risque de dilution</i>	<i>40</i>
4.4.2	<i>Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles</i>	<i>41</i>
4.4.3	<i>Risques liés à l'utilisation future des déficits reportables</i>	<i>42</i>
4.4.4	<i>Risques liés au Crédit d'Impôt Recherche</i>	<i>42</i>
4.4.5	<i>Risques liés aux avances remboursables et subventions publiques</i>	<i>43</i>

4.5	ASSURANCE ET COUVERTURE DES RISQUES	44
4.6	RISQUES DE MARCHE	48
4.6.1	<i>Risques de liquidité</i>	48
4.6.2	<i>Risques de change</i>	49
4.6.3	<i>Risque de crédit</i>	49
4.6.4	<i>Risques de taux d'intérêt</i>	50
4.6.5	<i>Risques sur actions</i>	50
4.7	FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES	50
5	INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR	51
5.1	HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE	51
5.1.1	<i>Dénomination sociale de la Société</i>	51
5.1.2	<i>Lieu et numéro d'enregistrement de la Société</i>	51
5.1.3	<i>Date de constitution et durée</i>	51
5.1.4	<i>Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable</i>	51
5.1.5	<i>Etablissement principal</i>	51
5.1.6	<i>Historique de la société</i>	51
5.2	INVESTISSEMENTS.....	56
5.2.1	<i>Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices</i>	56
5.2.2	<i>Principaux investissements en cours de réalisation</i>	57
	LA SOCIETE N'UTILISE PAS D'OUTILS FINANCIERS COMPLEXES. L'EXCEDENT DE TRESORERIE EST PLACE SUR DES COMPTES A TERMES RENOUELES MENSUELLEMENT.....	57
5.2.3	<i>Principaux investissements réalisés</i>	57
6	APERÇU DES ACTIVITES	58
6.1	RECHERCHE TRANSLATIONNELLE DES PROCESSUS DEGENERATIFS DU VIEILLISSEMENT	59
6.1.1	<i>Processus dégénératifs, science du vieillissement</i>	60
6.1.2	<i>La stratégie de développement de candidats médicaments</i>	67
6.1.3	<i>La plateforme de recherche translationnelle</i>	69
6.1.4	<i>Le pipeline</i>	71
6.1.5	<i>Le modèle économique</i>	73
6.2	PROGRAMME SARCOPENIE ET AUTRES DYSTROPHIES MUSCULAIRES	77
6.2.1	<i>La relation entre le système Rénine-Angiotensine et le muscle</i>	77
6.2.2	<i>Composés, mécanismes d'action, et preuves de concept</i>	83
6.2.3	<i>La sarcopénie</i>	88
6.2.4	<i>Dystrophie Musculaire de Duchenne</i>	110
6.2.5	<i>Développement de BIO103 et autres dystrophies musculaires</i>	119
6.3	PROGRAMME DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA) ET RETINOPATHIES	122
6.3.1	<i>Pathologies rétiniennes et récepteurs PPAR</i>	122
6.3.2	<i>Mécanisme d'action et preuves de concept</i>	126
6.3.3	<i>La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)</i>	129
6.3.4	<i>Maladie de Stargardt</i>	140
6.3.5	<i>BIO203, autres indications</i>	143
6.4	ORGANISATION DE LA SOCIETE	143
6.4.1	<i>Organisation</i>	143
6.4.2	<i>Comité Scientifique</i>	146
7	ORGANIGRAMME	148
7.1	ORGANIGRAMME DE LA SOCIETE	148
7.2	FILIALES ET PARTICIPATIONS.....	148
7.3	FLUX FINANCIERS DU GROUPE	149
8	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS.....	150

8.1	PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS.....	150
8.1.1	<i>Propriétés immobilières louées.....</i>	150
8.1.2	<i>Autres immobilisations corporelles.....</i>	151
8.2	QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES.....	151
9	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT	152
9.1	PRESENTATION GENERALE	152
9.1.1	<i>Présentation générale.....</i>	152
9.2	COMPARAISON DES COMPTES DES DEUX DERNIERS EXERCICES	152
9.2.1	<i>Formation du résultat opérationnel et du résultat net.....</i>	152
9.2.2	<i>Analyse du bilan.....</i>	155
10	TRESORERIE ET CAPITAUX	158
10.1	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT	158
10.1.1	<i>Financement par le capital.....</i>	158
10.1.2	<i>Financement par le crédit d'impôt recherche.....</i>	159
10.1.3	<i>Financement par avances remboursables et subventions.....</i>	159
10.1.4	<i>Financement par emprunts.....</i>	161
10.1.5	<i>Engagements hors bilan.....</i>	163
10.2	FLUX DE TRESORERIE.....	164
10.2.1	<i>Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.....</i>	164
10.2.2	<i>Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements.....</i>	164
10.2.3	<i>Flux de trésorerie liés aux activités de financement.....</i>	164
10.3	CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT.....	165
10.4	RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX.....	165
10.5	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS	165
11	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INDUSTRIELLE.....	166
11.1	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT	166
11.2	BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS	167
11.2.1	<i>Politique de protection de la propriété industrielle.....</i>	167
11.2.2	<i>Brevets et demandes de brevets dont la Société est propriétaire ou licenciée.....</i>	168
11.2.3	<i>Litiges.....</i>	179
11.3	CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHE, DE PRESTATIONS DE SERVICES ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE.....	179
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>	181
11.3.2	<i>Contrats relatifs à l'exploitation de la propriété industrielle.....</i>	183
11.3.3	<i>Contrats relatifs à la propriété de la propriété industrielle.....</i>	185
11.4	AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INDUSTRIELLE	188
11.4.1	<i>Les Marques.....</i>	188
11.4.2	<i>Les Noms de domaine.....</i>	194
12	INFORMATION SUR LES TENDANCES	196
12.1	PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE.....	196
12.2	TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE	196
13	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	197
14	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE.....	198
14.1	DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....	198
14.1.1	<i>Composition du Conseil d'administration.....</i>	198
14.1.2	<i>Autres mandats sociaux.....</i>	200
14.1.3	<i>Biographies des administrateurs.....</i>	201

14.1.4	<i>Direction de BIOPHYTIS BRESIL</i>	204
14.1.5	<i>Direction de BIOPHYTIS INC.</i>	204
14.2	CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE .	205
14.3	ENGAGEMENTS DE CONSERVATION PAR LES ADMINISTRATEURS ET LES MEMBRES DE LA DIRECTION GENERALE	205
15	REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS	206
15.1	REMUNERATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX.....	206
15.2	SOMMES PROVISIONNEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES ET AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES MANDATAIRES SOCIAUX	214
15.3	ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT, BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS, OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS OU AUTRES TITRES ATTRIBUES AUX MANDATAIRES SOCIAUX	215
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	216
15.5	PRETS ET GARANTIES ACCORDES AUX DIRIGEANTS	216
16	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	217
16.1	DIRECTION DE LA SOCIETE	217
16.2	INFORMATIONS SUR LES CONTRATS LIANT LES DIRIGEANTS ET LA SOCIETE	217
16.3	CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	217
16.3.1	<i>Conseil d'administration</i>	217
16.3.2	<i>Comités spécialisés</i>	219
16.3.3	<i>Comité d'Audit</i>	219
16.3.4	<i>Comité Scientifique</i>	221
16.3.5	<i>Comité de Rémunérations et de Gouvernance</i>	223
16.3.6	<i>Censeurs</i>	224
16.4	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	224
17	SALARIÉS	228
17.1	NOMBRE DE SALARIES ET REPARTITION PAR FONCTION	228
17.1.1	<i>Organigramme opérationnel à la date d'enregistrement du présent Document de référence</i> 228	
17.1.2	<i>Nombre et répartition des effectifs</i>	228
17.1.3	<i>Statut collectif</i>	229
17.1.4	<i>Clauses des contrats de travail</i>	229
17.1.5	<i>Durée du travail</i>	230
17.1.6	<i>Litiges</i>	230
17.1.7	<i>Rémunération</i>	230
17.1.8	<i>Mutuelle et Prévoyance</i>	230
17.2	PARTICIPATIONS ET STOCK OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION	230
17.3	PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE	231
17.4	CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION.....	231
18	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	232
18.1	REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE.....	232
18.2	ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION	233
18.3	DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	233
18.4	CONTROLE DE LA SOCIETE	233
18.5	ACCORDS POUVANT ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTROLE.....	233
18.6	ETAT DES NANTISSEMENTS D' ACTIONS DE LA SOCIETE	234
19	OPERATIONS AVEC DES APPARENTÉS	235
19.1	CONVENTIONS INTRA-GROUPE	235
19.2	OPERATIONS AVEC LES APPARENTES	235

19.3	RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2017.....	236
19.4	RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2016.....	239
20	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE.....	242
20.1	COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN NORMES IFRS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2017	242
	<i>Etat de situation financière consolidée</i>	242
	<i>Compte de résultat consolidé</i>	243
	<i>Etat du résultat global consolidé.....</i>	243
	<i>Etat de variation des capitaux propres consolidés</i>	244
	<i>Etat des flux de trésorerie consolidés.....</i>	245
	<i>Notes aux états financiers consolidés</i>	246
	Note 1 : Information générale relative à la Société	246
	<i>Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables</i>	247
	<i>Note 3 : Brevets et logiciels</i>	260
	<i>Note 4 : Immobilisations corporelles.....</i>	261
	<i>Note 5 : Autres créances</i>	262
	<i>Note 6 : Trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	262
	<i>Note 7 : Actifs et passifs financiers et effets sur le résultat</i>	262
	<i>Note 8 : Capital</i>	263
	<i>Note 9 : Bons de souscriptions d'actions et bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises</i>	264
	<i>Note 10 : Emprunts et dettes financières.....</i>	267
	<i>Note 11 : Engagements envers le personnel</i>	275
	<i>Note 12 : Passifs courants.....</i>	276
	<i>Note 13 : Détails des charges et produits par fonction.....</i>	276
	<i>Note 14 : Produits et charges financiers, nets.....</i>	277
	<i>Note 15 : Impôts sur les bénéfices</i>	277
	<i>Note 16 : Résultat par action</i>	278
	<i>Note 17 : Parties liées.....</i>	278
	<i>Note 18 : Engagements hors bilan</i>	279
	<i>Note 19 : Gestion et évaluation des risques financiers</i>	280
	<i>Note 20 : Evènements post-clôture</i>	282
20.2	INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA	283
20.3	ETATS FINANCIERS	283
20.4	VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES ANNUELLES	283
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 2017.....</i>	283
20.5	DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES	287
20.6	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES.....	287
20.6.1	<i>Dividendes et réserves distribués par la Société au cours des trois derniers exercices</i>	287
20.6.2	<i>Politique de distribution</i>	287
20.7	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	287
20.8	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE	287
20.9	RAPPORT DE GESTION.....	288
20.9.1	<i>Activité de la Société au cours de l'exercice écoulé</i>	288
20.9.2	<i>Présentation des résultats de la Société</i>	289
20.9.3	<i>Les progrès réalisés ou les difficultés rencontrées par la Société</i>	291
20.9.4	<i>Activités de la Société en matière de recherche et de développement</i>	291
20.9.5	<i>Evolution prévisible de la situation de la Société et perspectives d'avenir</i>	292
20.9.6	<i>Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires au regard du volume et de la complexité des affaires</i>	292

20.9.7	Description des principaux risques et incertitudes	293
20.9.8	Amortissements et dépenses visés à l'article 39.4 du Code général des impôts	294
20.9.9	Informations sur les délais de paiement.....	294
20.9.10	Tableau des résultats	296
20.9.11	Montant des prêts à moins de deux années consenties par la Société, à titre accessoire à son activité principale, à des microentreprises, des PME ou à des entreprises de taille intermédiaire avec lesquels elle entretient des liens économiques le justifiant conformément à l'article L.511-6, 3 bis, alinéa 2 du Code monétaire et financier.....	297
20.9.12	Injonctions ou sanctions pécuniaires pour pratiques anticoncurrentielles prononcées par l'Autorité de la concurrence conformément à l'article L.464-2 du Code de commerce.....	297
20.9.13	Prises de participation et prises de contrôle	297
21	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES	298
21.1	CAPITAL SOCIAL	298
21.1.1	Montant du capital social.....	298
21.1.2	Titres non représentatifs du capital	298
21.1.3	Etat des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société	298
21.1.4	Acquisition par la Société de ses propres actions.....	299
21.1.5	Capital potentiel.....	301
21.1.6	Capital autorisé.....	307
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	313
21.1.8	Historique du capital social.....	313
21.2	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	317
21.2.1	Objet social.....	317
21.2.2	Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction	318
21.2.3	Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société	326
21.2.4	Modalités de modification des droits des actionnaires.....	327
21.2.5	Assemblées générales d'actionnaires.....	327
21.2.6	Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle... ..	331
21.2.7	Offres publiques	331
21.2.8	Stipulations particulières régissant les modifications du capital	331
22	CONTRATS IMPORTANTS	332
22.1	CONTRATS DE PRESTATION DE SERVICES, CONTRATS DE RECHERCHE ET COLLABORATION	332
22.1.1	Contrat de prestations de recherches	332
22.1.2	Contrats de recherche et collaboration	332
22.1.3	Contrats d'exploitation et règlement de copropriété.....	333
22.1.4	Contrats de consultants.....	333
22.1.5	Convention d'occupation temporaire du domaine public	334
22.1.6	Contrat de prestation d'essais cliniques Icon	334
22.1.7	Contrat de prestation d'essais cliniques SGS	335
22.1.8	Contrats de prestation de services relatif à la plateforme de données cliniques SARA	335
22.2	SUBVENTIONS, AIDES ET CONTRATS DE FINANCEMENT	336
22.3	AUTRES CONTRATS	337
23	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS.....	338
24	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	339
25	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS.....	340

26	GLOSSAIRE.....	341
27	ANNEXES.....	350
27.1	COMPTES ANNUELS DE LA SOCIETE ETABLIS POUR L'EXERCICE CLOS AU 31 DECEMBRE 2017....	350
	<i>Bilan – Actif</i>	350
	<i>Bilan – Passif</i>	351
	<i>Compte de résultat</i>	352
	<i>Annexe des comptes annuels</i>	353
	Note 1 : Présentation de l'activité et des évènements majeurs	353
	Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables	354
	Note 3 : Immobilisations incorporelles, corporelles et financières	359
	Note 4 : Autres créances	360
	Note 5 : Détail des produits à recevoir	360
	Note 6 : Valeurs mobilières de placement et trésorerie	361
	Note 7 : Comptes de régularisation	361
	Note 8 : Capitaux propres	362
	Note 9 : Instruments de capitaux propres	363
	Note 10 : Provisions pour risques et charges	365
	Note 11 : Avances conditionnées	365
	Note 12 : Emprunts obligataires - ORNANEBSA	367
	Note 13 : Emprunts auprès des établissements de crédit	368
	Note 14 : Echéances des dettes à la clôture	369
	Note 15 : Détail des charges à payer	369
	Note 16 : Transfert de charges	369
	Note 17 : Produits et charges financiers	370
	Note 18 : Produits et charges exceptionnels	370
	Note 19 : Impôts sur les bénéfices	370
	Note 20 : Parties liées	370
	Note 21 : Engagements hors bilan	371
	Note 22 : Effectifs	374
	Note 23 : Tableau des filiales et participations	374
	Note 24 : Honoraires des commissaires aux comptes	374
27.2	RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS 2017.....	375
27.3	PROPRIETE INTELECTUELLE.....	379

Tableau de Concordance du rapport financier annuel et du rapport de gestion issu du code de commerce

Afin de faciliter la lecture du présent Document de Référence, le tableau de concordance ci-dessous permet, conformément à l'article 28 du règlement CE n°809/2004 du 29 avril 2004, d'identifier :

- Les informations prévues par l'article L.451-1-2 du Code monétaire et financier conformément aux dispositions de l'article 212-13 et 222-3 du règlement général de l'AMF qui constituent le rapport financier annuel (le « **Rapport Financier Annuel** ») ; et
- Les éléments du rapport de gestion de la Société (le « **Rapport de Gestion** ») prévus par les articles L.225-100 et suivants, L.232-1 et R.225-102 et suivants du Code de commerce, ainsi que la section spécifique du Rapport de Gestion dédiée au gouvernement d'entreprise conformément aux dispositions des articles L.225-37 alinéa 6 et suivants du Code de commerce.

Rubriques	Informations exigées pour	Paragraphe du Document de Référence
1. Comptes annuels	RFA	28.1
2. Comptes consolidés	RFA	20
3. Déclaration de responsabilité des personnes physiques qui assument la responsabilité du rapport financier annuel	RFA	1.2
4. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels et comptes consolidés	RFA	20.4 et 28.2
5. Facteurs de risques	RFA	4
6. Rapport de gestion	RFA	20.9
5.1. Informations sur l'activité de la Société	RG	N/A
• Activité de la Société au cours de l'exercice écoulé	RG	20.9.1
• Présentation des résultats de la Société, des comptes annuels et des comptes consolidés	RG	20.9.2
• Les progrès réalisés ou les difficultés rencontrées par la Société	RG	20.9.3
• Activités de la Société en matière de recherche et de développement	RG	20.9.4
• Evolution prévisible de la situation de la Société et perspectives d'avenir	RG	20.9.5
• Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice	RG	5.1.6
• Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires au regard du volume et de la complexité des affaires	RG	20.9.6
• Description des principaux risques et incertitudes	RG	20.9.7

Rubriques	Informations exigées pour	Paragraphe du Document de Référence
5.2. Informations juridiques, financières et fiscales de la Société	RG	N/A
• Utilisation des titres financiers de la Société	RG	5.2.2
• Récapitulatif de l'état de participation des salariés au capital social	RG	17.3
• Répartition du capital	RG	18 et 21.1
• Filiales et participations	RG	7
• Récapitulatif des dividendes distribués	RG	20.6
• Amortissements et dépenses visés à l'article 39.4 du Code général des impôts	RG	20.9.8
• Informations sur les délais de paiement	RG	20.9.9
• Informations concernant les opérations réalisées par les dirigeants sur leurs titres	RG	15.3
• Tableau des résultats	RG	20.9.10
• Montant des prêts à moins de deux années consenties par la Société, à titre accessoire à son activité principale, à des microentreprises, des PME ou à des entreprises de taille intermédiaire avec lesquels elle entretient des liens économiques le justifiant conformément à l'article L.511-6, 3 bis, alinéa 2 du Code monétaire et financier	RG	20.9.11
• Informations relatives à l'acquisition par la Société de ses propres actions en vue de les attribuer aux salariés et aux dirigeants conformément à l'article L.225-211 du Code de commerce	RG	21.1.4
• Injonctions ou sanctions pécuniaires pour pratiques anticoncurrentielles prononcées par l'Autorité de la concurrence conformément à l'article L.464-2 du Code de commerce	RG	20.9.12
• Participations réciproques	RG	7.2
• Prises de participation et prises de contrôle	RG	20.9.13
5.3. Rapport sur le gouvernement d'entreprise inclus dans le rapport de gestion par application des dispositions de l'article L.225-37 alinéa 6 du Code de commerce	RG	N/A
• Liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chaque mandataire social durant l'exercice	RG	14.1.2
• Conventions intervenues, directement ou par personnes interposées, entre, d'une part, l'un des mandataires sociaux ou l'un des actionnaires disposant d'une fraction des droits de vote supérieur à 10% d'une société, d'autre part, une autre société dont	RG	19

Rubriques	Informations exigées pour	Paragraphe du Document de Référence
la première possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, à l'exception des conventions portant sur des opérations conclues à des conditions normales		
<ul style="list-style-type: none"> • Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale des actionnaires dans le domaine des augmentations de capital, par application des articles L.225-129-1 et L.225-129-2 du Code de commerce et faisant apparaître l'utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice 	RG	21.1.6

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 2016, présentés aux pages 208 à 251, ainsi que les rapports du commissaire aux comptes afférent, présentés dans le document de référence enregistré auprès de l'AMF le 28 juillet 2017 sous le numéro R.17-060.

- Les comptes établis en normes IFRS et les comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2015, présentés aux pages 192 à 243, 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.

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 des réglementations applicables, notamment le Règlement général de l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** ») et le règlement européen MAR relatif aux abus de marché.

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 [.]

« 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 ».

1.3 RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE

Monsieur Jean-Christophe Montigny
Directeur administratif et financier
Adresse : SORBONNE UNIVERSITÉ 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 2017 figurant à la section 20.1 « Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 » 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	31/12/2016	31/12/2017
TOTAL ACTIF	8 393	25 947
Actifs non courants	2 501	2 512
<i>dont immobilisations incorporelles</i>	2 125	2 009
<i>dont immobilisations corporelles</i>	276	313
<i>dont autres actifs financiers non courants</i>	99	190
Actif courants	5 892	23 435
<i>dont autres créances</i>	2 827	3 578
<i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	3 066	19 857
TOTAL PASSIF	8 393	25 947
Total des capitaux propres	4 519	21 187
<i>Capitaux Propres, part du groupe</i>	4 549	21 217
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>	(30)	(31)
Passifs non courants	962	821
<i>dont engagements envers le personnel</i>	48	114
<i>dont dettes financières non courantes</i>	913	708
Passifs courants	2 913	3 939
<i>dont dettes financières courantes</i>	176	305
<i>dont dettes fournisseurs et comptes rattachés</i>	1 920	2 402
<i>dont dettes fiscales et sociales</i>	722	1 118
<i>dont autres créditeurs et dettes diverses</i>	94	113

Comptes de résultat simplifiés (en milliers d'euros) Normes IFRS	31/12/2016	31/12/2017
Produits opérationnels	1 667	2 550
<i>dont chiffre d'affaires net</i>	-	-
Charges opérationnelles	(9 609)	(12 458)
Résultat opérationnel	(7 942)	(9 908)
Résultat financier (1)	(13)	(1 501)
Résultat net	(7 954)	(11 409)
<i>Résultat net par action</i>	<i>(1,28)</i>	<i>(1,24)</i>

(1) Le résultat financier en 2017 est principalement lié à l'utilisation de la ligne de financement mise en place avec Bracknor Fund Limited (se référer à la section 9.1 et à la section 10.1.4 pour plus de détails sur ce financement).

Tableaux des flux de trésorerie simplifiés (en milliers d'euros) Normes IFRS	31/12/2016	31/12/2017
Flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles	(6 633)	(8 727)
<i>Dont capacité d'autofinancement</i>	<i>(6 848)</i>	<i>(8 873)</i>
<i>(-) Dont variation du BFR</i>	<i>(216)</i>	<i>(146)</i>
Flux de trésorerie lié aux activités d'investissement	(129)	(128)
Flux de trésorerie lié aux activités de financement (1)	407	25 649
Incidence des variations des cours de devises	12	(3)
Variation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie	(6 343)	16 791
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture	9 409	3 066
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture	3 066	19 857

(1) Les flux générés par les activités de financement en 2017 sont essentiellement issus des augmentations de capital, net de frais, pour 19,7 M€ et de l'utilisation de la ligne de financement mise en place avec Bracknor Fund Limited à hauteur de 6 M€.

Niveau d'endettement net (en milliers d'euros) Normes IFRS	31/12/2016	31/12/2017
+ Dettes financières non courantes	913	708
+ Dettes financières courantes	176	305
- Trésorerie et équivalents de trésorerie	(3 066)	(19 857)
Total endettement net (1)	(1 977)	(18 844)

(1) Le montant de la trésorerie et des équivalents de trésorerie est supérieur au montant des dettes financières.

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.

Sur les deux technologies de produits en développement, Biophytis concentre ses efforts de recherche et de développement dans la lutte contre la sarcopénie (dystrophie musculaire liée à l'âge) et contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Sur ces deux pathologies particulièrement invalidantes, la société dispose de candidats médicaments propriétaires entrant en phase 2b : Sarconeos, et en phase 1/2a : Macuneos.

Par ailleurs, Biophytis prépare actuellement des programmes de développement clinique de Phase 2 de Sarconeos dans la dystrophie musculaire de Duchenne, et de Macuneos dans la maladie de Stargardt, des indications orphelines, qui offrent un cadre réglementaire bien défini et une procédure accélérée de mise sur le marché.

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 clinique.

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 2019, 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 :

Paragrophes	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 sont nécessaires à l'obtention des autorisations de conduire les études cliniques et 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

Paragraphes	Typologies de risque	Risques
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	
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
4.5	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.

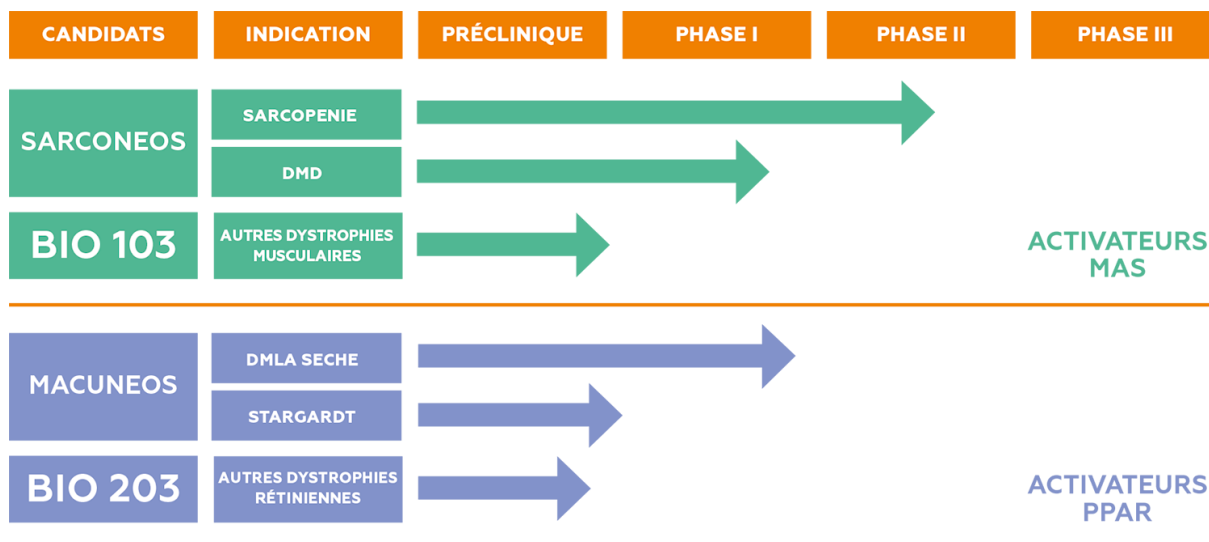
En outre, les autorités réglementaires des différents pays dans lesquels ses produits pourraient être commercialisés, peuvent avoir une interprétation des résultats différente de celle de la Société et pourraient, en tout état de cause, demander de façon discrétionnaire des tests supplémentaires ou imposer, 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 de toutes les 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 et notamment de ses principes actifs, 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.

La Société ne possède ni n'exploite actuellement aucune unité de fabrication.

La Société ne produit pas les candidats médicaments testés lors de ses essais précliniques et cliniques : elle ne dispose d'aucune usine de production et dépend en grande partie de tiers pour la fabrication de ses produits.

A titre d'exemple, concernant le candidat-médicament *Sarconeos*, la Société a recours, à la date du présent Document de Référence, d'une part à un fabricant unique du principe actif issu d'une matière première végétale et d'autre part à un fabricant d'unités thérapeutiques pour la réalisation de ses essais cliniques.

En adoptant une telle stratégie, et bien qu'elle a pris en compte certains de ces risques à travers des dispositions contractuelles, la Société ne maîtrise pas directement certains points clés du développement de ses produits, tels que :

- La qualité du produit fabriqué ;
- Les quantités cliniques et commerciales pouvant être fournies ;

- Les délais de livraison des unités thérapeutiques (lots pré-conditionnés et étiquetés spécifiquement pour une étude clinique donnée) ;
- La conformité aux lois et règlements applicables.

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 profils 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 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 sont nécessaires à l'obtention des autorisations de conduire les études cliniques et 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.

Dans le cadre de la préparation des études cliniques, des exigences complémentaires pourraient être formulées par les autorités des différents pays concernant les protocoles d'étude, les caractéristiques des patients, les durées de traitement et le suivi post traitement. Des divergences d'interprétation des résultats, des divergences entre les agences réglementaires des différents pays, des demandes d'études supplémentaires afin de préciser certains points ou visant certaines populations spécifiques, pourraient apparaître.

De même, lors des essais cliniques, la rapidité de recrutement des patients n'est pas entièrement garantie, même si le choix des centres et des partenaires sera toujours calibré en fonction des possibilités de recrutement. En outre, certaines demandes des autorités réglementaires pourraient, pour de nouvelles études, avoir un impact sur le recrutement, en le rendant plus complexe et/ou en le retardant.

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 SORBONNE UNIVERSITÉ 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 prévoit 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 précliniques et 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'intérêts

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.

Au cours de ses activités de recherche et de développement de candidats-médicaments, les chercheurs de la Société peuvent être également amenés à manipuler des Organismes Génétiquement Modifiés (OGM). L'innocuité pour les manipulateurs de ces substances est contrôlée par la Commission de Génie Génétique ;

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 des tranches 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 1.706.132 actions nouvelles, générant alors une dilution égale à 12,672%, sur la base du capital existant à ce jour et à 11,247%, 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 2.427.481 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 de la totalité 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	0,93	0,93	0,92	0,93
Après émission, conversion, et exercice complet des 3 tranches restantes	0,81	0,82	0,79	0,81

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 2017, les pertes cumulées selon les comptes établis en normes IFRS sur les deux derniers exercices clos s'élèvent à un montant total de 19 363 K€ dont une perte de 11 409 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 2017, après prise en compte de la perte nette dégagée sur l'exercice, le Groupe dispose de déficits reportables s'élevant à 34 558 K€. Ils se composent :

- de déficits fiscaux français indéfiniment reportables pour 34 200 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 354 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 4 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 2017 est de 2 549 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	155	74
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	26	234
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	1 178	210	908

* 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 au titre de l'exercice 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.

4.5 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 57.490 euros HT et 63.914 euros HT au cours des exercices clos les 31 décembre 2016 et 31 décembre 2017.

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 SORBONNE UNIVERSITÉ 4 place Jussieu 75005 Paris 1) Incendie et événements assimilés 2) Catastrophes naturelles 3) Événements naturels	1) 90.000 € 2) 90.000 €	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

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Montant des garanties	Expiration/Durée
		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)	3) 90.000 € 4) 30.000 € 5) Garanti 6) 20.000 € 7) 20.000 € 8) Garanti 9) Garanti 10) 30.000 €	contrat, soit le 1 ^{er} janvier.
Responsabilité Civile de l'entreprise	CNAHardy	<u>RC avant livraison des produits ou réception des travaux</u> 1. Tous dommages garantis confondus pour toutes les garanties sauf A, B et C, sans pouvoir excéder pour : 2. Dommages corporels 3. Dommages matériels et immatériels consécutifs confondus 4. Dommages immatériels non consécutifs 5. A/ faute inexcusable ; dommages corporels 6. B/ dommages aux biens confiés ; dommages matériels et immatériels confondus 7. C/ atteintes accidentelles à l'environnement ; dommages corporels, matériels et immatériels consécutifs confondus <u>RC après livraison des produits ou réception des travaux</u> 8. Tous dommages garantis confondus (corporels, matériels et immatériels)	<u>Limites</u> 1. 7.000.000 € / sinistre 2. 7.000.000 € / sinistre 3. 2.500.000 € / sinistre 4. 300.000 € / sinistre 5. 1.000.000 € / année d'assurance 6. 30.000 € / année d'assurance 7. 500.000 € / année d'assurance	En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction 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.

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Montant des garanties	Expiration/Durée
		9. Garantie USA/Canada 10. Défense/Recours	8. 5.000.000 € / année d'assurance 9. Garantie acquise 10. 50.000 € Franchise générale 5.000 €	
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
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
RC Essais thérapeutiques SARA INT France	CNAHardy	1.Responsabilité civile essais thérapeutiques	1 Par patient : 1.000.000 € Par protocole 6.000.000 € Par an : 10.000.000 €	Décembre 2017- Juin 2019
RC Essais thérapeutiques SARA INT Italie	CNAHardy	1.Responsabilité civile essais thérapeutiques	1 Par patient : 1.000.000 € Par protocole 7.500.000 € Par an : 7.500.000 €	Décembre 2017- Juin 2019
RC Essais thérapeutiques SARA INT Belgique	CNAHardy	1.Responsabilité civile essais thérapeutiques	1 Par patient : 400.000 € Par protocole 3.000.000 €	Décembre 2017- Juin 2019

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Montant des garanties	Expiration/Durée
RC Essais thérapeutiques SARA INT USA	CNAHardy	1.Responsabilité civile essais thérapeutiques	1 Par patient : 2.000.000 € Par protocole 2.000.000 € Par an : 2.000.000 €	Décembre 2017- Juin 2019
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	2.000.000 €	En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée à chaque échéance de paiement de prime, le 15 septembre de chaque année.
Bris de machines	ALBINGIA	Spectromètre Agilent	314.927 €	En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée à chaque échéance

Police d'assurance	Assureur	Risques couverts	Montant des garanties	Expiration/Durée
				de paiement de prime, le 1 ^{er} janvier de chaque année.
Assistance / rapatriement	ALBINGIA	Assistance/Rapatriement/ Frais de santé à l'étranger	Assistance : selon barème Santé 5.000.000 €	En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée à chaque échéance de paiement de prime, le 8 février 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. Les charges brutes de recherche et de développement se sont élevées à 9.592.977 euros au 31 décembre 2017 contre 6.787.760 au 31 décembre 2016.

Au 31 décembre 2017, le Groupe disposait de trésorerie et d'équivalents de trésorerie pour 19.857.390 €.

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.

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 2017, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 19.857.390 €, dont 10.000.000€ 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 est situé dans les locaux de Sorbonne Université – BC 9, Bâtiment A 4ème étage, 4 place Jussieu, 75005 Paris en vertu d'une Convention d'Occupation de Domaine Public (voir 8.1.1).

Téléphone : 01 44 27 23 00

Adresse électronique : investors@biophytis.com

Site internet : www.biophytis.com

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 (SORBONNE UNIVERSITÉ) 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 SORBONNE UNIVERSITÉ 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 SORBONNE UNIVERSITÉ).

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 - SORBONNE UNIVERSITÉ).

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 SORBONNE UNIVERSITÉ).

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

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 SORBONNE UNIVERSITÉ, 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 SORBONNE UNIVERSITÉ et IRIS Pharma).

Juillet 2015 : introduction en bourse sur Euronext Growth (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.

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.

Mars 2017 : Premières ouvertures de centres cliniques de l'étude SARA-OBS en Belgique et en France.

Avril 2017 : Sécurisation du financement de la Société par :

- Une augmentation de capital souscrite par plusieurs investisseurs privés dont Bracknor Fund, et le management, d'un montant de 3,7 M€, a été réalisée par l'émission de 1.310.431 actions nouvelles au prix unitaire de 2,85 €.
- Et, la mise en place d'une ligne de financement pouvant atteindre 15 M€, avec Bracknor Fund, sous la forme de 5 tranches de 3 M€ d'Obligations Remboursables en Numéraire ou en Actions Nouvelles ou Existantes assorties de BSA (ORNANEBSA).

Avril 2017 : Présentation de 4 travaux scientifiques et cliniques au congrès ICFSR 2017.

Avril 2017 : Dépôt de la demande de brevet n°17 53775 pour un nouveau composé au grade pharmaceutique (copropriété avec SORBONNE UNIVERSITÉ).

Mai 2017 : Inclusion du premier patient de l'étude clinique SARA-OBS aux Etats-Unis.

Mai 2017 : Tirage de la première tranche des bons d'émission d'obligations remboursables en numéraires et/ou en actions nouvelles et/ou existantes donnant lieu 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. La totalité des obligations émises a par la suite été convertie.

Juillet 2017 : Tirage d'une deuxième tranche de bons d'émission d'obligations remboursables en numéraires et/ou en actions nouvelles et/ou existantes donnant lieu 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. La totalité des obligations émises a par la suite été convertie.

Août 2017 : Nomination du Docteur Manfred Horst (ex-MSD) au poste de Directeur du Business Development.

Août 2017 : Dépôt de la demande de brevet n°17 58071 pour l'usage d'une famille de composés dans le traitement des myopathies (copropriété avec SORBONNE UNIVERSITÉ).

Septembre 2017 : Présentation de résultats positifs de Sarconeos dans un modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne au congrès international de la World Muscle Society 2017.

Septembre 2017 : Présentation de travaux scientifiques sur Macuneos dans la protection de la rétine au congrès Euretina 2017.

Octobre 2017 : Réalisation d'une augmentation de capital de 10,4 M€ par un placement privé et l'émission de 1.989.000 actions ordinaires nouvelles au prix unitaire de 5,25 euros au profit d'investisseurs qualifiés.

Octobre 2017 : Obtention l'approbation de la FDA (Food and Drug Agency, USA) pour lancer l'étude interventionnelle de phase 2b SARA-INT de Sarconeos dans la sarcopénie aux Etats-Unis.

Octobre 2017 : Nomination du Docteur Thomas Voit (University College London) au Comité Scientifique.

Octobre 2017 : Réalisation d'une augmentation de capital de 7,5 M€ par un placement privé et l'émission de 1.513.000 actions ordinaires nouvelles au prix unitaire de 5,00 euros au profit d'investisseurs qualifiés.

Décembre 2017 : Obtention l'approbation de l'AFMPS (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Belgique) pour lancer l'étude interventionnelle de phase 2b SARA-INT de Sarconeos dans la sarcopénie en Belgique.

Décembre 2017 : Présentation de plusieurs travaux scientifiques et cliniques sur Sarconeos au congrès SCWD 2017.

Février 2018 : Dépôt de la demande de brevet n°18 51778 pour l'usage d'une famille de composés dans la prévention de la perte de force musculaire lors d'une immobilisation (copropriété avec SORBONNE UNIVERSITÉ).

Mars 2018 : Présentation de plusieurs travaux scientifiques et cliniques sur Sarconeos au congrès ICFSR 2018.

Mai 2018 : la FDA (Food and Drug Administration) et l'EMA (European Medicines Agency) accordent le statut de Médicament Orphelin au candidat médicament Sarconeos dans la Dystrophie Musculaire ou myopathie de Duchenne (DMD).

Mai 2018 : inclusion du premier patient dans l'étude de phase 2b SARA-INT de Sarconeos dans la sarcopénie au centre clinique de Liège (Belgique).

Mai 2018 : Lors de l'assemblée générale ordinaire en date du 16 mai 2018, les actionnaires ont décidé (i) le renouvellement des mandats de Monsieur Stanislas Veillet, Monsieur Jean-Gérard Galvez et Madame Nadine Coulm en qualité d'administrateur pour une durée de trois (3) années qui prendra fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020, (ii) le non-renouvellement des mandats de Madame Marie-Claire Janailhac Fritsch et Madame Micheline Kergoat en qualité d'administrateur et (iii) la nomination de Monsieur Dimitri Batsis et Monsieur Eric Keith Rowinsky en qualité d'administrateur pour une durée de trois (3) années, qui prendra fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Lors du conseil d'administration en date du 16 mai 2018, les administrateurs ont décidé de :

- Comité d'audit: (i) nommer Madame Jean Franchi et renouveler le mandat de Madame Nadine Coulm en qualité de membre du comité d'audit et (ii) renouveler le mandat de Madame Nadine Coulm en qualité de président du comité d'audit ;
- Comité de rémunérations et de gouvernance : (i) nommer Monsieur Dimitri Batsis et renouveler le mandat de Monsieur Jean-Gérard Galvez en qualité de membre du comité de rémunérations et de gouvernance et (ii) renouveler le mandat de Monsieur Jean-Gérard Galvez en qualité de président du comité de rémunérations et de gouvernance ; et
- Président-Directeur Général : renouveler le mandat de Monsieur Stanislas Veillet en qualité de Président-Directeur Général pour la durée de son mandat d'administrateur, soit jusqu'à l'issue de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020, dans les mêmes conditions que celles prévues lors du conseil d'administration en date du 22 mai 2015.

Juin 2018 : nomination du Docteur Samuel AGUS (The Hebrew University of Jerusalem, Israël) au poste de Directeur Médical.

5.2 INVESTISSEMENTS

5.2.1 Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices

Montants en milliers d'euros	31/12/2016	31/12/2017
Immobilisations incorporelles	2	4
Immobilisations corporelles	127	123
<i>dont matériel et outillage*</i>	79	82

* y compris en contrat de location financement

Les principaux investissements au cours des exercices présentés 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 2018.

La Société n'utilise pas d'outils financiers complexes. L'excédent de trésorerie est placé sur des comptes à termes renouvelés mensuellement.

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, spécialisée dans les maladies liées au vieillissement. Elle développe des solutions thérapeutiques innovantes sur des pathologies dégénératives du vieillissement, sans traitement, en vue de restaurer les fonctions musculaires et visuelles. Ainsi, Biophytis concentre ses efforts de recherche et de développement dans la lutte contre la sarcopénie (dystrophie musculaire liée à l'âge) et contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Sur ces deux pathologies particulièrement invalidantes, la société dispose de candidats médicaments propriétaires entrant en phase 2b : Sarconeos, et en phase 1/2a : Macuneos.

Par ailleurs, Biophytis prépare actuellement des programmes de développement clinique de Phase 2 de Sarconeos dans la dystrophie musculaire de Duchenne, et de Macuneos dans la maladie de Stargardt, des indications orphelines, qui offrent un cadre réglementaire bien défini et une procédure accélérée de mise sur le marché.

Le modèle économique de Biophytis 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.

Installée sur le campus de Sorbonne Université (Paris), Biophytis s'appuie sur des collaborations de recherche de premier plan avec l'Institut de Biologie Paris Seine, l'Institut de Myologie et l'Institut de la Vision.

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

6.1 RECHERCHE TRANSLATIONNELLE DES PROCESSUS DEGENERATIFS DU VIEILLISSEMENT

BIOPHYTIS développe des petites molécules, dérivées de substances naturelles, pour augmenter la résilience biologique aux stress cellulaires et lutter ainsi contre le vieillissement et les maladies liées à l'âge.

Les organismes vivants sont continuellement soumis à des stress de natures très diverses, physiques ou chimiques qui peuvent affecter leur fonctionnement. Les tissus et cellules de ces organismes se défendent contre ces stress par des mécanismes de résilience variés tels que la production de substances antioxydantes et l'activation de mécanismes enzymatiques de détoxification, ou bien le remplacement des molécules ou des cellules endommagées. Avec l'avancée en âge – ou à cause d'un défaut génétique –, alors que les stress s'accumulent, ces mécanismes de résilience perdent de leur efficacité, à cause d'un fonctionnement altéré des cellules et des organes, conduisant ainsi à l'accumulation de « déchets » variés qui sont à l'origine de pathologies multiples.

Les plantes produisent de très nombreuses molécules en particulier des métabolites secondaires qui sont utiles à leur propre protection, mais qui sont également susceptibles d'avoir des effets bénéfiques chez ceux qui les consomment car les voies de signalisation qu'elles activent sont conservées au cours de l'évolution ; les métabolites secondaires de plantes sont déjà à l'origine de nombreux médicaments utilisés dans le traitement de maladies métaboliques ou inflammatoires. Quelques-uns de ces métabolites agissent contre la souffrance cellulaire et les dysfonctionnements des organes, en rétablissant l'efficacité des mécanismes protecteurs, et permettent donc d'envisager le développement de médicaments pour traiter les maladies liées à l'âge.

Biophytis a identifié de tels composés à partir d'une collection unique de substances naturelles végétales. Après avoir testé leur efficacité sur des modèles cellulaires et animaux de maladies liées à l'âge, Biophytis a procédé à la détermination de leur mécanisme d'action. Il s'agit d'une approche dite de pharmacologie inverse qui a permis de découvrir des structures chimiques originales activant des cibles augmentant la résilience biologique au stress et susceptibles de ralentir le vieillissement. Biophytis a développé un portefeuille de candidats médicaments en développement dans le traitement de maladies liées à l'âge. Deux candidats médicaments sont en développement clinique – Sarconeos dans le traitement de la Sarcopénie et d'une dystrophie musculaire génétique (myopathie de Duchenne), Macuneos dans le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée l'Âge (DMLA) et d'une rétinopathie génétique (maladie de Stargardt).

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, perte de la mobilité,

DMLA ...). Cette population devrait doubler d'ici à 2050 pour atteindre deux milliards d'individus dont 500 millions seront atteints de dégénérescence physique (sarcopénie, maladies ostéo-articulaires), 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.

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 pathologie. 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 son alimentation, Biophytis a identifié des composés qui offrent a priori un profil pharmacologique extrêmement favorable.

6.1.1 Processus dégénératifs, science du vieillissement

Dans l'espèce humaine, l'espérance de vie à la naissance et l'espérance de vie à 65 ans ont considérablement augmenté : la première grâce à la diminution de la mortalité infantile et l'amélioration des conditions d'hygiène depuis le début du XXe siècle, la seconde par la diminution plus récente de la morbidité chez la personne âgée grâce aux progrès de la médecine. Les humains vivent en moyenne 80 ans et leur mort survient à l'issue d'un lent processus de vieillissement, au cours duquel leurs performances physiques et cognitives diminuent progressivement, à des rythmes variables selon les individus. Sur ce déclin fonctionnel lié au vieillissement dit « normal », très fréquent mais non inéluctable, peuvent se greffer diverses maladies dégénératives d'origines identifiées ou au moins identifiables. Ces « pathologies » dont la fréquence augmente de façon importante avec l'âge, portent donc des noms en relation avec les fonctions concernées : maladies neuro-dégénératives (Parkinson, Alzheimer, ...), altération des fonctions sensorielles (surdité, dégénérescence maculaire liée à l'âge – DMLA, ...), altération des fonctions ostéo-musculaires (sarcopénie, ostéoporose, fragilité, ...), cardiaques (cardiomyopathies), rénales (insuffisance rénale). Il est à noter que ces pathologies, généralement « chroniques » sont très souvent associées chez un même patient âgé (polypathologie) et qu'elles peuvent souvent se « décompenser » l'une l'autre avec survenue de complications aiguës à l'occasion de stress variés parfois minimes (chutes, fractures, infections). La combinaison de ces pathologies et complications conduit inéluctablement à l'affaiblissement morbide du patient.

Le vieillissement du corps n'affecte pas tous les individus de façon équivalente, et certains voient leurs fonctions se maintenir bien plus longtemps que d'autres. La longévité dépend très généralement de deux types de facteurs : des facteurs génétiques appelés « gérontogènes » et des facteurs environnementaux. Dans une même espèce, les facteurs génétiques individuels interviennent, comme le montre la comparaison entre jumeaux monozygotes (vrais jumeaux) et dizygotes (faux jumeaux), la différence d'âge au décès du second jumeau étant plus grande chez les dizygotes. Les facteurs liés à l'environnement jouent également un rôle très important, en particulier l'activité physique, la qualité de la nutrition, voire l'exposition à des substances nocives (polluants, toxines) ou au stress. Pour les individus « préservés », le maintien prolongé en bonne santé correspond à ce que les anglo-saxons appellent le « healthy ageing » et représente donc un objectif fondamental pour de nombreuses recherches visant à

² Source OMS – EWGSOP

ralentir/retarder les dégradations fonctionnelles et à maintenir autonomie et bonne qualité de vie³. Pour y arriver, il convient au préalable de bien appréhender les causes du vieillissement.

Répondre à cette question n'est pas chose simple. C'est grâce à l'essor récent de la génétique et de la biologie du vieillissement que l'on a pu comprendre les principaux phénomènes et mécanismes du vieillissement au niveau cellulaire et moléculaire. Ces mécanismes ne sont pas exclusifs les uns des autres, et sont donc susceptibles d'agir de façon additive, voire synergique.

Tout d'abord une question fondamentale se pose : les mécanismes qui permettent à un organisme entier et à une cellule de vivre longtemps sont-ils les mêmes ? Pour y répondre, il est essentiel de confronter ces deux niveaux d'étude, à savoir la longévité de l'organisme entier et la longévité de la cellule.

Voies métaboliques et vieillissement

Toute cellule est le siège de milliers de réactions biochimiques qui mettent en jeu de très nombreuses molécules essentielles au bon fonctionnement de l'organisme. C'est ce que l'on appelle le métabolisme. Les différentes voies métaboliques forment des réseaux particulièrement complexes et finement régulés, du fait d'un environnement cellulaire très dynamique.

Quelles sont les voies métaboliques capables d'agir sur la longévité de façon concertée et harmonieuse dans tout l'organisme et quels réseaux de gènes impliquent-elles ? La première et la plus connue des voies métaboliques est celle dite de l'insuline. En 1993, Cynthia Kenyon a découvert le premier gène capable d'augmenter la durée de vie de du nématode *C. elegans* : le gène *daf-2*⁴. Par la suite, tout le réseau des gènes impliqués dans cette première voie a été identifié : son activation permet l'entrée dans le noyau de la cellule de la protéine *daf-16* qui stimule l'expression de gènes s'opposant au processus de vieillissement – l'homologue de *daf-16* chez l'humain est la protéine FOXO-3 qui joue un rôle similaire. *Daf-2* est l'équivalent chez *C. elegans* du récepteur de l'insuline chez l'Homme, d'où le nom de cette voie de signalisation que l'on retrouve chez de nombreuses espèces, de la drosophile aux mammifères dont la souris et l'Homme, même si elle se complexifie chez ces derniers⁵. L'ensemble des gènes cibles de cette voie a été ensuite identifié dans plusieurs types cellulaires. S'y associe une voie dite de l'enzyme mTOR (de l'anglais mammalian target of rapamycin, en français « cible de l'antibiotique rapamycine chez les mammifères »), qui participe à de nombreuses régulations moléculaires/métaboliques.

Il existe une autre voie métabolique importante dans la longévité : celle de la restriction calorique. On peut augmenter expérimentalement la longévité en réduisant de 30 à 40 % l'apport calorique, sans bien sûr créer de carence, que ce soit chez la levure, les vers, les souris ou les primates, et même chez l'homme⁶. Mais la généralisation d'une restriction calorique n'est pas vraiment envisageable chez l'Homme ! L'idée est plutôt est de trouver des molécules qui miment l'effet de cette restriction calorique. Les gènes impliqués sont

³ Balistreri CR.2018. Anti-inflamm-aging and/or anti-age-related disease emerging treatments : a historical alchemy or revolutionary effective procedures ? *Mediators of Inflammation* 2018 : article ID 3705389.

⁴ Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. 1993. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 366 (6454) : 461-464.

⁵ Martins R, Lithgow GJ, Link W. 2016. Long life FOXO : unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity. *Aging Cell*. 15 : 196-207.

⁶ Redman LM, Smith SR, Burton JH, Martin CK, Il'yasova D, Ravussin E. 2018. Metabolic slowing and reduced oxidative damage with sustained caloric restriction support the rate of living and oxidative damage theories of aging. *Cell Metabolism* 27 : 1-11.

nombreux : on peut citer la famille de molécules appelées sirtuines qui régulent le métabolisme des lipides et du glucose et qui sont activées, entre autres, par un composant du vin, le resvératrol ; l'activation de ces gènes agit sur les mitochondries. La voie du métabolisme de la mitochondrie est d'ailleurs elle aussi l'objet de nombreuses études actuellement dans la biologie du vieillissement.

Évidemment, il a été tentant de voir si les humains ayant vécu très longtemps possédaient des variants spécifiques de certains de ces gérontogènes et s'ils jouaient aussi un rôle dans notre espèce, mais les résultats ne sont pas très probants pour l'instant, à l'exception de FOXO3, équivalent chez l'Homme de daf16.

Mécanismes protecteurs et délétères des cellules



Ces voies métaboliques de la longévité étant identifiées, il est capital de comprendre comment l'effet, au niveau de l'organisme entier, de ces diverses voies métaboliques et leur mise en jeu éventuelle par des facteurs de l'environnement, régulent les mécanismes qui permettent à une population cellulaire donnée (levure, bactérie, cellule humaine en culture...) de vivre plus ou moins longtemps.

Sous l'effet du temps, toute une série de phénomènes intriqués se mettent en place au niveau cellulaire. Une des grandes découvertes de la biologie du vieillissement est que ces phénomènes sont communs à toutes les cellules, aussi bien celles du cœur, du foie et du rein que les neurones. Très schématiquement, ces mécanismes sont de deux types : les phénomènes qui détériorent la cellule et ceux qui la protègent. Au cours du vieillissement malheureusement, les phénomènes délétères ont tendance à s'amplifier et les phénomènes protecteurs à se dégrader. Les détériorations cellulaires sont donc dues à une augmentation avec le temps de plusieurs processus toxiques ou délétères.

Au cours de la vie, la plupart de nos organes sont « remis à neuf » en quelque sorte, grâce la multiplication ou division cellulaire. Dès 1965, Leonard Hayflick, a montré qu'au bout de

cinquante divisions environ, toute cellule ou presque mise en culture cesse de se multiplier⁷. Cet arrêt caractérise l'état de sénescence, qui peut conduire à un état de quiescence, de « repos » cellulaire, mais ces cellules peuvent aussi continuer à vieillir. Elles sont ensuite absorbées et « digérées » par des cellules du système immunitaire, les macrophages (phénomène de phagocytose). Avec l'âge, ce système de nettoyage devient moins efficace, les cellules sénescents s'accumulent et sécrètent des molécules responsables d'inflammations chroniques, souvent associées à des maladies liées à l'âge (on parle alors d'inflammasome)⁸. L'étude de ces phénomènes pourrait conduire à mettre au point une nouvelle classe de médicaments dits « sénolytiques », pour diminuer le nombre de cellules sénescents toxiques.

Autre progrès essentiel : la découverte du rôle des télomères et de la télomérase dans le maintien de l'intégrité du génome, le contrôle du vieillissement et la prolifération cellulaire qui a valu en 2009 le prix Nobel de médecine à Elizabeth Blackburn, Carol Greider et Jack Szostak. Les télomères sont des séquences répétées de l'ADN placées à l'extrémité des chromosomes et qui protègent ceux-ci de la dégradation. Mais à chaque division cellulaire, ils sont raccourcis. Quand leur longueur atteint un seuil limite, la cellule arrête de se diviser et entre en sénescence mais, grâce à la télomérase, le phénomène n'est pas inéluctable^{9,10}. En effet cette enzyme est capable de reconstituer l'extrémité des chromosomes, quoique de moins en moins efficacement avec l'âge. En 2011, des chercheurs de Harvard ont réussi à inverser le processus de vieillissement en modifiant l'activité de cette enzyme. Mais l'activité mal contrôlée de la télomérase peut aussi induire des divisions cellulaires anormales conduisant à des cellules immortelles dont la production peut entraîner des cancers associés au vieillissement.

Parmi les phénomènes qui détériorent la cellule, il y a aussi le « stress oxydatif », c'est-à-dire la production des radicaux libres (les « espèces réactives de l'oxygène – ROS – ou de l'azote – NOS ») qui, à petites doses, sont indispensables au bon fonctionnement cellulaire, mais dont l'excès devient toxique ; cet excès peut être dû à une surproduction ou au contraire à une baisse des mécanismes d'élimination des radicaux libres et de défense anti-oxydante (enzymes anti-oxydantes comme les catalases, peroxydases, superoxyde-dismutases), ou à une baisse de la quantité de petites molécules anti-oxydantes (glutathion, vitamines C et E, quinones ...) endogènes ou apportées par l'alimentation¹¹. Un phénomène important et souvent lié au stress oxydatif est l'inflammation, dont l'intensité augmente au cours du vieillissement (on parle « d'inflammaging »)¹² et dont l'étude a été révolutionnée par la découverte des molécules médiatrices de l'inflammation, en particulier la famille des cytokines ou interleukines inflammatoires. Ces mécanismes placent le dysfonctionnement des mitochondries et la production exagérée de radicaux libres comme un mécanisme précoce commun à l'ensemble des pathologies du vieillissement¹³. Les radicaux libres sont de fait à

⁷ Hayflick L. 1965. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 37 : 614-636.

⁸ Ventura MT, Casciaro M, Gangemi S, Buquicchio R. 2017. Immunosenescence in aging : between immune cells depletion and cytokines up-regulation. *Clin. Mol. Allergy* 15 : 21. doi : 10.1186/s12948-017-0077-0.

⁹ Blackburn EH, Epel ES, Lin J. 2015. Human telomere biology : a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science* 350 (6265): 1193-1198.

¹⁰ Da Silva Neto Trajano LA, Lima Trajano ET, dos Santos Silva MA, Stumbo AC, Mencalha AL, de Souza da Fonseca a. 2018. Genomic stability and telomere regulation in skeletal muscle tissue. *Biomed Pharmacother.* 98 : 907-915.

¹¹ Fusco D, Colloca G, Lo Monaco MR, Cesari M. 2007. Effect of antioxidant supplementation on the aging process. *Clinical Interventions in Aging* 2 (3): 377-387.

¹² Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, Panourgia MP, Invidia L, Celani L, Scurti M, Cevenini E, Castellani GC, Salvioli S. 2007. Inflammaging and anti-inflammaging : a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev.* 128 : 92-105.

¹³ Theurey P, Pizzo P. 2018. The aging mitochondria. *Genes* 9 : 22, doi : 10.3390/genes9010022.

l'origine de processus inflammatoires qui se développent avec l'âge, et cette inflammation chronique a des conséquences dommageables sur le fonctionnement de nombreux types cellulaires et de nombreux tissus¹⁴.

Enfin, les cellules peuvent se suicider ! C'est la mort cellulaire qui existe sous différentes formes, dont l'autophagie et l'apoptose (aussi appelée « mort cellulaire programmée »). Le suicide cellulaire est un phénomène naturel et physiologique au cours du développement de l'embryon et dont les voies de signalisation sont bien connues maintenant, mais il peut être réactivé au cours du vieillissement et dans certaines pathologies. Avec le temps, la prolifération s'essouffle et l'apoptose gagne du terrain.

Comme nous l'avons déjà dit, il existe aussi des phénomènes protecteurs des cellules. Tous les organismes vivants possèdent des mécanismes de réponse aux différentes formes de stress cellulaire, soit aigus et répétés soit chroniques. Ils évitent que des dommages trop importants s'accumulent dans les cellules, et affectent le maintien des fonctions vitales, en particulier au cours du vieillissement. Cette capacité biologique d'un organisme à compenser le stress cellulaire et à rester fonctionnel est appelée « Résilience Biologique ». Les mécanismes qui sous-tendent cette résilience sont multiples. Ils reposent sur des voies de signalisation moléculaires complexes et souvent interconnectées qui agissent à l'échelle de la cellule et des organes grâce à la communication intercellulaire, mais aussi à celle de l'organisme entier grâce à des phénomènes de communication humorale et immunitaire. Ils sont notamment sous le contrôle de facteurs de transcription et de récepteurs nucléaires véritables « gardiens cellulaires » capables de percevoir les signaux de stress et de coordonner la réponse collective des réseaux de gènes pour conserver l'équilibre fonctionnel de la cellule. Ces "gardiens cellulaires" possèdent un large spectre d'action autour du métabolisme, du « contrôle qualité » des composants cellulaires, de la survie cellulaire, et couvrent aussi le maintien des réserves de cellules souches.

Parmi ces mécanismes, on peut citer ceux qui assurent le maintien de protéines en bon état de fonctionnement (grâce aux protéines chaperonnes), ou au contraire ceux qui éliminent des protéines qui vieillissent mal. Dans les cellules, de toutes « petites usines » de plusieurs centaines de protéines, appelées « protéasomes », se chargent d'éliminer les « vieilles » protéines¹⁵. Le problème est que ces protéasomes eux-aussi vieillissent, et leur efficacité pour digérer les vieilles protéines baisse avec le temps. Il existe aussi des phénomènes d'autophagie qui favorisent le « recyclage » du contenu cellulaire. Dans la plupart des situations, l'autophagie est bénéfique pour la cellule car elle en permet la survie, mais si elle est exacerbée, elle peut provoquer sa mort. Il peut donc se produire une « accumulation de déchets » qui représenterait une source de toxicité pour les cellules ; il faut prendre ce terme dans un sens très large, qui comprend aussi bien des protéines altérées (donc non fonctionnelles – ex. peptide amyloïde, protéines oxydées, protéines glyquées) que des déchets du métabolisme (lipofuscines, déchets azotés, ...).

Autres protecteurs de la cellule, des enzymes spécialisées, comme les célèbres PARPs, qui permettent de réparer dans les doubles brins de l'ADN les lésions induites par de nombreux facteurs, dont les radicaux libres (voir supra) : ces lésions peuvent bloquer ou corrompre la réplication (ou synthèse) de l'ADN¹⁶. Plus généralement, avec le temps, l'ADN cellulaire (nucléaire et/ou mitochondrial) accumule des mutations suite à des erreurs lors de sa

¹⁴ Dalle S, Rossmeislova L, Koppo K. 2017. The role of inflammation in age-related sarcopenia. *Front. Physiol.* 8 : 1045. doi : 10.3389/fphys.2017.01045.

¹⁵ Vilchez D, Saez I, Dillin A. 2014. The role of protein clearance mechanisms in organismal ageing and age-related diseases. *Nature Communications* 5 : 5659

¹⁶ Vida A, Márton J, Mikó E, Bai P. 2017. Metabolic roles of poly (ADP-ribose) polymerases. *Semin. Cell Dev. Biol.* 63 : 135-143.

duplication (mutations somatiques) et de façon aléatoire, ces mutations finissent par produire des effets délétères.

Ces mécanismes de résilience sont présents dans tous les types de cellules et de tissus mais leur efficacité peut varier selon les organes, les individus et elle diminue au cours du vieillissement. La robustesse des mécanismes de résilience biologique joue un rôle essentiel dans la longévité en bonne santé et dans la résistance aux maladies liées à l'âge

Vieillessement des organes

Conjointement au processus de vieillissement proprement dit (l'effet du temps qui passe sur les organismes et les cellules), il existe aussi des maladies dont la fréquence augmente avec l'âge (maladies neuro-dégénératives, vasculaires, articulaires etc..). Ces maladies ont des causes précises que la médecine actuelle cherche à identifier de plus en plus finement, et qui souvent agissent de manière prédominante sur des organes particuliers. Il est nécessaire de souligner un point physiopathologique important : dans les organes touchés, ces processus pathologiques agissent généralement sur les phénomènes élémentaires que nous avons déjà décrit pour le vieillissement lui même, et cette conjonction explique pourquoi la fréquence de ces maladies augmente beaucoup avec l'âge.

Les différentes cellules du corps humain ne sont pas affectées de la même façon. Dans le cas particulier des cellules nerveuses, qui ne se divisent pas, les perturbations métaboliques se traduiront par leur mort progressive. La perte de neurones ne pourra pas être indéfiniment compensée par la plasticité des cellules restantes et la réorganisation de leurs connexions (d'où la baisse des fonctions cognitives dans les maladies neuro-dégénératives)¹⁷. Dans un autre domaine, la perte de motoneurones aura des conséquences sur les muscles qu'ils innervent (théorie du « dying-back » axonal dans la sarcopénie), et donc la mobilité des individus ; la perte de cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (des neurones modifiés) puis des photorécepteurs associés conduira à la perte progressive de la vision centrale (DMLA).

D'autres organes, en revanche, sont l'objet d'un renouvellement régulier de leurs composants. Ce phénomène est particulièrement spectaculaire dans le cas de l'épithélium du tube digestif et du foie, mais s'avère également important pour d'autres organes comme les muscles squelettiques, qui peuvent être endommagés lors d'exercices physiques répétés. La capacité régénérative importante de ces derniers dépend de la présence des cellules satellites (cellules-souches musculaires) dont le nombre va progressivement diminuer au cours du vieillissement¹⁸.

Le vieillissement est à l'évidence un processus complexe, multifactoriel, qui se manifeste de façon différente selon les organes considérés. On peut/doit donc l'attaquer à des niveaux plus ou moins précoces et adaptés à la cible visée.

S'agissant de cellules non renouvelables, il s'agit de les maintenir en bon état, et donc de les « aider » à se défendre contre des agressions d'origine interne ou externe, et en particulier contre les stress oxydatifs. Différentes stratégies sont envisageables : (1) la consommation de substances anti-oxydantes d'origine végétale ou de synthèse, (2) une augmentation des

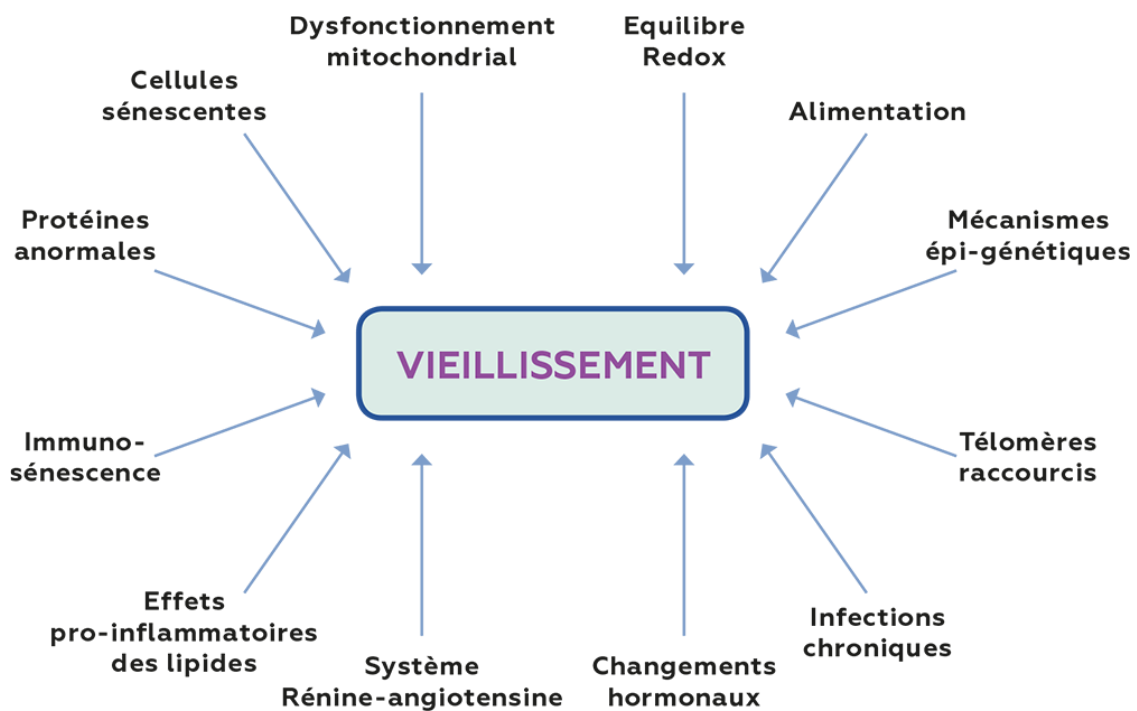
¹⁷ Yaron A, Schuldiner O. 2016. Common and divergent mechanisms in developmental neuronal remodeling and dying back neurodegeneration. *Current Biology* 26 : R628-R639.

¹⁸ Bigot A, Duddy WJ, Ouandaogo ZG, Negroni E, Mariot V, Ghimbovschi S, Harmon B, Wielgosik A, Loiseau C, Devaney J, Dumonceaux J, Butler-Browne G, Mouly V, Duguez S. 2015. Age-associated methylation suppresses SPRY1, leading to a failure of re-quiescence and loss of the reserve stem cell pool in elderly muscle. *Cell Reports* 13 : 1-11.

défenses antioxydantes enzymatiques des cellules, (3) un renforcement des mécanismes de survie, (4) une amélioration du fonctionnement des mitochondries ou (5) l'inhibition de certaines enzymes (oxydases) productrices de ROS.

S'agissant de cellules renouvelables, il est également avantageux de les protéger, afin de réduire le recours aux processus régénératifs, qui sont susceptibles de s'épuiser. Mais il peut également être intéressant d'agir sur les cellules-souches, afin de favoriser le maintien de leur population et/ou leur prolifération (préservation de la capacité réparatrice).

Il convient enfin de ne pas oublier que les différents organes communiquent entre eux, et que ces nombreuses communications mettent en jeu des molécules diffusibles à courte distance (facteurs autocrines ou paracrines) et à plus longue distance (hormones) indispensable pour coordonner l'activité des différents organes. Le vieillissement des glandes endocrines et les modifications liées à l'âge du contexte hormonal sont donc importants à prendre en considération, car le vieillissement d'un organe n'est pas un processus autonome et sans conséquences sur le vieillissement d'autres organes (ex. *cachexies* liées à une insuffisance cardiaque ou rénale). Nous le verrons plus loin avec l'implication du système endocrine dans la sarcopénie¹⁹.



Les nombreux mécanismes à l'origine du vieillissement (d'après Fougère et al., 2017, modifié)²⁰.

Cas des maladies dégénératives précoces

Certaines mutations géniques sont à l'origine de pathologies rares (maladies « orphelines ») qui se traduisent par l'apparition précoce de symptômes qui s'apparentent à ceux observés lors du vieillissement « normal » : en dehors du cas particulièrement dramatique et rarissime de la progeria, qui provoque un vieillissement accéléré général²¹, il existe diverses pathologies

¹⁹ Vitale G, Cesari M, Mari D. 2016. Aging of the endocrine system and its potential impact on sarcopenia. *Eur J Internal Medicine* 35 : 10-15.

²⁰ Fougère B, Boulanger E, Nourhashémi F, Guyonnet S, Cesari M. 2017. Chronic inflammation : accelerator of biological aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 72 (9): 1218-1225.

²¹ Strandgren C, Revêchon G, Carvajal AC, Eriksson M. 2017. Emerging candidate treatment strategies for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Biochem. Soc. Trans.* 45 : 1279-1293.

qui affectent plus particulièrement un organe pour lequel le gène déficient joue un rôle essentiel. On peut citer ainsi le cas des muscles squelettiques (myopathies génétiques) ou de la rétine (ex. maladie de Stargardt), dont les pathologies se rapprochent respectivement de la sarcopénie et de la DMLA. Pour le muscle, la myopathie de Duchenne est caractérisée par une grande fragilité des fibres musculaires et un épuisement précoce des capacités de régénération et, dans la rétine, la maladie de Stargardt s'accompagne d'une accumulation de déchets métaboliques liés à la photo-oxydation.

Les traitements envisagés dans le cadre du vieillissement ne peuvent bien évidemment pas prétendre corriger les anomalies génétiques, mais ils sont susceptibles de :

- ralentir les processus dégénératifs en absence de traitements par thérapie génique ou thérapie cellulaire, voire
- venir en complément de ceux-ci lorsqu'ils existent.

Afin de ralentir le vieillissement (et les pathologies apparentées), une stratégie possible consiste à tirer parti des connaissances issues des médecines traditionnelles, qui ont identifié des plantes contenant des principes actifs et dénuées d'effets toxiques. Rappelons que les plantes ont été et continuent d'être la source de très nombreux médicaments, ou de molécules actives à partir desquelles des analogues ont été dérivés pour devenir des médicaments^{22,23}. Partant de molécules naturelles qui ont démontré des effets bénéfiques sur un organe d'intérêt, il est possible de développer des programmes de recherche pour mieux comprendre comment elles agissent (identifier le (ou les) récepteur (s) qu'elles ciblent). Cette approche correspond à ce que l'on appelle la pharmacologie inverse (voir § 6.1.2)²⁴, qui représente une alternative à la pharmacologie classique, qui procède par criblage de molécules actives sur une cible, mais qui se trouve ensuite souvent confrontée à des effets indésirables sur d'autres cibles, rendant ces molécules inutilisables.

6.1.2 La stratégie de développement de candidats médicaments

Les années 90 ont vu le développement de la chimie combinatoire associée aux tests de criblage à haut débit sur de nouvelles cibles moléculaires à fort potentiel. L'avènement de cette nouvelle pharmacologie qui permettait d'identifier les molécules hautement sélectives et affines offrait alors de grandes promesses. Cependant, et de manière relativement paradoxale, l'industrie pharmaceutique a traversé une crise de productivité liée 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 *métabolites secondaires* des 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 ou pathogènes : elles sont naturellement « bioactives », et semblent démontrer que les pharmacophores des molécules naturelles sont meilleurs que ceux fournis par la chimie combinatoire. Cette propriété originale fait qu'ils représentent encore la source principale de la découverte de nouveaux médicaments : plus

²² David B, Wolfender JL, Dias DA. 2015. The pharmaceutical industry and natural products : historical status and new trends. *Phytochem Rev.*, 14 : 299-315.

²³ Harvey AL, Edrada-Ebel R, Quinn RJ. 2015. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nature Reviews Drug Discovery* 14 : 111-129.

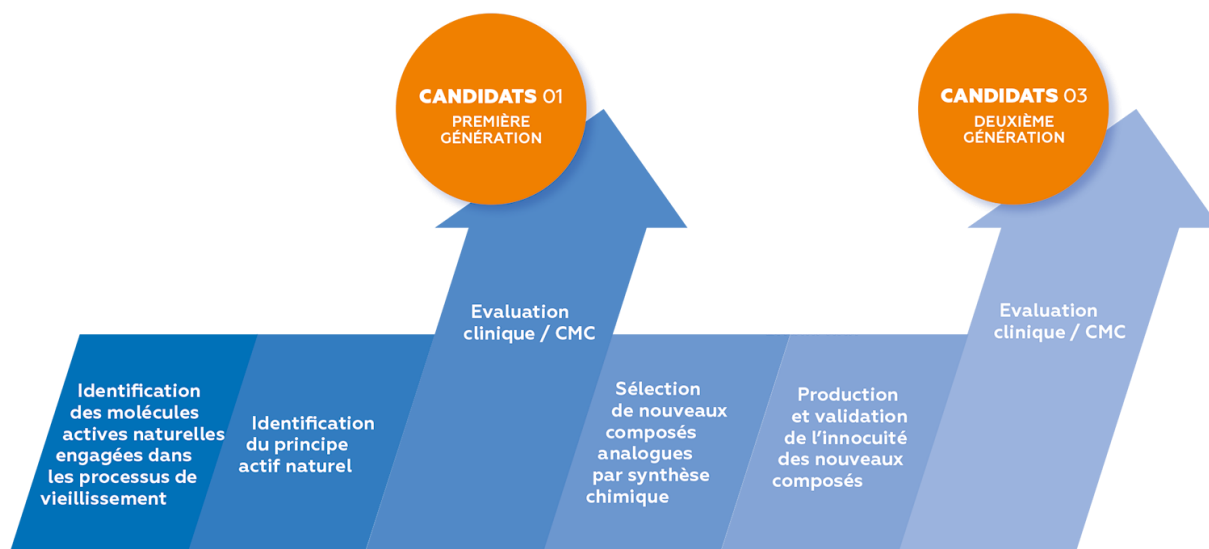
²⁴ Blondeau S, Do QT, Scior T, Bernard P, Morin-Allory L. 2010. Reverse pharmacology : another way to harness the generosity of nature. *Curr. Pharmaceutical Design* 16 (15): 1682-1696.

de 50% des médicaments enregistrés par la FDA dans les 30 dernières années sont dérivés de principes actifs naturels (Li & Vederas, 2009²⁵, David et al., 2015²⁶)

On l'aura compris, les molécules actives d'origine naturelle représentent toujours à l'heure actuelle une source importante de la pharmacopée. Toutefois, les cibles de la plupart de celles-ci demeurent inconnues. Il en résulte que les systèmes à haut débit sur cibles pré-identifiées développés ces dernières décennies ne sont pas directement applicables à la caractérisation des molécules naturelles. En termes de développement pharmaceutique il est par conséquent nécessaire de mettre en œuvre une pharmacologie dite « inverse » pour les composés naturels qui ont démontré, parfois de longue date, à la fois leur innocuité et leur efficacité.

La pharmacologie inverse, telle que pratiquée par Biophytis, est initiée par un test phénotypique de composés naturels. A l'inverse de la pharmacologie classique, elle procède de la clinique vers le laboratoire avec l'objectif d'identifier la cible moléculaire et le mécanisme d'action du composé. Les informations collectées permettent alors d'améliorer (1) la structure des composés par chimie médicinale (études de relations structure-activité), (2) leurs caractéristiques métaboliques et pharmacocinétiques afin d'accroître leur efficacité.

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 *dérivé* propriétaire du principe actif naturel, issu de la production par synthèse chimique (ou héli-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 ou médicinale 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.

²⁵ Li, J.W. and Vederas, J.C. (2009) Drug discovery and natural products : end of an era or an endless frontier ? Science 325, 161–165

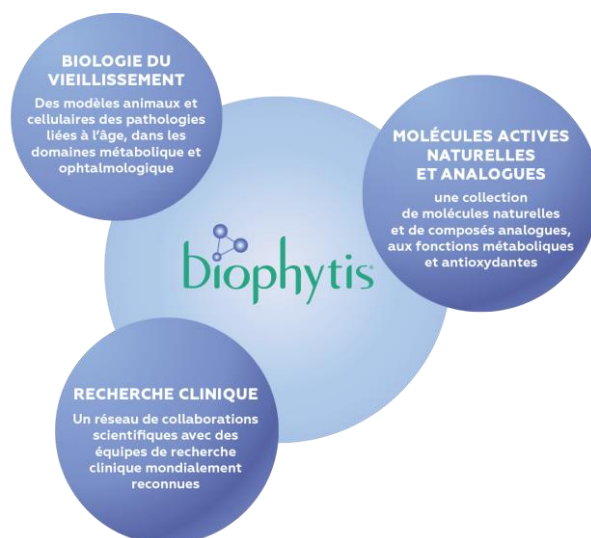
²⁶ David B, Wolfender JL, Dias DA. 2015. The pharmaceutical industry and natural products : historical status and new trends. *Phytochem Rev.*, 14 : 299-315.

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 leurs 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.

6.1.3 La plateforme de recherche translationnelle

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 molécules actives naturelles font l'objet depuis une dizaine d'années 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, 2007²⁷). 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.



Installée au sein du campus de Sorbonne Université (anciennement Université Pierre et Marie Curie, UPMC), son partenaire scientifique historique, Biophytis a :

(i) constitué, en partenariat avec l'Institut de Biologie Paris Seine de Sorbonne Université, une collection de principes actifs naturels appartenant à plusieurs classes chimiques (triterpénoïdes, polyphénols et *caroténoïdes*) issus de plantes alimentaires et médicinales,

²⁷ 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.

(ii) développé des modèles cellulaires et animaux des pathologies liées à l'âge objets de ses recherches, en collaboration avec des équipes de recherche biomédicale et des instituts de *recherche translationnelle* de Sorbonne Université.



Sorbonne Université : Sorbonne Université a vu le jour le 1^{er} janvier 2018. Elle résulte de la fusion des universités Pierre et Marie Curie (UPMC, Paris 6) et Sorbonne (Paris 4). Sorbonne Université est une université parisienne, notamment spécialisée en sciences et médecine établie 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. Six mille enseignants-chercheurs et chercheurs y travaillent, et elle héberge 100 laboratoires de recherche. Au classement de Shanghai 2017, l'UPMC a confirmé ses positions en étant la première université de recherche française, la 8^{ème} d'Europe continentale, et se place au niveau mondial à la 40^{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. Sous l'impulsion de son nouveau directeur, le professeur Bertrand Fontaine, l'Institut de Myologie, qui jouit d'une renommée mondiale, entame une transformation à laquelle Biophytis s'associe en renforçant ses collaborations.

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. En 2017, Biophytis a entamé des travaux en collaboration avec Florian Sennlaub et Xavier Guillonnet de l'équipe inflammation, dégénération, remodelage vasculaire des pathologies rétinienne.

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 Sorbonne Université 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 Sorbonne Université auxquels s'est associé l'INSERM, l'IBPS a pour vocation d'incarner l'excellence de Sorbonne Université 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.

6.1.4 Le pipeline

Biophytis a décidé de concentrer ses efforts de recherche sur la dégénérescence du muscle et la dégénérescence de la rétine, pathologies pour lesquelles le potentiel des molécules sélectionnées semble le plus prometteur. Les indications ciblées en priorité sont la sarcopénie (dystrophie musculaire liée à l'âge) et la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), qui sont des causes majeures de handicap chez les plus de 65 ans et sont actuellement sans traitement. Depuis 2017, Biophytis investit par ailleurs sur l'adaptation de ses programmes à des maladies dégénératives d'origine génétique : la dystrophie musculaire de Duchenne et la maladie de Stargardt.

Candidat médicament Sarconeos et programme clinique SARA

Sarconeos est le premier représentant d'une nouvelle classe de candidats médicaments, activateur du récepteur MAS (acteur majeur du système Rénine Angiotensine), stimulant l'anabolisme musculaire, inhibant la myostatine, et favorisant le développement de la masse musculaire dans des modèles animaux de dystrophies musculaires. Sarconeos est développé dans le traitement de la Sarcopénie, une dystrophie musculaire liée à l'âge caractérisée par une perte de masse et de force musculaire, entraînant une perte de mobilité chez les séniors. Cette nouvelle condition pathologique, sans traitement médicamenteux, décrite pour la première fois en 1993 et qui vient d'être répertoriée avec le code M62.84 dans le ICD-10 CM, (classification internationale des maladies, modification clinique, basée sur la classification de l'OMS utilisée aux Etats Unis pour le suivi des patients), concerne jusqu'à 10% des sujets âgés dans le monde.

Le programme SARA est un programme clinique multicentrique réalisé dans 4 pays (Etats-Unis, France, Belgique, Italie) qui vise à déterminer la dose thérapeutique efficace de Sarconeos dans une étude clinique de Phase 2b réalisée sur 334 patients sarcopéniques. Il a débuté en 2016, par la conduite d'une étude de sécurité et de pharmacocinétique chez 30 sujets sains âgés : SARA-PK. Le programme comporte une étude observationnelle : SARA-OBS, de 6 mois, réalisée sur plus de 300 patients atteints de sarcopénie, dans 11 centres cliniques. Lancé en fin d'année 2016, le programme comporte une étude observationnelle : SARA-OBS, de 6 mois, réalisée sur plus de 300 patients atteints de sarcopénie dans 11 centres cliniques. Les données de SARA-OBS fourniront une meilleure caractérisation de la population cible du traitement Sarconeos. Après obtention de leur consentement, les patients ayant participé à l'étude SARA-OBS pourront être inclus dans l'étude de phase 2b SARA-INT. L'objectif de SARA-INT est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de deux doses de Sarconeos (175 mg b.i.d. et 350 mg b.i.d.) administrées par voie orale pendant 26 semaines contre placebo au sein d'une population d'hommes et de femmes âgés de plus de 65 ans avec un risque d'incapacité motrice ; et estimer l'effet du traitement, à savoir l'amélioration de la fonction physique et la diminution du risque d'incapacité motrice.

Biophytis conduit actuellement le processus d'obtention des autorisations réglementaires de SARA-INT dans les 4 pays concernés, qui doit aboutir à un protocole clinique unique satisfaisant aux exigences de tous les organismes responsables. L'EMA (European Medicines Agency) a été sollicitée pour avis scientifique en juin 2017. Les autorisations des agences des Etats-Unis (FDA) et de Belgique (AFMPS) ont été obtenues respectivement en octobre et décembre 2017. Les demandes d'autorisation ont ensuite été déposées en France et en Italie. Enfin, aux Etats-Unis et en Belgique, le dossier SARA-INT est en cours d'examen auprès des Comités d'éthiques respectifs des différents centres cliniques participant à l'étude.

Le premier patient a été inclus dans l'étude en mai 2018. Sur la base des patients ayant déjà été sélectionnés pour l'étude SARA-OBS, l'inclusion des patients doit se poursuivre au cours de l'année 2018. En conséquence, la période d'administration pourrait aboutir au premier semestre 2019, suivie par la publication de résultats préliminaires à l'été 2019.

Candidat médicament Macuneos et programme clinique MACA

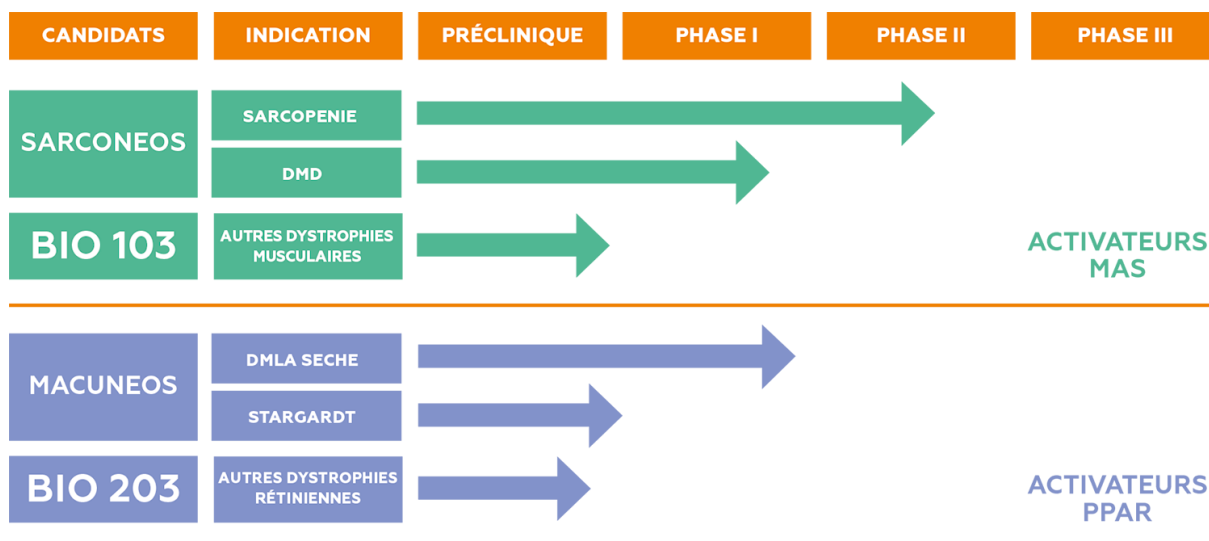
Macuneos est le premier représentant d'une nouvelle classe de candidats médicaments, agoniste des récepteurs nucléaires PPARs. Macuneos protège l'épithélium pigmentaire rétinien. Biophytis a démontré dans des modèles animaux qu'il protège les cellules de la rétine des effets phototoxiques de l'A2E en présence de lumière bleue (stress photo-oxydatif), qu'il réduit l'accumulation de cette molécule phototoxique, et enfin qu'il ralentit le processus de dégénérescence de la rétine. Macuneos est un candidat médicament contre la DMLA forme sèche intermédiaire. La DMLA affecte la partie centrale de la rétine, appelée macula, entraînant une grave déficience visuelle et la perte irréversible de la vision centrale au-delà de 60 ans. Macuneos est présenté sous forme de gélules (1 fois/jour).

Le programme MACA est un programme clinique multicentrique réalisé dans plusieurs pays (Etats-Unis, Europe) qui vise à déterminer la dose thérapeutique efficace de Macuneos pour ralentir l'évolution de la maladie chez les patients atteints de DMLA dans une étude clinique de Phase 2b. Préalablement à l'étude interventionnelle de phase 2b : MACA-INT, deux études vont être conduites simultanément, qui doivent débiter au second semestre 2018 :

- 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 protocole clinico-réglementaire vise (i) à obtenir des données de 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.

Le processus d'obtention des autorisations réglementaires est en cours, et la phase SAD (Single Ascending Dose) de l'étude pourra commencer à l'automne 2018. Les résultats de la phase SAD sont attendus avant la fin de l'année 2018.



Programme clinique MYODA

Sarconeos a obtenu l'Orphan Drug Disease de la FDA, et Biophytis a par ailleurs déposé une demande de désignation de médicament orphelin dans la myopathie de Duchenne auprès de l'EMA. Alors qu'il n'existe que très peu d'options thérapeutiques, Sarconeos est un candidat médicament qui a le potentiel de ralentir significativement l'évolution de la maladie et pourrait être utilisé seul ou en combinaison avec la thérapie génétique quand celle-ci sera disponible chez les enfants atteints de la myopathie de Duchenne. Le statut ODD ou médicament orphelin pourrait conférer à Sarconeos les avantages associés, en particulier la possibilité d'un enregistrement anticipé (sur la base d'une autorisation conditionnelle) et une protection de 7 à 10 ans après l'autorisation de mise sur le marché.

Le plan de développement clinique de Sarconeos dans la myopathie de Duchenne est constitué de deux études cliniques principales : une étude de pharmacocinétique de phase 1/2 MYODA-PK qui devrait débuter en 2018, et une étude d'efficacité de phase 2/3 MYODA-INT qui pourrait démarrer en 2019.

Candidats médicaments de seconde génération

Le candidat médicament de deuxième génération BIO103 est entré en phase préclinique réglementaire en 2017 et sera développé pour traiter les dystrophies musculaires. BIO203 qui est actuellement en cours d'optimisation de développement galénique pourra entrer en phase non-clinique réglementaire en 2018 et sera développé pour traiter une rétinopathie autre que la DMLA.

6.1.5 Le modèle économique

L'objectif de Biophytis est de proposer aux laboratoires pharmaceutiques deux « packages technologiques » très complets et significativement dérisqués, incluant les éléments suivants:

- Candidat médicament de première génération (principe actif naturel), en développement clinique avancé, preuve de concept chez l'homme atteint,
- Indication principale touchant une partie considérable de la population âgée aux besoins médicaux importants et non satisfaits actuellement,
- Deuxième indication orpheline d'origine génétique,
- 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.

afin de signer 1 accord de licence et de partenariat, soit sur Sarconeos, soit sur Macuneos, à l'issue des études SARA-INT ou MACA-PK.

Il est précisé que les potentiels économiques des deux candidats médicaments *Sarconeos* et *Macuneos*, présentés ci-après, ont été simulés sous réserve de l'obtention de l'AMM.

Potentiel économique de Sarconeos

En nous appuyant sur les différentes études disponibles sur la prévalence de la sarcopénie au sein de la population américaine²⁸, nous obtenons les données suivantes pour la population potentiellement concernée 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

En supposant un prix annuel de traitement à 1 000€ (hypothèse prudente, compte-tenu du prix de ventes de produits novateurs dans des pathologies comparables), des royalties pour Biophytis dans le cadre d'un accord de licence fixées à 10% (hypothèse moyenne), et des royalties dues par Biophytis aux cotitulaires des brevets fixées à 10% (taux maximal), nous pouvons projeter 3 scénarii (à 10, 20 et 30% de part de patients pour SARCONEOS, tenant compte de la possibilité que d'autres produits concurrents atteignent le marché) :

	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
Patients atteints de sarcopénie	15 millions		
Part de marché de Biophytis (pic de ventes)	10%	20%	30%
Coût annuel du traitement	1 000 €		
Pic de ventes	1,5 milliards €	3 milliards €	4,5 milliards €
Royautés potentielles pour Biophytis (10%)	150 millions €	300 millions €	450 millions €
Royautés dues aux cotitulaires des brevets (10%)	15 millions €	30 millions €	45 millions €
Chiffre d'affaires net pour Biophytis	135 millions €	270 millions €	405 millions €

Le potentiel de chiffre d'affaires net pour Biophytis au moment du pic des ventes du produit SARCONEOS dans la sarcopénie est estimé entre 135 millions d'euros et 405 millions d'euros sur le marché US, avec les hypothèses prudentes sélectionnées. Etant donné que la prévalence de la sarcopénie est similaire dans la population européenne²⁹ et seulement légèrement inférieure en Asie³⁰, nous pourrions arriver à doubler, voire tripler ces chiffres dans un scénario de commercialisation globale de SARCONEOS dans cette indication.

Pour la myopathie de Duchenne, dont la prévalence est en général inférieure à 1 pour 10.000³¹ - ce qui équivaldrait à moins de 30.000 individus atteints en Europe, le modèle économique est très différent. Biophytis est conscient du fait qu'une différenciation de prix entre les deux indications pour SARCONEOS ne sera guère possible, et que donc le chiffre d'affaires de la formulation pédiatrique ne dépassera probablement pas quelques millions. Néanmoins, un enregistrement dans cette terrible maladie génétique aurait un retentissement médico-

²⁸ Baumgartner, R.N. et al., 1998. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico, American Journal of Epidemiology, 147, pp. 755-763.

²⁹ Ethgen O. et al., 2017. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe. A Claim for Public Health Action. Calcif Tissue Int.; 100 (3), 229-234

³⁰ Shafiee G. et al., 2017. Prevalence of Sarcopenia in the world : A systematic review and meta-analysis of general population studies. J Diabetes Metab Disord 16:21

³¹ Ryder S. et al., 2017. The burden, epidemiology, cost and treatment for Duchenne muscular dystrophy : an evidence review. J Rare Dis 12:79

scientifique et même public certain, et soutiendrait l'établissement de la marque SARCONEOS de manière significative. D'autre part, la poursuite du programme clinique dans la myopathie de Duchenne permet à Biophytis d'envisager un lancement isolé du produit dans cette indication, au cas où les résultats de SARA-INT se feraient attendre ou ne seraient pas tout de suite suffisamment significatifs – et dans ce cas-là, un prix « premium » devrait pouvoir être obtenu.

Potentiel économique de Macuneos

A l'instar de la sarcopénie, la DMLA sèche est une maladie très fréquente et très mal desservie médicalement actuellement ; il y aurait plus de 9 millions de patients atteints en Europe uniquement³².

En doublant ce chiffre pour arriver à une hypothèse de prévalence globale, et en supposant d'autre part, comme pour SARCONEOS, un prix annuel du traitement à 1 000 €, des royalties pour Biophytis dans le cadre d'un accord de licence fixées à 10% ainsi que des royalties dues par Biophytis aux co-titulaires des brevets fixés à 11% (taux maximum), nous arriverions aux scénarios de pic de ventes suivants :

	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 potentielles 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 et 480 millions d'euros.

Pour ce qui est de la maladie de Stargardt, dont la prévalence est estimée à un peu plus de 1 sur 10,000³³, le modèle économique sera similaire à celui de SARCONEOS dans la dystrophie de Duchenne – soutien médico-scientifique de la marque MACUNEOS dans l'indication DMLA, ou alors « prix premium » en cas de commercialisation antérieure ou unique.

A noter que la banque d'affaires américaine H.C. Wainwright & Co., dans un rapport récent (Décembre 2017 : Biophytis : Powered by Plants ; Unlocking Phytochemical Potential ; Initiating at Buy and €10 target), en utilisant un modèle différent, arrive à des chiffres pour SARCONEOS et MACUNEOS assez similaires (plus de 2 Mrds \$ par an de pic de chiffre d'affaires).

Potentiel économique immédiat (par partenariat)

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

³² Colijn JM et al., 2017. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe ; The Past and the Future. *Ophthalmology*. 124 (12): pp. 1753-1763

³³ Tanna P. et al., 2016. Stargardt Disease : Clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br J Ophthalmol.*; 10 : 1136-1142

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.

De la même manière, l'intérêt public, scientifique et également économique pour les maladies génétiques musculaires et oculaires (maladies rares, et à ce titre appelées « orphelines ») a fortement augmenté au cours de la dernière décennie.

Plusieurs des grands laboratoires pharmaceutiques comptent ces pathologies parmi leurs axes stratégiques pour les années 2020-2030 et cherchent des réponses thérapeutiques, souvent en signant des accords avec des sociétés biotech.

Comme il s'agit généralement de nouveaux marchés (sans traitement pharmaceutique enregistré pour ces indications), les premiers produits commercialisés offrent un potentiel de chiffre d'affaires très élevé : Le Lucentis de Novartis/Roche, premier médicament enregistré pour traiter la DMLA exsudative (plus rare que la DMLA sèche - pour laquelle est développé MACUNEOS) réalise actuellement environ 3 Mds € de chiffre d'affaires par an.

Les accords de licence signés ces dernières années sont à l'échelle de ce potentiel économique. En voici quelques exemples :

Année	Preneur (Licensor)	Concédant (Licensee)	Indication (s)	Paiement initial (Upfront)	Valeur totale estimée
2006	Bayer	Regeneron	DMLA (forme humide)	75M \$	320M \$
2008	Glaxo Smithkline (gsk)	Sirtris	Sarcopénie, Diabète	720M \$	720M \$ (rachat)
2013	Novartis	Morphosys	Maladies musculaires ; DMLA	Pas rendu public	>1 Mrd. €
2013	Astellas	Cytokinetics	Faiblesse musculaire	40M \$	450M \$
2016	Pfizer	Bamboo Therapeutics	DMD	150M \$	495M \$
2017	Astellas	Mitobridge	DMD	225M \$	450M \$

Biophytis projette de conclure au moins un accord de licence significatif, c'est-à-dire comparable aux exemples cités.

Potentiel économique futur

Le domaine des maladies dégénératives liées au vieillissement est à peine exploré à ce jour. C'est un enjeu de santé publique majeur, et son exploration scientifique va mobiliser un nombre croissant de chercheurs et d'investissements.

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. La société est en train de faire la preuve de la pertinence de cette stratégie, avec les programmes sarcopénie et DMLA. Par ailleurs, l'approche pour traiter ces maladies du vieil âge possède également un fort potentiel dans la thérapie de syndromes dégénératifs pour ainsi dire « prématurés », liés à des défauts génétiques ; d'où l'accélération des programmes DMD et Stargardt entrepris par Biophytis.

L'ambition de la Société est de continuer à découvrir et développer de nouvelles classes de médicaments pour traiter les maladies dégénératives et 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 des indications, optimisation des candidats médicaments,
- Preuve d'efficacité clinique, et licence avec un laboratoire pharmaceutique.

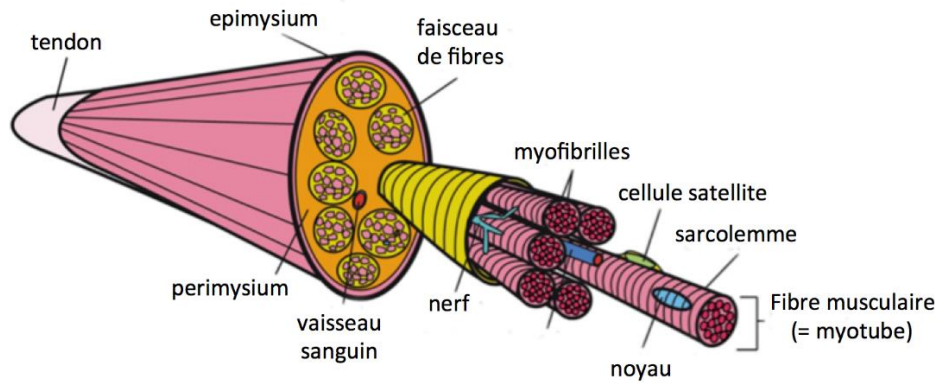
6.2 PROGRAMME SARCOPENIE ET AUTRES DYSTROPHIES MUSCULAIRES

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 physio-pathologique 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 que ce traitement pouvait dans certains cas, améliorer la mobilité de patients âgés. Biophytis a orienté ses travaux sur l'activation d'un des acteurs de ce système : le récepteur Mas.

6.2.1 La relation entre le système Rénine-Angiotensine et le muscle

6.2.1.1 De la régénération du muscle au maintien de la fonctionnalité musculaire

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)

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. Le muscle 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.

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.

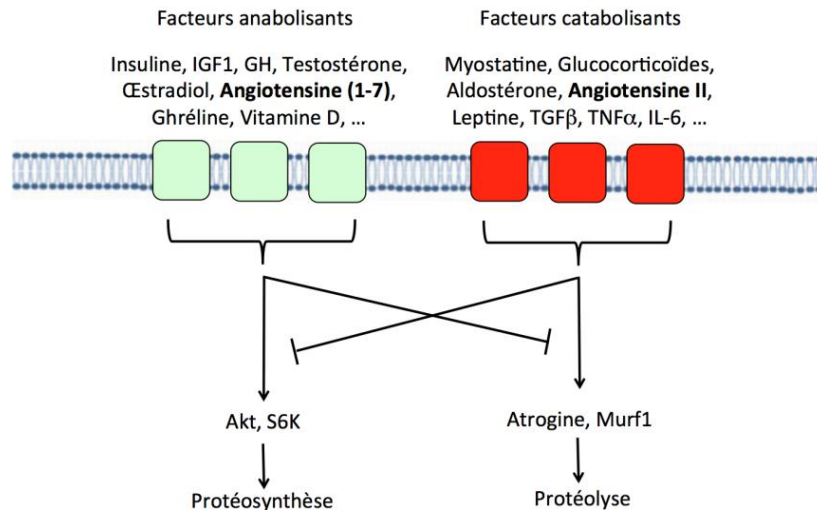
De façon simplifiée, la régénération du muscle dépend de sa capacité d'une part à synthétiser les protéines (actine et *myosine*) composant les filaments, et d'autre part à produire de nouvelles cellules musculaires (*myoblastes*) qui fusionneront avec les *myotubes* existants (ou qui fusionneront entre elles pour former de nouvelles *fibres musculaires*). Les variations de la taille des muscles dépendent donc de celles de la taille et du nombre de leurs *myotubes*. Toutefois, la capacité des cellules satellites à assurer le renouvellement (partiel ou total) des *fibres musculaires* diminue chez les personnes âgées (Snijders et Parise, 2017)³⁴.

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 peuvent rompre cet équilibre 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)³⁵.

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*).

³⁴ Snijders T, Parise G. 2017. Role of muscle stem cells in sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 20 (3): 186-190.

³⁵ 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)³⁶. 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)³⁷.

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 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, une pathologie qui se développe chez les personnes âgées en surpoids (Walrand et Boirie, 2007 ; Zamboni et al., 2008)³⁸. 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*.

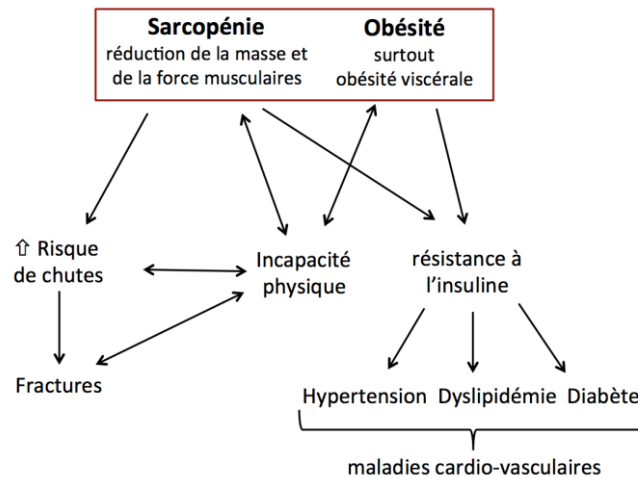
La sarcopénie des obèses représente donc une forme aggravée de la sarcopénie par la conjonction de plusieurs facteurs défavorables, l'effet délétère de l'infiltration graisseuse sur

³⁶ Lynch GS, Ryall JG. 2008. Role of β -adrenoreceptor signaling in skeletal muscle : implications for muscle wasting and disease. *Physiol Rev*, 88 : 729-767.

³⁷ 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.

³⁸ 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

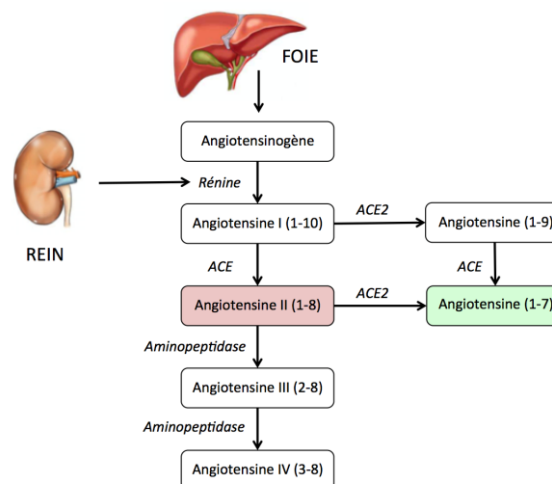
les muscles (Kalinkovich and Livshits, 2017)³⁹, qui réduit leur capacité *protéosynthétique* et amplifie leur dégénérescence, et le surpoids, qui limite la mobilité (Zamboni et al., 2008) 3⁷ :



6.2.1.2 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 :

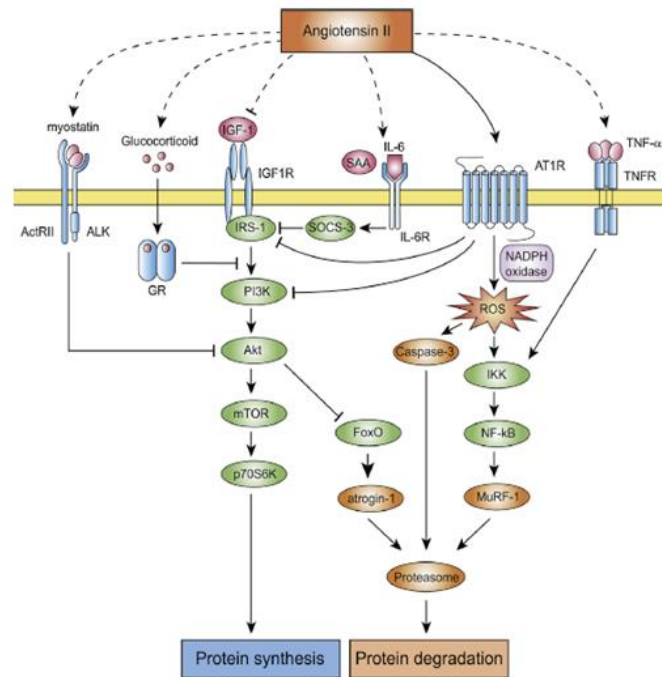


Les rôles physiologiques de tous ces composés sont en cours d'étude. L'implication du *système rénine-angiotensine* (RAS) dans le processus physiopathologique conduisant à la

³⁹ Kalinkovich A, Livshits G. 2017. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia : A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Aging Res Reviews* 35 : 200-221.

sarcopénie, a été envisagée dans diverses études génétiques et *pharmacologiques* chez l'animal et l'homme (Carter et Groban, 2008)⁴⁰.

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)⁴¹.



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)⁴². 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, et en particulier en combinaison avec de l'exercice physique, améliorer la mobilité de patients âgés (Buford et al., 2012)⁴³. L'effet des inhibiteurs d'ACE sur la performance physique des sportifs est par ailleurs bien établi par de nombreuses études cliniques, et l'association d'un polymorphisme d'insertion/délétion dans le gène de l'ACE avec la réponse à des exercices de résistance ou d'endurance est bien établie (Ma et al., 2013 ; Nazarov et al., 2001)⁴⁴.

⁴⁰ Carter CS, Groban L. 2008. Role of the renin-angiotensin system in age-related sarcopenia and diastolic dysfunction. *Aging Health*, 4 (1): 37-46.

⁴¹ 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.

⁴² 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.

⁴³ 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.

⁴⁴ 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) ⁴⁵
2431	Personnes âgées en bon état de santé Age moyen 73 ans	Inhibiteur de l'ACE ou Bêta-bloquant	Masse musculaire des membres inférieurs supérieure chez le groupe traité	Di Bari et al. (2004) ⁴⁶
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) ⁴⁷
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) ⁴⁸
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) ⁴⁹

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)⁵⁰.

6.2.1.3 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 (Santos et al., 2003)⁵¹. 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)⁵².

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

⁴⁵ 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.

⁴⁶ 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.

⁴⁷ 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.

⁴⁸ 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.

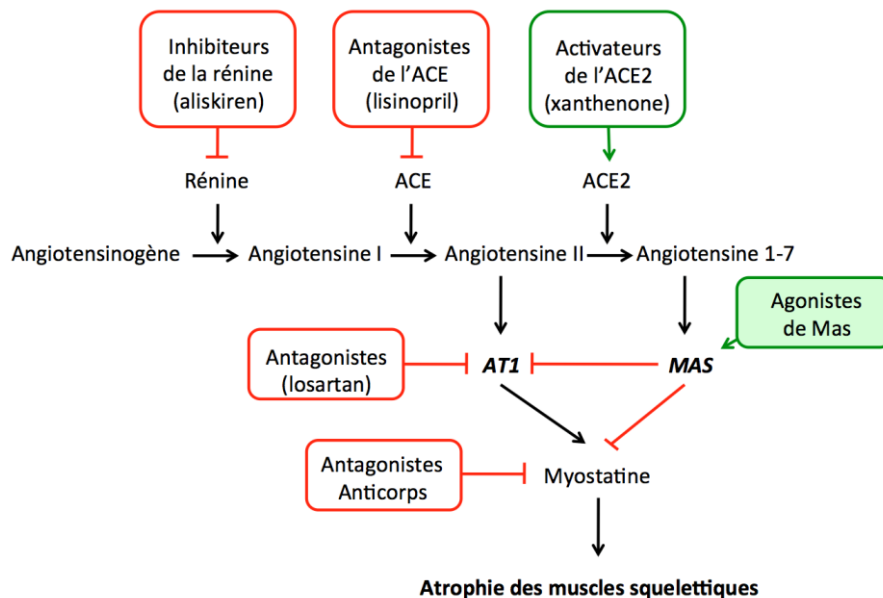
⁴⁹ Buford TW, Manini TM, Hsu FC, Cesari M, Anton SD et al. 2012. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use by older adults is associated with greater functional responses to exercise. *J Am Geriatr Soc*, 60 (7): 1244-1252.

⁵⁰ 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.

⁵¹ Santos RAS, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DMR, Machado MP, de Buhr L, et al. 2003. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *PNAS USA*, 100 514): 8258-8263.

⁵² 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, Rebollo 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.

la littérature scientifique pour traiter cette indication. 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 sarcopénique, en combinant exercice physique et intervention médicamenteuse.

6.2.2 Composés, mécanismes d'action, et preuves de concept

Les composés de Biophytis sont les premières molécules non peptidiques agonistes du récepteur Mas à avoir fait 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 qui 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 diverses 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 seuls principes actifs.

Dans cette famille de près de 500 composés, une molécule est la plus fréquemment rencontrée et est souvent la plus abondante au sein d'un cocktail complexe. Il s'agit de *la 20-hydroxy-ecdysone*. Cette molécule (un stérol polyhydroxylé) 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 stéroïdes 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 chez la souris).

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* qui a été sélectionné suite à un *screening* sur plus d'une centaine de molécules dérivées. Ce *screening* avait pour objectif de sélectionner une molécule présentant une amélioration sur le plan de l'activité et de la biodisponibilité.

Les candidats médicaments de Biophytis : *Sarconeos* et BIO103, ont été choisis pour les propriétés suivantes :

- leurs principes actifs stimulent les synthèses protéiques (*hépatocytes*, *myocytes*) en stimulant la phase finale (la traduction),
- elle possède des effets hypoglycémiantes,
- elle possède des effets hypolipémiants.

6.2.2.1 Mécanisme d'action de *Sarconeos* et de BIO103 : implication de Mas

Biophytis a établi que le mécanisme d'action principal de *Sarconeos*, responsable de l'effet anabolisant musculaire, implique l'activation du récepteur Mas.

Différents éléments pharmacologiques plaident en faveur d'un effet membranaire via une *protéine Gq* (Gorelick-Feldman et al., 2010)⁵³, 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 (tests de liaison, action d'activateurs ou d'inhibiteurs). Au final, il s'est avéré que les effets de nos 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-Ang1-7) 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.

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)⁵⁴. Il reste possible toutefois que certains effets diffèrent, car il a été montré que le

⁵³ 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.

⁵⁴ 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.

récepteur Mas pouvait répondre de façon différente selon la nature *peptidique/non peptidique* du *ligand* utilisé (Tirupula et al., 2014 ; Pernomian et al., 2017)⁵⁵.

Sous l'effet de Sarconeos ou de BIO103, un ensemble de voies de transduction sont activées, qui sont également activées sous l'effet de l'Angiotensine 1-7. La voie PI3K/Akt, qui est responsable de l'augmentation de l'anabolisme protéique ; la voie AMPK/ACC, qui est impliquée dans l'augmentation des capacités métaboliques (captation/utilisation des substrats, respiration, production d'ATP).

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

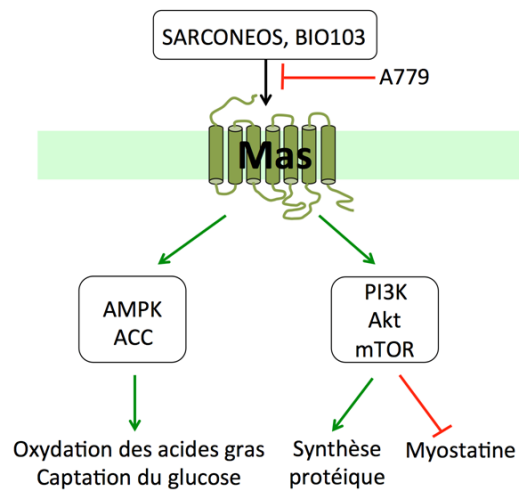


Schéma représentant le mécanisme d'action de Sarconeos sur l'anabolisme et le catabolisme musculaires

6.2.2.2 Expérimentations réalisées avec les cellules musculaires

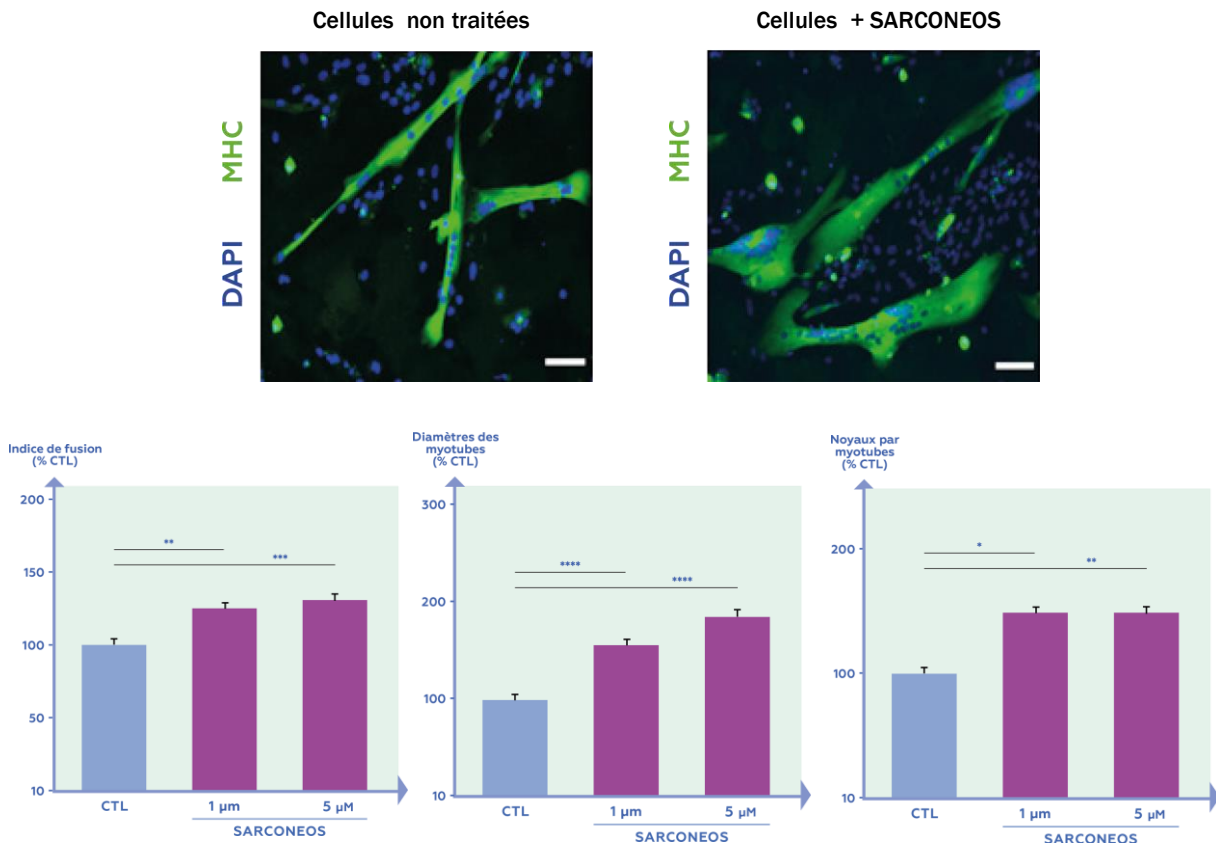
Les cellules sont placées dans un milieu permettant leur prolifération, puis leur fusion et différenciation en *myotubes*, et il est ainsi possible d'apprécier l'effet de molécules à tester sur ces deux processus. Plusieurs marqueurs ont été utilisés :

Protocole	Culture cellulaire	Différenciation	Traitement (composé)	Résultats
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 S6K	1-2 jours	5 jours	2-6 heures	Stimulation de la phosphorylation de S6K
Expression de la Myostatine	1-2 jours	5 jours	2-6 heures	Réduction du mRNA de la myostatine

⁵⁵ 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. Pernomian L, Gomes MS, Tomich de Paula da Salva CH, Rosa JMC. 2017. Reverse induced fit-driven Mas-downstream transduction : looking for metabotropic agonists. *Curr Med Chem* 24 : 4360-4367.

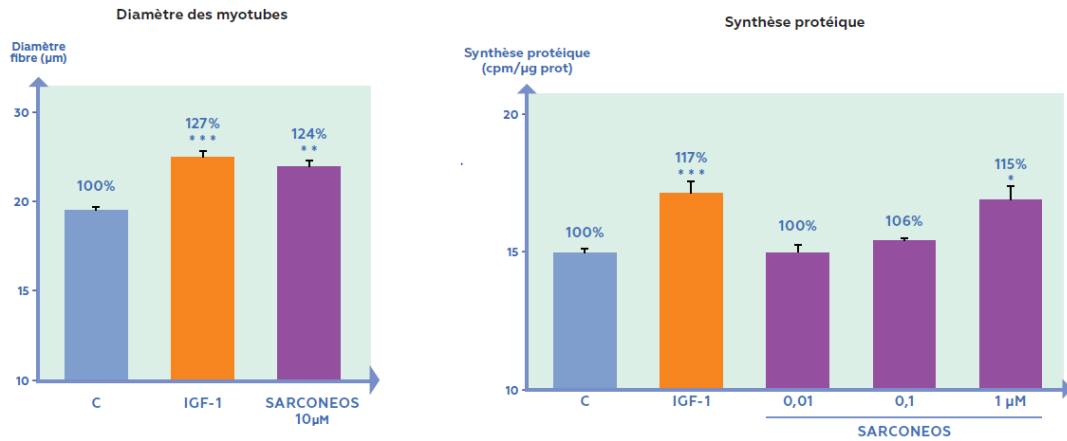
- la croissance par mesure du diamètre des *myotubes*,
- la synthèse protéique à l'aide d'un acide aminé radiomarqué,
- l'effet sur différentes voies de transduction,
- la mesure de différents transcrits (*myostatine*, marqueurs du *protéasome*, ...).

L'effet de Sarconeos sur la différenciation de myoblastes en myotubes a été étudié dans des modèles murins et humains. Les deux modèles ont permis de mettre en évidence des effets hypertrophiques caractérisés par une augmentation de l'indice de fusion, du diamètre des myotubes et du nombre de noyaux par myotube.

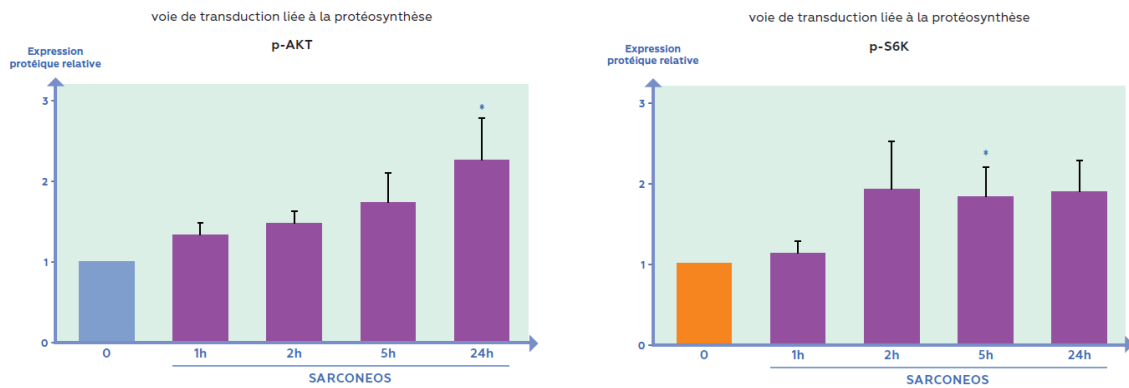


Effet hypertrophique de Sarconeos sur fibres musculaires humaines

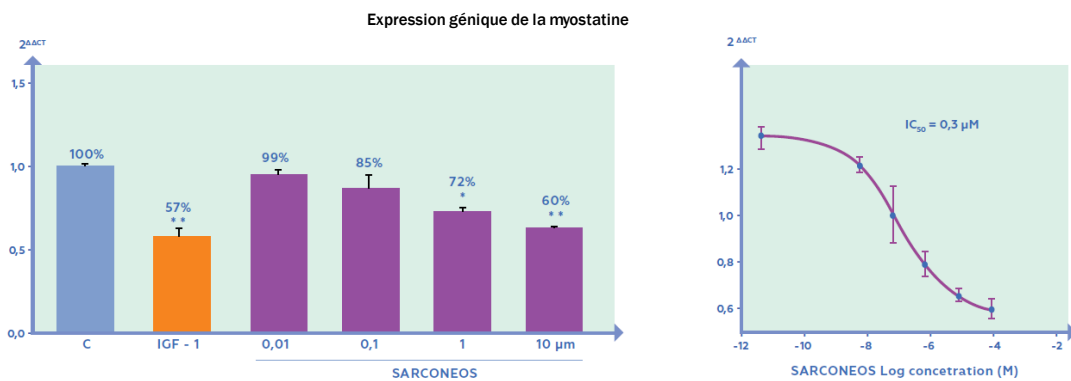
L'hypertrophie observée en réponse au traitement par Sarconeos est cohérente avec une augmentation significative de la synthèse protéique, l'activation des voies de transduction intracellulaires impliquées dans l'anabolisme protéique et l'inhibition de l'expression génique de la myostatine dans des myoblastes murins. AKT et S6K (voie AKT/mTOR) sont activées par phosphorylation.



Effet hypertrophique de Sarconeos cohérent avec une augmentation de la synthèse protéique dans des myotubes murins



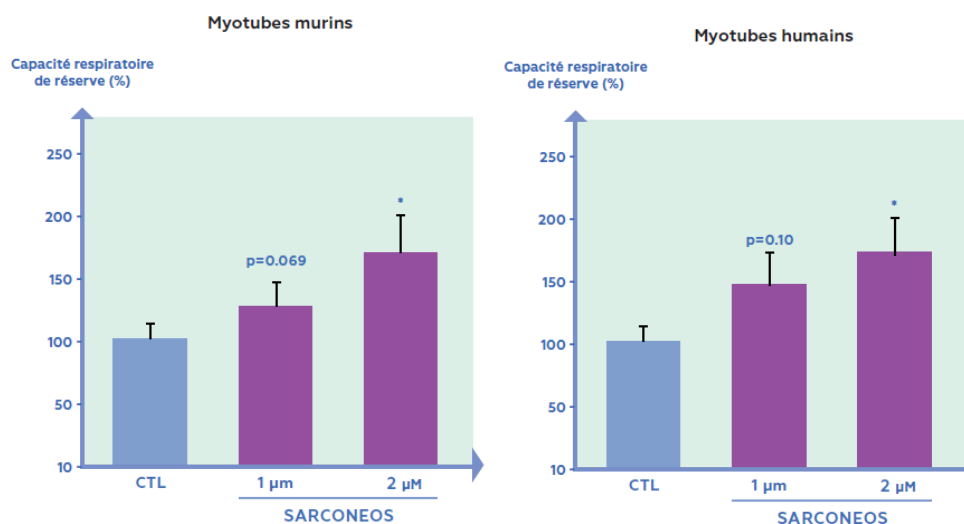
Activation d'une voie de transduction impliquée dans la protéosynthèse par Sarconeos



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

De manière très intéressante, la capacité respiratoire mitochondriale de réserve (CRR) de myotubes est significativement augmentée par Sarconeos. Ce paramètre métabolique est utilisé pour définir la quantité d'ATP qui peut être produite par phosphorylation oxydative en

réponse à une demande d'énergie⁵⁶. Ces résultats ont fait l'objet d'une présentation orale lors du congrès ICFSR (International Congress on Frailty and Sarcopenia Research) tenu à Miami du 1^{er} au 4 mars 2018.



Accroissement significatif de la capacité respiratoire de réserve des myotubes à la suite d'un traitement par Sarconeos

En plus de ses propriétés anaboliques, Sarconeos démontre des effets bénéfiques sur le métabolisme énergétique musculaire⁵⁷.

6.2.3 La sarcopénie

La sarcopénie est une perte de la masse et de la fonction musculaire, qui apparaît chez des personnes âgées, et qui est 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 la perte de 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.

6.2.3.1 Épidémiologie

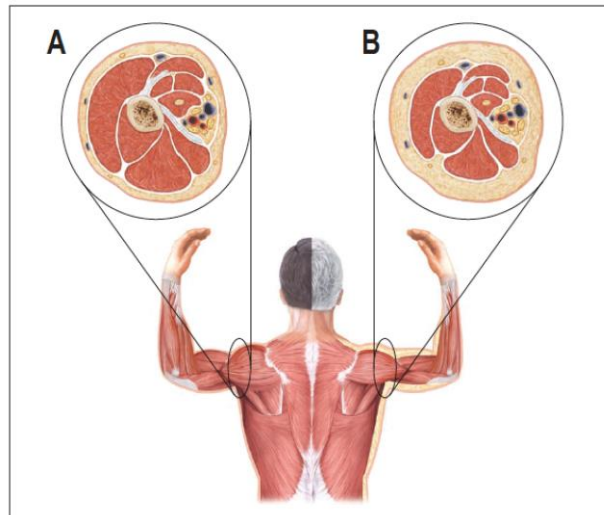
Le terme « sarcopénie » a initialement été défini par Irwen Rosenberg en 1989⁵⁸ pour désigner la diminution de la masse squelettique au cours du vieillissement. Ce mot provient du grec sarx pour « chair » et penia pour « manque ». Depuis 1989, la définition purement quantitative de la sarcopénie a évolué 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

⁵⁶ Desler C, Hansen TL, Frederiksen JB, Marcker ML, Singh KK, Juel Rasmussen L. Is There a Link between Mitochondrial Reserve Respiratory Capacity and Aging ? Journal of Aging Research 2012 : 192503

⁵⁷ Serova M., On S., Didry-Barca, B., Veillet S., Lafont R., Dilda P. (2018). Combined effects of BIO101 on anabolism and mitochondrial function in skeletal muscle cells. ICFSR 2018, 1-3rd March, Miami, USA. *The Journal of Frailty & Aging*, 7 (1), 72. Abstract OC12.

⁵⁸ Rosenberg I. 1989. Summary comments : epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr*, 50 : 1231–1233.

Group on Sarcopenia in Older People)⁵⁹ a travaillé sur l'établissement d'une définition consensuelle de cette affection. Il a insisté sur la nécessité de prendre en compte à la fois la perte de masse et la perte de fonction musculaire : 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 obtenu le statut de maladie (code M62.84)⁶⁰, ce qui précise le champ réglementaire des développements pharmaceutiques à venir.



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 amplifiés chez les personnes obèses (Benton et al., 2011)⁶¹.

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

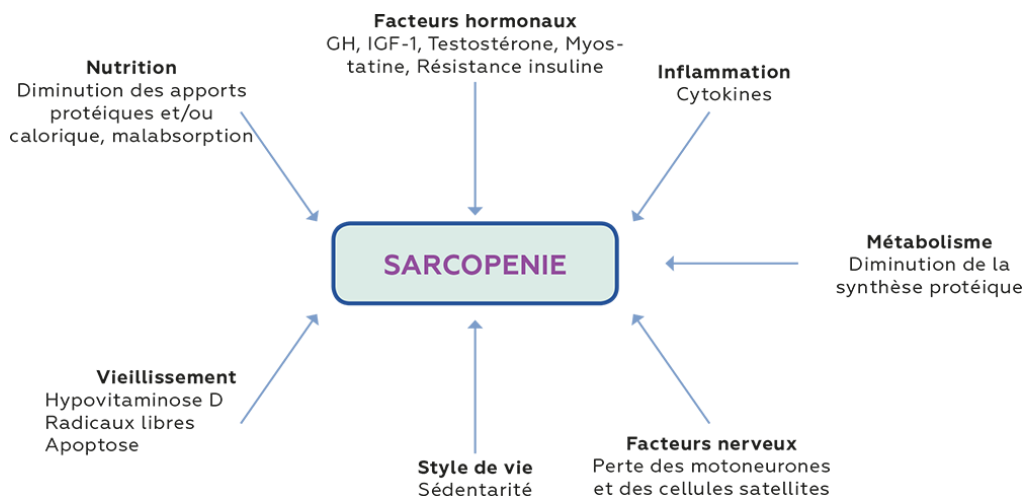
- la présarcopénie, qui est définie par une diminution de la masse musculaire uniquement,
- la sarcopénie, qui associe une réduction de la masse musculaire et la diminution soit de la force musculaire, soit de la performance,
- la sarcopénie sévère, associant la baisse de la masse, de la force et de 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 à une augmentation des hospitalisations et de la mortalité. Différentes études estiment que jusqu'à 25% des personnes de plus de 70 ans et 40% des plus de 80 ans pourraient devenir sarcopéniques.

⁵⁹ 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.

⁶⁰ Anker SD, Morley JE, von Haehling S. 2016. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia* 7 : 512-514.

⁶¹ 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)⁶².

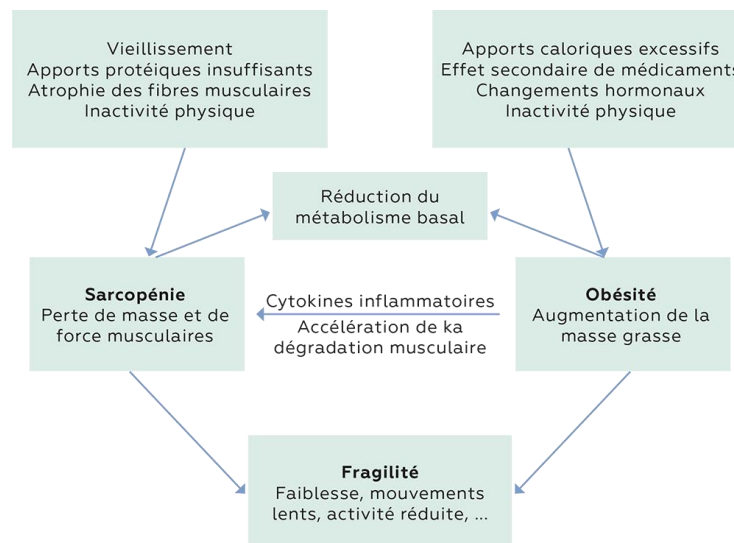
Dans le programme clinique SARA, la définition de la composante musculaire de la sarcopénie est basée sur les critères opérationnels proposés à l'initiative de la FNIH (Studenski et al., 2014). Les rapports de la FNIH ont déclenché une réévaluation des définitions opérationnelles existantes de la sarcopénie, ce qui représente une évolution par rapport à celle du Groupe de travail européen sur la sarcopénie chez les personnes âgées (EWGSOP), qui reposait principalement sur un consensus des experts. Les résultats de la FNIH reposent sur une méta-analyse de onze essais cliniques portant sur des hommes et des femmes âgés de 65 ans ou plus, qui a permis de tester parmi diverses variables celles qui prédisent le mieux la vitesse de marche et la faiblesse, qui sont les deux conséquences fonctionnelles de la sarcopénie.

En 2014, la *Foundation of the National Institute of Health* a publié une série d'articles décrivant les critères de diagnostic de la sarcopénie mis à jour. Ces publications ont permis de développer une définition de la sarcopénie basée sur les données d'une méta-analyse de 11 études cliniques et 26725 participants (âge moyen : 75,2 ± 6,1 ans chez les hommes et 78,6 ± 5,9 ans chez les femmes). Cette définition prend en compte la prévalence de la faible vitesse de marche (≤ 0.8 m / sec) et de la faiblesse (force de préhension, <26 kg pour les hommes et <16 kg pour les femmes), chez les personnes âgées (≥ 65 ans), exprimée en masse maigre appendiculaire (ALM <19,75 kg chez les hommes et <15,02 kg chez les femmes), ou en masse maigre appendiculaire ajustée par l'indice de masse corporelle (ALM / BMI <0,789 chez les hommes, et <0,512 chez les femmes (Studenski et al., 2014⁶³)). Cette dernière définition de la sarcopénie qui intègre l'indice de masse corporelle (BMI) est issue d'une analyse de sensibilité, et permet de mieux évaluer les individus obèses (sarcopéniques). En fait, l'obésité sarcopénique représente un sous-groupe de sarcopénie caractérisé par la perte de la masse et de la fonction musculaire et une augmentation concomitante de la masse grasse. Il touche principalement les personnes âgées obèses. Un taux plus élevé de déclin fonctionnel a été signalé chez les personnes atteintes d'obésité sarcopénique. De plus, l'infiltration lipidique dans les tissus musculaires semble exacerber la sarcopénie, car l'accumulation de lipides empêche l'incorporation d'acides aminés et réduit la synthèse protéique dans le muscle

⁶² 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.

⁶³ Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, Ferrucci L, Guralnik JM, Fragala MS, Kenny AM, Kiel DP, Kritchevsky SB, Shardell MD, Dam TT, Vassileva MT. The FNIH sarcopenia project : rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 May ; 69 (5):547-58

(Guillet et al., 2012⁶⁴ ; Moreira et al., 2016⁶⁵). La population de plus en plus importante de personnes âgées atteintes d'obésité sarcopénique présente un risque particulièrement élevé de complications, comme la perte d'autonomie, l'incapacité motrice et l'augmentation de la morbidité et de la mortalité (Kemmler et al., 2016)⁶⁶.



Les changements qui conduisent à la sarcopénie sont amplifiés chez les personnes obèses (= obésité sarcopénique) (d'après Jarosz et Bellar, 2011)⁶⁷

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.

6.2.3.2 Preuves de concept

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.

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 :

⁶⁴ Guillet C, Masgrau A, Walrand S, Boirie Y. Impaired protein metabolism : interlinks between obesity, insulin resistance and inflammation. *Obes Rev.* 2012 Dec ; 13 Suppl 2:51-7. doi : 10.1111/j. 1467-789X.

⁶⁵ Moreira MA, Zunzunegui MV, Vafaei A, da Câmara SM, Oliveira TS, Maciel AC. Sarcopenic obesity and physical performance in middle aged women : a cross-sectional study in Northeast Brazil. *BMC Public Health.* 2016 Jan 16 ; 16:43

⁶⁶ Kemmler W, von Stengel S, Engelke K, Sieber C, Freiburger E. Prevalence of sarcopenic obesity in Germany using established definitions : Baseline data of the FORMOSA study. *Osteoporos Int.* 2016 Jan ; 27 (1):275-81

⁶⁷ Jarosz PA, Bellar A. 2011. Sarcopenic obesity : an emerging cause of frailty in older adults. *Geriatric Nursing*, 30 (1): 64-70.

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

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 ⁶⁸	Souris C57Bl/6J âgées et adultes, nourries avec un régime hyperlipidique	Amélioration significative des performances physiques des animaux âgés
Foucault et al., 2014 ⁶⁹	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 ⁷⁰	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

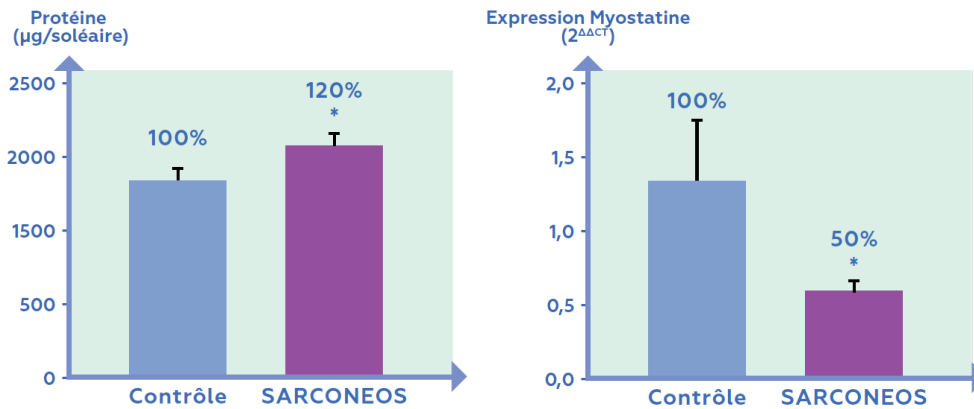
Les premiers travaux ont montré un effet inhibiteur de Sarconeos sur la prise de masse grasse chez les animaux nourris avec un régime hyperlipidique.

Ces travaux initiaux ont également apporté les premiers éléments démontrant l'activité *in vivo* de Sarconeos sur les muscles, et confirmant ainsi les données obtenues *in vitro* avec les cultures de myoblastes C2C12. En effet, les muscles d'animaux jeunes traités par Sarconeos contiennent plus de protéines et ont une expression génique de la myostatine inhibée par rapport aux muscles d'animaux non-traités.

⁶⁸ Dilda P.J., Foucault A.S., Serova M., On S., Raynal S., Veillet S., Dih 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.

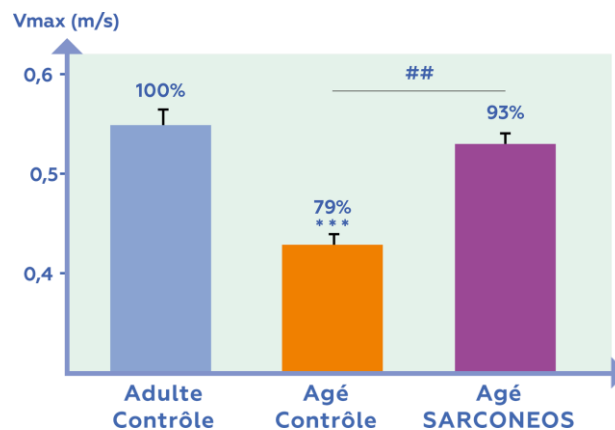
⁶⁹ Foucault AS, Even P, Lafont R, Dih W, Veillet S, Tom. D, Huneau JF, Hermier D, Quignard-Boulangé A. (2014). Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone affects energy homeostasis and intestinal fat absorption in mice fed a high-fat diet. *Physiol Behav* 128 : 226-231.

⁷⁰ Foucault AS, Mathé V, Lafont R, Even P, Dih 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 soléaire) et sur l'expression de la myostatine après un régime obésifiant chez la souris C57Bl/6 jeune

Chez l'animal âgé, un traitement chronique par voie orale avec *Sarconeos* est responsable d'une augmentation significative des performances physiques. 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'âge⁷¹.



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

6.2.3.3 Etudes cliniques chez les volontaires sains

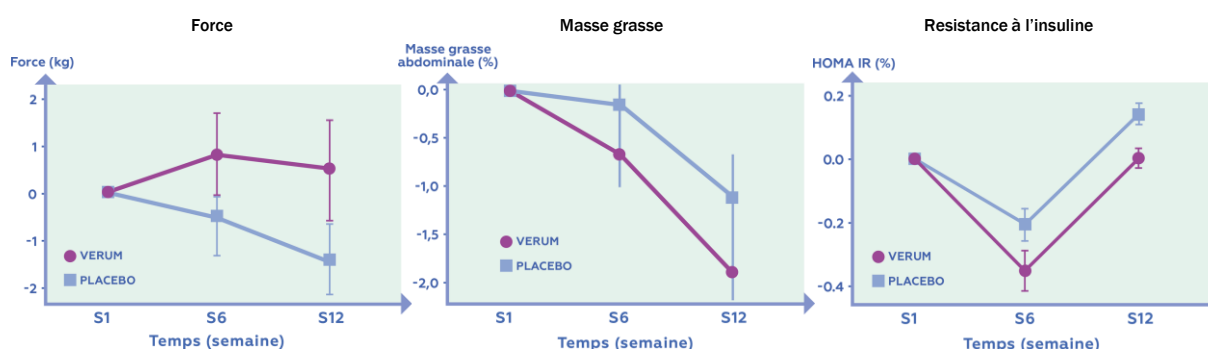
Etude QUINOLIA

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 n'a été 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

⁷¹ Dilda P.J., Foucault A.S., Serova M., On S., Raynal S., Veillet S., Dih 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.

20E par l'équipe du Prof. Wuttke de l'Université de Göttingen (Wuttke et Seidlova-Wuttke, 2013⁷²).

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 Réduction de la perte de force observée durant la phase de régime hypocalorique



Résultats de l'étude Quinolia 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)⁷³ ainsi que leur masse musculaire (+ 6.5 %- Simakin et al., 1988)⁷⁴. Quant au traitement des sujets âgés, celui-ci nécessite de trouver le bon équilibre entre les bénéfices du traitement et l'impact sur la qualité de vie.

Etude clinique SARA-PK

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 :

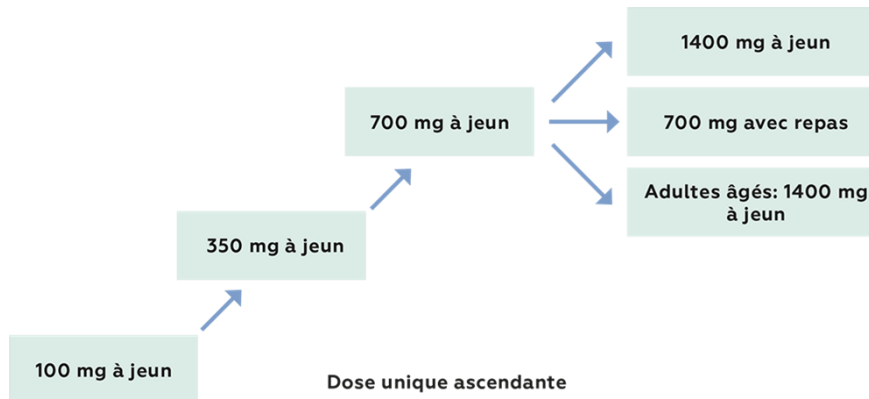
⁷² Wuttke W, Seidlova-Wuttke D. 2013. Pflanzliche Präparate für die Therapie klimaterischer und postmenopausaler Beschwerden und Erkrankungen. *Frauenarzt* 54 (6): 580-587.

⁷³ 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.

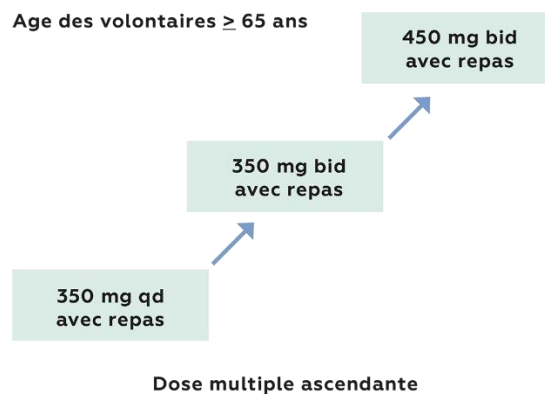
Gadzhieva RM, Portugalov SN, Paniushkin VV, Kondrat'eva II. 1995. A comparative study of the anabolic action of ecdysten, leveton and Prime Plus, preparations of plant origin. *Eksp Klin Farmakol* 58 (5): 46-48.

⁷⁴ Simakin 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.

- 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).



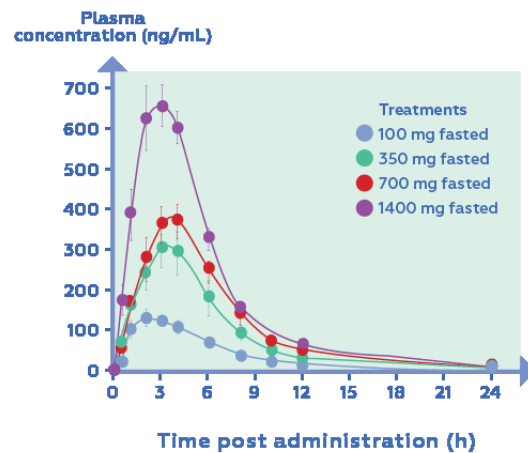
Design de l'étude clinique SARA-PK. MAD (Multiple Ascending Dose).

L'administration de Sarconeos 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 de grade léger. Il n'a pas non plus été observé d'anomalies des signes vitaux ni des paramètres cliniques de laboratoire chez ces volontaires.

L'administration aux doses répétées (MAD) pendant 14 jours à 350 mg qd (*quondam die*, une fois par jour), 350 mg bid (*bis in die*, deux fois par jour), et 450 mg bid a été également bien tolérée comme attesté par l'absence d'évènements indésirables graves aux doses testées. Les évènements indésirables sont en majorité de grade léger avec cependant 3 cas d'évènements d'intensité modérée observés exclusivement à la plus forte dose (450 mg bid). La grande majorité des évènements indésirables s'est résolue spontanément avant la fin de l'étude.

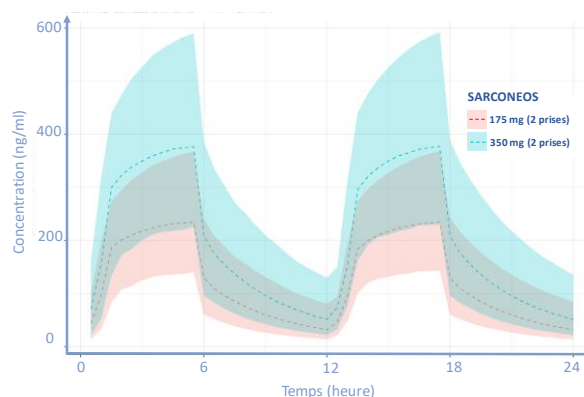
L'étude des paramètres pharmacocinétiques de SAD montre une augmentation quasi dose proportionnelle du C_{max} (Concentration maximale : 141-710 ng/mL) et AUCs (aire sous la courbe : 797-4283 ng.h/mL). L'absorption de Sarconeos est rapide comme corroborée par le T_{max} : temps d'atteinte de la concentration plasmatique maximale de 2 à 3,5 heures. Les paramètres pharmacocinétiques (T_{max} et AUC) ne sont pas significativement modifiés par

une administration de Sarconeos à la dose de 700 mg/jour à jeun comparée à celle avec un repas. De même, le Tmax et l'AUC sont comparables chez les volontaires âgés et les volontaires sains jeunes après administration d'une dose de 1400 mg/jour.



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

Lors de la Phase MAD, il n'a pas été observé d'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 demi-vie courte (3-4 heures), et des profils pharmacocinétiques au Jour 1 et en fin de MAD (jour 14), le steady state est atteint dès le troisième jour d'administration de Sarconeos. Une étude de modélisation des données de pharmacocinétique a permis de confirmer le choix des doses de 350 mg en deux prises et de 700 mg en deux prises. La modélisation confirme la très faible accumulation du produit Sarconeos : les doses circulantes (AUC) sont équivalentes lors d'une administration pendant 2 semaines (durée de la phase 1 SARA-PK) et lors d'une administration de 26 semaines (durée de l'étude interventionnelle SARA-INT).

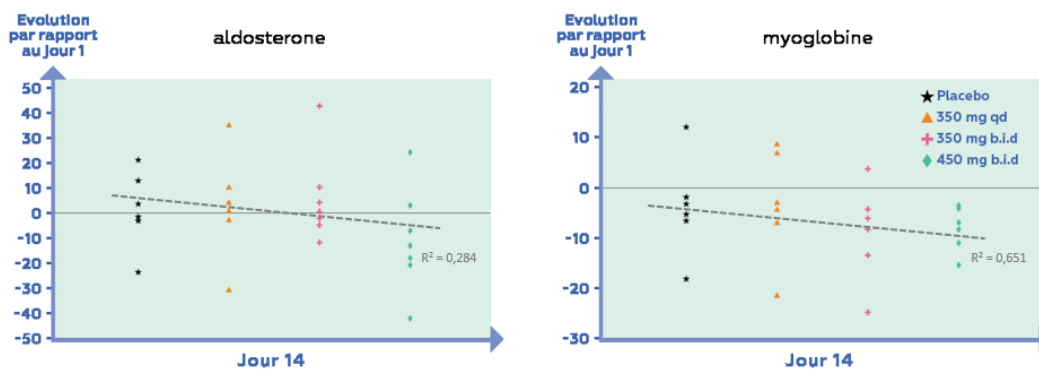


Profil des concentrations au steady state (état d'équilibre) pour les doses de 175 mg bid et 350 mg bid.

Les effets de l'administration de Sarconeos sur l'évolution de marqueurs pharmacodynamiques ont été évalués en MAD dans un cadre exploratoire. Des 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 est en accord avec l'hypothèse 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., 2017⁷⁵).

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



Effet du traitement par 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 profil 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.

6.2.3.4 Etudes de phase 2

Le programme SARA est un programme clinique multicentrique réalisé dans 4 pays (Etats-Unis, France, Belgique, Italie) qui vise à déterminer la dose thérapeutique efficace de Sarconeos dans une étude clinique de Phase 2b conduite auprès de 334 patients sarcopéniques. Lancé en fin d'année 2016, le programme comporte une étude observationnelle SARA-OBS, suivie d'une étude interventionnelle SARA-INT. SARA-OBS a pour objectif de suivre pendant 6 mois plus de 150 patients atteints de sarcopénie dans 11 centres cliniques. Les premières données de SARA-OBS ont fourni une meilleure caractérisation de la population cible du traitement Sarconeos. Les patients de l'étude SARA-OBS, dont une centaine a déjà été recrutée depuis son démarrage en 2017, pourront être inclus dans l'étude de phase 2b SARA-INT. L'objectif de SARA-INT est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de deux doses de Sarconeos (175 mg b.i.d. et 350 mg b.i.d.) administrées par voie orale pendant 26 semaines contre placebo au sein d'une population d'hommes et de femmes âgés de plus de 65 ans avec un risque d'incapacité motrice. L'étude doit réunir 334 personnes dans 22 centres cliniques. Biophytis a obtenu au dernier trimestre 2017 l'approbation de la FDA (Food and Drug Agency, USA), puis de l'AFMPS (agence réglementaire belge) pour lancer l'étude interventionnelle de phase 2b SARA-INT et démarre au second trimestre 2018 le recrutement des patients. Le premier patient de l'étude SARA-INT a été inclus le 24/05/2018 en Belgique dans le centre de Liège sous la supervision du Professeur Olivier Bruyère.

⁷⁵ 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



La stratégie clinique du programme SARA a été définie pour que l'étude SARA-INT soit dans la continuité de SARA-OBS. SARA-OBS et SARA-INT partagent ainsi la gouvernance, les critères d'inclusion, les critères principaux et secondaires, le système de gestion des données SARA-DATA, la CRO ICON Clinical Research. D'un point de vue réglementaire, ces deux études sont distinctes cependant, avec pour chacune, des objectifs, des autorisations, un design, un calendrier, des résultats et rapports propres. Les éléments communs sont présentés en suivant.

Gouvernance des études

Le Docteur Roger Fielding, Professeur la Tuft University à Boston aux Etats-Unis est l'investigateur principal des deux études SARA-OBS et SARA-INT. Plusieurs comités sont créés pour le management de ces études : le Managing Board ; le Steering Committee ; le Plénum (constitué par l'ensemble des investigateurs de l'étude clinique) ; le Data Safety Monitoring Board (DSMB) et le Comité d'Adjudication.

Le Steering Committee est composé de 4 membres représentant les deux continents participants à l'étude (Europe et USA). Le Steering Committee est présidé par l'Investigateur principal, le Prof. Roger Fielding. Le Prof. Marco Pahor (University of Florida, Gainesville, FL, USA), qui a été l'Investigateur principal de l'étude LIFE est le vice-président. Les Professeurs Olivier Bruyère (Université de Liège, Belgique) et Yves Rolland (CHU Purpan, Toulouse, France) sont les représentants Européens. Le Directeur Médical de Biophytis est le secrétaire du Steering Committee.

Le DSMB est composé de 5 personnes expertes en gériatrie, sarcopénie, maladies liées à l'âge et biostatistiques. Il se réunit régulièrement tous les trimestres pour une revue de l'ensemble des données reliées à la sécurité des patients. L'objectif principal du comité sera de s'assurer de la sécurité des patients recrutés. Dans l'étude interventionnelle, il se réunira à compter du vingt-cinquième patient inclus et aura la responsabilité de réaliser une analyse intermédiaire, après le suivi du 200^{ème} patient inclus. Cette analyse permettra de réévaluer la taille de l'échantillon nécessaire pour l'étude et de permettre au promoteur de décider de continuer, écourter, ou arrêter l'étude.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion ont été validés par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en juin 2017 dans le cadre d'une procédure d'avis scientifique (*Scientific Advice*) sollicité par Biophytis. Les critères retenus sont, (i) un âge ≥ 65 ans, (ii) un SPPB (Short Performance Physical Battery) ≤ 8 (comme index de perte de fonction motrice), (iii) et les critères de sarcopénie de la FNIH (Fondation du National Institute of Health) basés sur les résultats de composition corporelle à la DEXA (un indice ALM/BMI $< 0,789$ chez les hommes et $< 0,512$ chez les femmes ou un indice ALM en absolu $< 19,75$ chez les hommes et $< 15,02$ chez les femmes). Ces derniers indices, calculés à partir de la mesure de la DEXA (absorptiométrie biphotonique à rayons X) sont spécifiques de la masse maigre des membres supérieurs et

inférieurs (Appendicular Lean Mass : ALM) ajusté ou non à l'indice de masse corporelle (Body Mass Index : BMI).

Critère principal et critères secondaires

Le critère d'évaluation principal de l'étude est la mesure de la fonction de mobilité estimée par la vitesse de marche dans le test de 400 m. Ce critère principal a été recommandé par l'EMA dans son avis scientifique rendu au mois de Juin 2017, au détriment du test de 6 minutes de marche initialement proposé par Biophytis. Ce choix a été validé par le *Steering Committee* du programme SARA qui s'est réuni en marge du congrès de l'*European Union Geriatric Medicine Society* (EUGMS) en Septembre 2017. Ce critère a été utilisé dans l'étude LIFE (Pahor et al., 2014⁷⁶) et est actuellement évalué dans l'étude observationnelle SPRINTT. La distance de 400m est la distance moyenne parcourue par une personne âgée en bonne santé marchant à un rythme normal en 6 minutes (Simonsick et al., 2001⁷⁷). Par ailleurs la vitesse de marche lors du test de 400 m est fortement associée au risque de mobilité réduite et reflète la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne (Rolland et al., 2004⁷⁸).

Deux critères d'évaluation secondaires clés ont été choisis: le sous-score PF 10 du questionnaire de qualité de vie SF-36 et le test de lever de chaise, un des sous-score du test SPPB. Plusieurs questionnaires d'autoévaluation des patients (Patient Reported Outcomes) sont en effet utilisés dans cette étude. Ils permettent de mesurer l'évolution de l'état physique telle que ressentie par les patients. Plusieurs autres critères secondaires sont mesurés, comme le test de 6 minutes de marche, la force musculaire appendiculaire des membres supérieurs et inférieurs, la performance physique (test SPPB selon Guralnik et al 1994⁷⁹) et la composition corporelle mesurée par la DEXA. Plusieurs paramètres plasmatiques sont suivis dont des marqueurs de sécurité, des biomarqueurs du système Rénine-Angiotensine (Rénine, Aldostérone), de l'inflammation (IL-6 ; CRP et hsCRP) et du métabolisme musculaire (Partie N terminale du Propeptide Collagène de type III: PIIINP, Myoglobine, Créatine Kinase MM et Créatine Kinase MB). Enfin, l'activité physique des patients dans leur vie quotidienne est suivie tout au long de l'étude avec un actimètre (ADAMO) développé par la société italienne Caretek.

Stockage et analyse des données

Les données collectées sont hébergées dans la plateforme propriétaire SARA-DATA⁸⁰ présentée dans la figure ci-dessous, développée pour le compte de Biophytis par la société *Blue Companion*. Celle-ci qui comprend différents modules dont le cahier d'observation électronique (ePRO) de l'étude, le module contenant l'ensemble des données de composition corporelle, le module de mesure de la performance physique des patients par actimètre, et un module hébergeant les données issues de la Biobanque.

⁷⁶ Pahor M., Guralnik J.M., Ambrosius W.T., Blair S., Bonds D.E., Church D.S., Espeland M.A., Fielding R.A., Gill T.M., Groessl E.J., King A.C., Kritchevsky S.B., Manini T.M., McDermott M.M., Miller M.E., Newman A.B., Rejeski W.J., Sink K.M., Williamson J.D. for the LIFE Study investigators. (2014). Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE Study randomized clinical trial. *JAMA*. 311(23): 2387–2396.

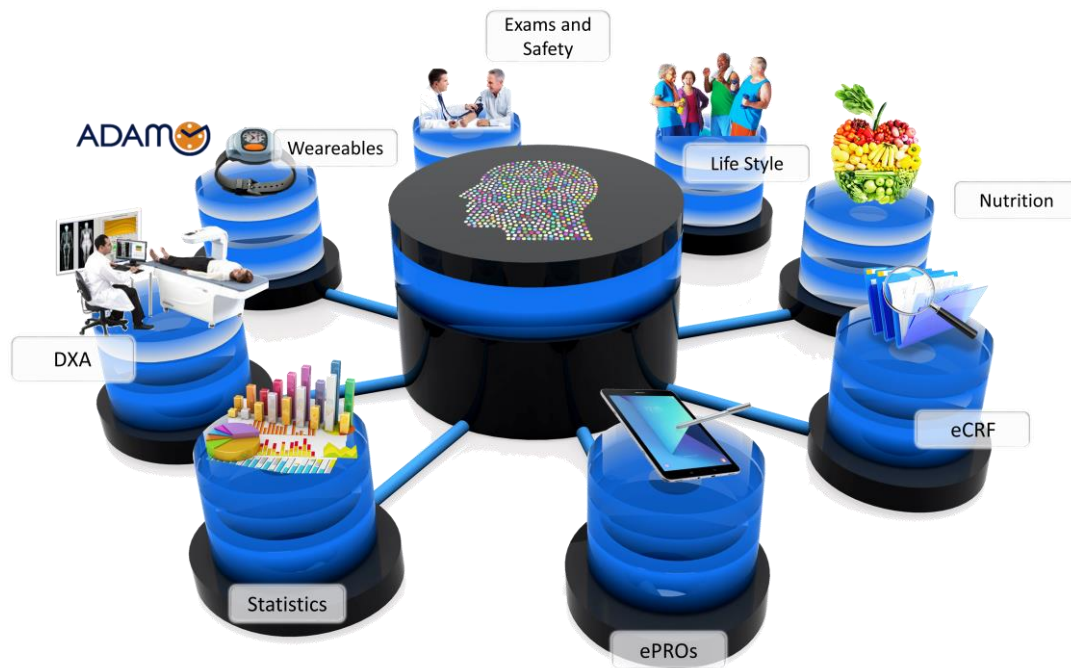
⁷⁷ Simonsick EM, Montgomery PS, Newman AB, Bauer DC, Harris T (2001) Measuring fitness in healthy older adults: the health ABC long distance corridor walk. *J Am Geriatr Soc* 49:1544–1548.

⁷⁸ Rolland YM, Cesari M, Miller ME et al (2004) Reliability of the 400-m usual-pace walk test as an assessment of mobility limitation in older adults. *J Am Geriatr Soc* 52:972–976.

⁷⁹ Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. 1994. A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 49: M85–M94

⁸⁰ Del Signore Su., Dioh 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

Dioh W., Margalef C., Zia G., Veillet S., and Del Signore S. SARA-OBS, an observational study dedicated to characterize age related sarcopenia population suitable for interventional studies. 8th International Conference on Frailty and Sarcopenia Research (ICFSR) March1-3, 2018 Miami, USA. *The Journal Of frailty and Aging* Oral communication



Etude observationnelle SARA-OBS

Objectifs

L'étude clinique SARA-OBS a pour objectif de caractériser la sarcopénie incluant l'obésité sarcopénique chez une population de personnes âgées (+ de 65 ans) vivant dans la communauté et à risque de mobilité réduite. La mobilité, la performance physique de ces personnes ainsi que leur composition corporelle sont évaluées pendant 6 mois. A la fin de cette période d'observation, les patients qui le consentent sont inclus dans l'étude clinique de Phase 2b SARA-INT.

Design de l'étude

Le design de l'étude est classiquement structuré autour d'une période de présélection et de recrutement d'au moins de 6 mois, suivie d'une phase d'investigation de 6 mois. La phase d'investigation comprend 2 visites principales, à l'inclusion et à la fin de l'étude, complétées d'un appel téléphonique à 3 mois. Cette durée d'observation clinique est recommandée par le Groupe de travail européen sur la sarcopénie⁸¹. L'interview téléphonique à 3 mois après l'inclusion permet de détecter les participants se plaignant d'une faible condition physique, qui peuvent alors être invités à anticiper la visite de fin d'étude.

⁸¹ 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.

	Sélection & Inclusion	Caracterisation
Mois	-0.5-0	6 (or fin d'étude)
	+ 1 semaine	+/- 1 semaine
Appel téléphonique		
Formulaire de consentement avec recherche génétique	X	
Antécédents médicaux	X	
Examen physique et anthropométrique	X	X
CIRS	X*	
MNA test	X*	
ECG	X	
SPPB	X	X
DXA	X**	X
Critères d'inclusion/exclusion	X	
Test de montée des marches d'escalier	X*	X
Grip strength/extension du genou	X*	X
Test de 6Min Marche	X*	X
Test de 400 m de marche	X*	X
Prélèvement sanguin pour hématologie et biochimie	X	X
Analyse d'urine	X*	X
Prélèvement urinaire et plasmatique pour analyse de biomarqueurs	X*	X
Actimétrie	A partir du Mois 1 et tout au long de l'étude jusqu'au Mois 6	
SF-36	X*	X
PAT-D	X*	X
SarQoL	X*	X
TSD-OC	X*	X
Mesures de sécurité et évènements indésirables	X*	X

Centres cliniques

L'objectif est de recruter 150 patients sarcopéniques dans 11 centres cliniques dans 4 pays à la fin de la période de recrutement, fixée aujourd'hui à juin 2018. Ce nombre est inférieur aux 300 patients prévus initialement en raison des difficultés à obtenir les autorisations administratives et à la faible vitesse de recrutement des centres. La taille de la population visée est cependant suffisante pour atteindre les principaux objectifs de SARA-OBS. Les 11 centres d'investigation clinique ont été ouverts et sont actifs. L'ouverture des centres s'est faite une fois obtenues en 2017 les autorisations des agences nationales et des comités d'éthiques concernés. 111 patients avaient été inclus en avril 2018 dans les 4 pays (Etats-Unis, Italie, France, Belgique). L'inclusion des patients se poursuit actuellement dans les centres et ce jusqu'à obtention des autorisations de démarrer SARA-INT ou jusqu'à la fin de la période de recrutement. Le tableau suivant décrit les 11 centres ouverts et actifs :

Pays	Ville/Etablissement	Investigateurs	Visite d'Initiation du Site	Obtention Autorisations Reglementaires	Premier patient inclus
USA	Boston Tufts University	Roger Fielding (Investigateur principal)	13/04/2017	07/04/2017	30/06/2017
	Gainesville University of Florida	Marco Pahor	11/04/2017	30/03/2017	26/05/2017
	New-York Columbia University	Moïse Desvarieux	30/03/2018	09/03/2018	Q2 2018
France	Toulouse CHU Toulouse	Yves Rolland	23/03/2017	10/11/2016	06/06/2017
	Limoges CHU Limoges	Achille Tchalla	20/12/2017	10/11/2016	Q2 2018
	Lyon CHU Lyon Sud	Marc Bonnefoy	26/04/2017	10/11/2016	26/09/2017
Italie	Rome Sapienza University	Lorenzo Donini	02/05/2017	02/02/2017	25/05/2017
	Rome Campus Biomedico	Raffaella Antonelli-Incalzi	12/09/2017	02/04/2017	05/10/2017
	Rome Sapienza University	Maurizio Muscaritoli	16/10/2017	06/07/2017	07/11/2017
	Pavie Istituto S.Margherita	Mariangella Rondanelli	13/11/2017	01/10/2017	01/02/2018
Belgique	Liège Université de Liège	Olivier Bruyère	22/02/2017	31/10/2016	16/10/2017

Dynamique de recrutement

L'objectif est de recruter 150 patients sarcopéniques dans les 11 centres cliniques ouverts dans les 4 pays (Etats-Unis, France, Italie, Belgique) avant fin juin 2018. L'objectif initial de l'étude était d'inclure 300 patients sur une période de 6 mois, mais cet objectif a été revu étant donné la lenteur administrative pour obtenir toutes les autorisations, la vitesse de recrutement constatée (1-2 patients par centre et par mois) et la priorité donnée au recrutement dans le cadre de l'étude interventionnelle. En avril 2018, plus de 111 patients étaient inclus dans l'étude dans les 4 pays, essentiellement aux Etats-Unis et en Italie. Nous espérons que la majorité des patients recrutés dans cette étude pourront être inclus à la fin de la période d'observation dans l'étude interventionnelle avant la fin 2018.

Caractéristiques de la population

Une description de la population des 84 premiers patients inclus a été réalisée et a fait l'objet de présentations lors du congrès de SCWD 2017 (Dioh et al., 2017) et lors du congrès sur la sarcopénie ICFSR 2018 (Dioh et al., 2018 ; Zia et al., 2018). Ces principales données sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques	Moyenne	Ecart-Type
Age	78.47	7.87
BMI	30.10	7.29
Femme : Homme	48 : 33	NA
SPPB	6.46	1.63
Vitesse de marche SPPB (sec)	0.74	0.18
Lever de chaise	1.55	0.77
Masse Musculaire Appendiculaire (ALM)	16.53	4.67
Homme	19.52	4.96
Femme	14.44	3.37
ALM/BMI	0.57	0.14
Homme	0.66	0.16
Femme	0.51	0.10
Test de 6 minutes de marche (m)	314.07	98.17
400 m (min)	7.10	3.74
Vitesse de marche sur 400 m (m/sec)	0.87	0.27

Les patients ont un BMI moyen de 30,1, conforme aux observations faites dans d'autres études cliniques comme SPRINTT (en Europe) et LIFE (aux Etats-Unis) qui ont appliqué des critères d'inclusion comparables. Le score moyen du test SPPB de 6.5/12 est relativement bas et correspond à des patients qui sont à risque d'handicap de mobilité. Ce score est comparable à celui d'autres études sur la sarcopénie (étude LIFE avec 7.4 ± 1.6 dans le groupe activité physique, Pahor et al., 2014). La vitesse de marche dans le test du SPPB est < 0.8 m/s, correspondant à la définition de la sarcopénie selon le Groupe de Travail Européen sur la Sarcopénie (EWGSOP, Cruz-Jentoft et al., 2010). Enfin la distance dans le test de 6 minutes de marche est 314.07 m, conforme à ce qui est attendu pour des patients sarcopénique d'âge moyen de 78 ans et de BMI 30.78. Cette distance est plus faible que celle observée dans les études de Pederso-Chamizo et al, 2014 (575.7 ± 91.8 chez les hommes et 523.3 ± 83.4 chez les femmes) ou Gouvea et al., 2013 (461.8 ± 108.6 chez les hommes et 392.8 ± 118.2 chez les femmes). La population de patients recrutés selon les critères d'inclusion de la FNIH (Studenski et al., 2014), a donc les caractéristiques désirées (étant composée de marcheurs lents, à risque de handicap de mobilité) pour étudier l'efficacité d'une intervention thérapeutique.

Calendrier réglementaire et de recrutement

Le calendrier de l'étude SARA-OBS présenté ci-dessous est caractérisé par une fin des inclusions prévue le 30 Juin 2018, date à partir de laquelle les patients devraient basculer progressivement au deuxième semestre 2018 dans l'étude interventionnelle. Le rapport final de l'étude devrait pouvoir être finalisé au premier semestre 2019. Nous prévoyons de faire un point d'avancement de l'étude et d'en présenter les principaux résultats à l'occasion du

congrès de la SCWD en décembre 2018 à Maastricht (Pays-Bas) et du congrès de l'ICFSR en février 2019 à Miami (Etats-Unis).

Calendrier Recrutement SARA-OBS

Tâches	Etapas	Date
Autorisations réglementaires	Première soumission aux Comités d'éthique (France)	31/08/2016
	Première Approbation des Comités d'éthique (France)	22/09/2016
	Première soumission aux Comités d'éthique (US)	03/03/2017
	Première Approbation des Comités d'éthique (US)	30/03/2017
Ouverture des sites	Première visite d'initiation sur site	08/02/2017
	Dernière visite d'initiation sur site	30/03/2018
Recrutement patients	Premier patient inclus	18/04/2017
	Dernier patient inclus	30/06/2018
	Dernière visite du dernier patient	30/12/2018
Données et rapport	Verrouillage de la Base de données	30/01/2019
	Rapport final	Q1 2019

Etude interventionnelle SARA-INT

Objectifs

L'étude clinique a pour objectif d'évaluer l'effet du candidat médicament *Sarconeos* sur la fonction musculaire et la mobilité chez des personnes âgées (+ de 65 ans), et sarcopéniques selon les critères proposés par la Fondation du National Institute of Health⁸². Deux posologies de *Sarconeos* seront comparées au placebo : 350 mg en deux prises et 700 mg en deux prises par jour en coïncidence des repas.

Les objectifs généraux de cette étude SARA-INT sont d'évaluer la sécurité et l'efficacité de deux doses de *Sarconeos* (175 mg b.i.d. et 350 mg b.i.d.) administrées oralement pendant 26 semaines contre placebo dans une population de personnes vivant dans la communauté avec un âge \geq 65 ans et à risque de mobilité réduite ; d'estimer l'effet du traitement dans la population cible pour l'amélioration de la fonction physique après une période de 6 mois ; d'estimer l'effet du traitement pour la réduction du risque de mobilité réduite après 6 mois de traitement versus placebo.

Critères principal et critères secondaires clés

Le critère d'évaluation principal de l'étude SARA-INT est d'évaluer l'effet de deux doses quotidiennes de *Sarconeos* contre placebo sur la fonction de mobilité mesurée par la vitesse de marche du test de 400 m. La différence en valeur absolue en mètres/seconde observée dans chaque groupe traité entre le début et la fin de l'étude à 6 mois sera comparée à celle observée chez le groupe placebo. Une différence entre les groupes de 0,05 mètre/seconde est considérée comme cliniquement significative selon l'étude de Perera et al., (2006)⁸³.

Deux critères d'évaluation secondaires clés sont identifiés : le sous-score PF 10 du questionnaire de qualité de vie SF-36 qui sera comparé entre les groupes traités et le groupe placebo quant à la différence entre le début et la fin de la phase d'investigation clinique à 6

⁸² Studenski et al., 2014. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *J Gerontol A Biol Sci* 69(5): 547-558

⁸³ Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA., *J Am Geriatr Soc*. 2006 May;54(5):743-9. PubMed PMID: 16696738.

mois ; le test de lever de chaise (sous-score du test SPPB) qui sera également comparé entre les groupes traités et le groupe placebo.

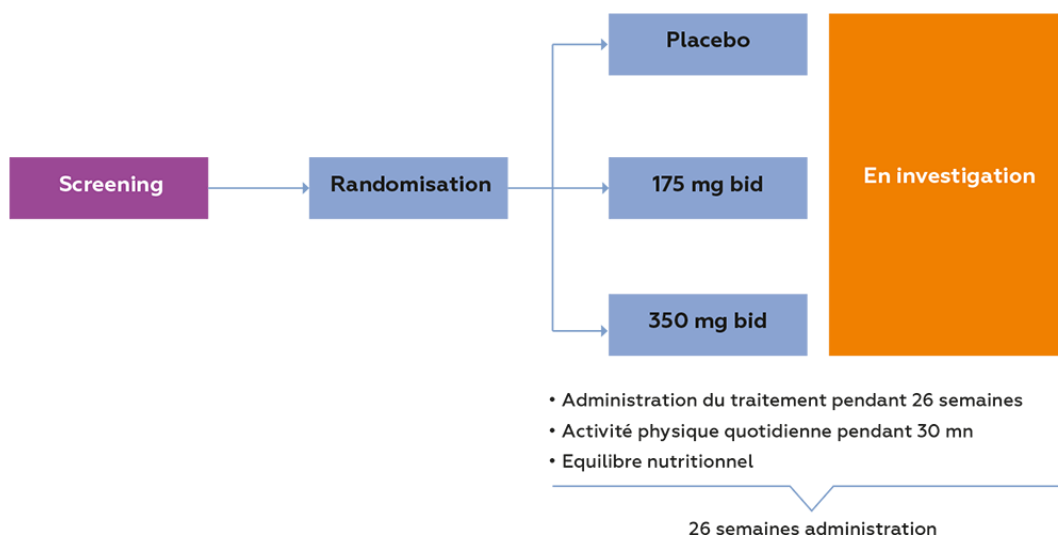
Par ailleurs, deux sous-groupes seront considérés pour l'analyse des résultats : une "sous-population à très faible vitesse", définie comme ayant une vitesse de marche sur 4 mètres \leq 0,8 m / s ; une "sous-population d'obésité sarcopénique", définie par un pourcentage de masse grasse correspondant à $>$ 25% chez les hommes et $>$ 35% chez les femmes. Les analyses des sous-groupes sur ces facteurs seront effectuées, afin de mieux caractériser les effets du traitement chez les patients présentant un risque de mobilité réduite.

Design de l'étude

Le design de l'étude est similaire à celui de l'étude SARA-OBS avec la différence majeure de l'administration du produit contre placebo. Il est composé des phases de screening (sélection)/randomisation et d'investigation. Le recrutement est estimé à 6 mois. La phase expérimentale comprend 2 visites principales : la visite d'inclusion, et la visite de 6 mois, plus une visite intermédiaire à 3 mois avec un nombre réduit de mesures. Une visite axée sur la sécurité est prévue après le premier mois d'administration de *Sarconeos*. Les interviews téléphoniques ont lieu à 5 mois: les participants se plaignant d'une mauvaise fonction physique ou d'une détérioration de leur fonction physique peuvent être invités à anticiper la visite prévue. Les participants qui constatent l'aggravation de leur état physique pourront aller directement à la visite de fin d'étude.

Une sous-étude de pharmacocinétique de population (SARA-POP-PK) est menée dans le but d'évaluer les valeurs pharmacocinétiques après 1 mois, 3 mois ou 6 mois d'administration dans un sous-groupe de patients dans les centres européens. Cette étude qui est menée suite aux recommandations de l'Autorité de santé belge (AFMPS) permet de déterminer les niveaux d'exposition des patients lors des différentes visites tout en évaluant la survenue d'évènements indésirables liés aux doses administrées.

La figure ci-dessous présente les différents bras de l'étude.



Le tableau ci-dessous présente le design ainsi que les principaux paramètres mesurés lors de l'étude SARA-INT.

	Sélection	Randomisation & Visite en baseline	visite M1	Visites M3, M5 and M6		
				12 +/- 1 sem	21 +/- 1 sem	26 - 1 sem
Semaines	-8 - 0	Jour0	4 +/-3 jours)			
Appel téléphonique					X	
Formulaire de consentement principal, de consentement pour recherches secondaires, de consentement pour biobanque et recherche génétique	X					
Démographie	X					
Antécédents médicaux	X					
Prise concomitante de médicaments	X		X	X		X
Questions de sécurité			X		X	
Examen physique et anthropométrie	X	X				X
CIRS		X				
SF-MNA		X				
ECG	X					
SPPB	X			X		X
DEXA	X					X
Echographie de la vésicule biliaire	X					X
Critères d'inclusion/exclusion	X					
Randomisation		X				
Test de montée de marches d'escalier		X				X
Grip Test/Test d'extension du genou		X				X
Test de marche de 400 m	X			X		X
Test de 6Min de marche		X				X
Prélèvement sanguin	Hématologie/Biochimie	X	X	X		X
Analyse d'urine		X	X	X		X
Prélèvement d'urine et de plasma pour analyse de biomarqueurs		X				X
Actimétrie		X				X
Questionnaires d'autoévaluation	SF-36, SarQoL, TSD-OC	X		X		X
Questionnaire d'évaluation	PAT-D	X				X
Remise du traitement de l'étude		X	X	X		
Récupération du traitement non utilisé & enregistrement de la compliance au produit de l'étude			X	X		X
Mesures de sécurité avec signes vitaux et poids		X	X	X		X
Revue des évènements indésirables		X	X	X	X	X
Prélèvement sanguin pour la Pharmacocinétique (certains patients)		X (Day1)	X	X		X
eCRF	X	X	X	X	X	X

Centres cliniques

334 patients sarcopéniques sont recrutés dans 22 Centres d'Investigation clinique en Europe (France, Belgique, Italie), et aux Etats-Unis. SARA-INT étant une continuité de SARA-OBS, les 11 centres d'investigations cliniques de SARA-OBS sont retenus, auxquels sont ajoutés 11 centres additionnels. Nous estimons qu'un tiers au moins des patients inclus dans SARA-INT seront issus de la population de SARA-OBS, les autres étant nouvellement recrutés. Les 22 centres cliniques de l'étude sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Pays	Ville/Etablissement	Investigateurs	Visite d'Initiation du Site	Obtention Autorisations	Nombre de patients estimés
USA	Boston Tufts University	Roger Fielding (Investigateur principal)	Q2 2018	Q2 2018	18
	Gainesville University of Florida	Marco Pahor	Q2 2018	Q2 2018	36
	Houston Michael E. DeBakey VA	Dennis Villareal	26/04/2018	Q2 018	36
	Winston-Salem Bowman Gray Center for Medical Education	Stephen Kritchevsky	23/04/2018	23/04/2018	36
	San Antonio	Nicolas Musi	Q2 2018	Q2 2018	24
	New-York Columbia University	Moïse Desvarieux	Q3 2018	Q3 2018	18
France	Toulouse CHU Toulouse	Yves Rolland	Q3 2018	Q3 2018	12
	Limoges CHU Limoges	Achille Tchalla	Q3 2018	Q3 2018	12
	Paris Hôpital Broca	Olivier Hanon	Q3 2018	Q3 2018	10
	Montpellier CHU Montpellier	Hubert Blain	Q3 2018	Q3 2018	12
	Paris Hôpital Bichat	Agathe Raynaud-Simon	Q3 2018	Q3 2018	12
	Lyon CHU Lyon Sud	Marc Bonnefoy	Q3 2018	Q3 2018	12
Italie	Rome Sapienza University	Lorenzo Donini	Q3 2018	Q3 2018	12
	Rome Campus Biomedico	Raffaella Antonelli- Incalzi	Q3 2018	Q3 2018	12
	Rome Sapienza University	Maurizio Muscaritolli	Q3 2018	Q3 2018	12
	Gênes University-Hospital San Martino	Samir Sukkar	Q3 2018	Q3 2018	12
	Padoue Universita degli Studi di Padova	Giuseppe Sergi	Q3 2018	Q3 2018	12
Belgique	Liège Université de Liège	Olivier Bruyère	26/04/2018	20/02/2018	12

Pays	Ville/Etablissement	Investigateurs	Visite d'Initiation du Site	Obtention Autorisations	Nombre de patients estimés
	Bruxelles (Université Libre de Bruxelles)	Ivan Bautmans	Q2 2018	20/02/2018	12
	Louvain Universitaire Ziekenhuizen	Evelien Gielen	Q3	Q3	12

Calendrier réglementaire et de recrutement

Biophytis a sollicité les avis scientifiques de l'agence européenne du médicament (EMA) et de l'agence américaine (FDA) au premier semestre 2017. Les remarques de ces agences ont été intégrées dans une nouvelle version du protocole de SARA-INT, qui a permis de déposer les demandes d'autorisation aux Etats-Unis (FDA) et en Belgique (AFMPS). Les autorisations de démarrer cette étude dans ces 2 pays ont été obtenues au deuxième semestre 2017. Prenant en compte les recommandations de ces deux agences, une version finale du protocole a été arrêtée et les demandes déposées en France et en Italie. Biophytis est en discussion avec ces 2 agences, répond à leurs questions de telle manière à obtenir les autorisations dès que possible.

Les premiers centres sont ouverts aux Etats-Unis et en Belgique, sur un total de 9, et le recrutement des premiers patients démarre dans ces deux pays. Le recrutement commencera en France et en Italie dès que les autorisations auront été obtenues et les centres ouverts, probablement en Q3 2018. Nous prévoyons de terminer le recrutement des patients en fin d'année 2018, de terminer l'étude au premier semestre 2019 et de rapporter les principaux résultats en Q3 2019.

Le calendrier de l'étude est présenté ci-dessous :

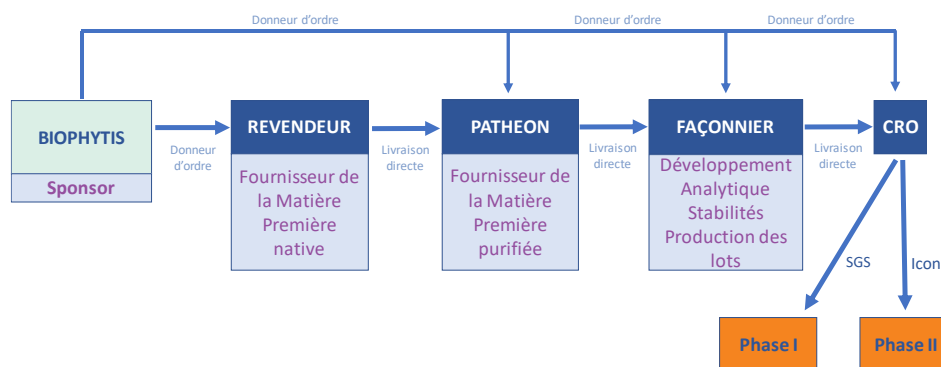
SARA INT

Tâches	Etapes	Date
Autorisations réglementaires	Première soumission aux autorités compétentes US (FDA)	25/09/2017
	Première Approbation des autorités compétentes US (FDA)	01/11/2017
	Première Soumission aux autorités compétentes Europe (AFMPS)	29/09/2017
	Première Approbation des autorités compétentes Europe (AFMPS)	07/12/2017
Ouverture des sites	Première visite d'initiation	23/04/2018
	Dernière visite d'initiation	Q3 2018
Recrutement patients	Premier patient inclus	Q2 2018
	Dernier patient inclus	Q4 2018
	Dernière visite du dernier patient	Q2 2019
Données et rapport	Verrouillage de la Base de données	Q2 2019
	Rapport final	Q3 2019

6.2.3.5 CMC – sourcing – supply chain

Le Principe Actif Pharmaceutique (ou Active Pharmaceutical Ingredient ie API), BIO101, est extrait de *Stemmacantha carthamoides*, une plante à double usage alimentaire et médicinale 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 (Allemagne). Le scale-up industriel et la production des lots cliniques pilotes ont démarré dès

le troisième trimestre 2015. La filière d'approvisionnement des lots cliniques a été sécurisée autant du point de vue de la matière première que de la capacité industrielle. Un premier lot clinique (GMP) a permis de réaliser l'étude SARA-PK dont les résultats sont présentés ci-dessus. Un nouveau lot GMP a été produit pour la réalisation de l'étude SARA-INT. L'ensemble des besoins nécessaires au développement clinique jusqu'à l'obtention des Autorisations de Mise sur le Marché est couvert selon cette filière. Biophytis évalue par ailleurs d'autres voies d'obtention du principe actif afin d'optimiser la filière conformément avec les besoins futurs estimés du marché.



Le diagramme ci-dessus présente les différents partenaires de la Supply Chain actuelle

6.2.3.6 Environnement concurrentiel

Il n'y a, à ce jour, aucune molécule enregistrée pour traiter la sarcopénie ; le seul traitement recommandé consiste en 30 minutes d'exercice physique par jour, et la supplémentation en Vitamine D.

Il est néanmoins de plus en plus admis qu'il s'agit d'un problème de santé publique majeur, et en augmentation constante – étant donné le vieillissement de la population. Il est également admis qu'un agent pharmacologique efficace serait une aubaine médicale et économique pour ceux qui le commercialisent⁸⁴.

Dès lors, les laboratoires pharmaceutiques ont lancé une pléthore de programmes de développement contre la sarcopénie cette dernière décennie, avec différentes classes de molécules. Il s'agissait essentiellement :

- 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),
- Et de diverses substances naturelles comme des polyphénols (resvératrol, isoflavones), des triterpènes (acides ursolique et oléanolique), ou des phytostéroïdes (brassinostéroïdes, phytoecdysones).

⁸⁴ Garber K. 2016. No longer going to waste. *Nature Biotechnology* 34, 458–461

La plupart de ces molécules n'ont pas pu démontrer une efficacité significative, ou alors elles comportaient des effets secondaires inacceptables pour un traitement de longue durée. La sarcopénie est donc toujours en attente d'une percée médicamenteuse.

Les programmes au stade clinique encore en cours sont les suivants :

Bimagrumab (BYM338) – Novartis en collaboration avec Morphosys : 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. Il est le produit d'une collaboration entre Morphosys (la plus grande biotech allemande) et Novartis. Même si les résultats de Phase 2 dans une forme rare de faiblesse musculaire ont été décevants, Novartis semble être décidé à lancer une grande étude de Phase 3 dans la sarcopénie.

Trevogrumab (REGN1033) – Regeneron : Trevogrumab est un anticorps monoclonal humain capable d'inhiber l'activité de la *myostatine* en ciblant GDF8. Les résultats de la Phase 2 n'ont pas été concluants, et le partenaire Sanofi s'est retiré du programme. Il est à présent incertain que Regeneron continue le programme clinique dans la sarcopénie.

Reldesemtiv (CK-2127107) – Cytokinetics en collaboration avec Astellas : Reldesemtiv 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. Astellas et Cytokinetics projettent actuellement un développement clinique de cette molécule dans l'amyotrophie spinale (SMA).

En conclusion, la sarcopénie reste en attente d'un traitement pharmacologique efficace. Une course effrénée au premier médicament avait été entamée il y a une dizaine d'années par les grands laboratoires pharmaceutiques. Suite à un nombre important d'échecs, le champ des technologies encore en développement s'est récemment considérablement amenuisé.

Néanmoins, Novartis, Astellas et Regeneron continuent à investir pour être les premiers à proposer un médicament efficace, et d'autres laboratoires vont sûrement retrouver leur intérêt dans ce grand marché potentiel.

Sarconeos, en phase 2b clinique, constitue une opportunité majeure pour tout partenaire qui déciderait de participer à cette course.

6.2.4 Dystrophie Musculaire de Duchenne

6.2.4.1 Epidémiologie

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie génétique rare, qui affecte l'ensemble du système musculaire et dont les premiers symptômes apparaissent dans l'enfance. Une faiblesse musculaire progressive se développe, causant entre autres une perte de la marche, puis une mort prématurée vers l'âge de 30 ans due à des complications respiratoires et cardiaques. Malheureusement, il n'existe à ce jour aucun traitement curatif pour la DMD. Deux produits ont été approuvés respectivement en Europe et aux Etats Unis qui s'adressent chacun à un petit sousgroupe de patients, avec un rapport bénéfice/risque relativement faible.

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie génétique rare, à transmission récessive liée au chromosome X qui touche 1 garçon sur 3500 (Brooke et al., 1989⁸⁵). La DMD est la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'enfant dont l'issue est fatale (Emery, 1991⁸⁶ ; Khurana et Davis, 2003⁸⁷).

La DMD est due à l'altération du gène de la dystrophine (Walter et Reilich, 2017⁸⁸), qui entraîne l'absence de dystrophine fonctionnelle, conduisant à une faiblesse musculaire progressive, mais également à des défauts cardiaques et une altération de la fonction respiratoire, conduisant au décès prématuré des patients avant l'âge de 40 ans (Findlay et al., 2015⁸⁹ ; Walter et Reilich, 2017). Au sein de l'Union Européenne, la prévalence de la DMD est estimée à 0,81 pour 10 000.

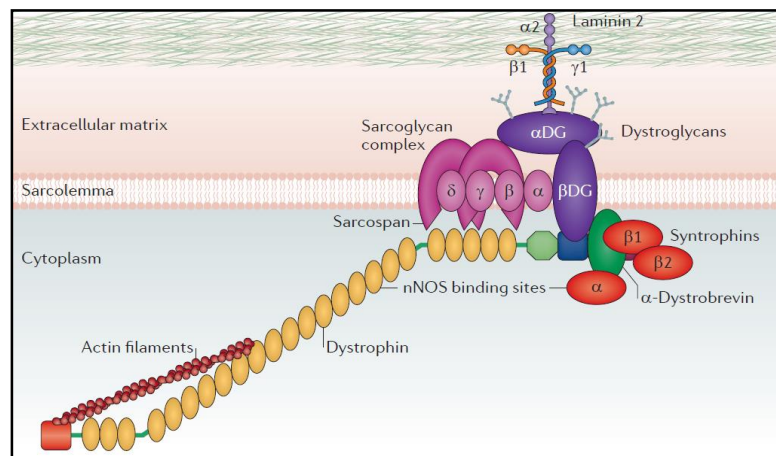


Illustration du DAGC (*dystrophin associated glycoprotein complex*) : La dystrophine est un lien important entre le cytosquelette de la fibre musculaire et la matrice extracellulaire (Fairclough et al., 2013)⁹⁰.

La dystrophine est une grande protéine du cytosquelette, qui est principalement localisée sous la membrane cellulaire de la fibre musculaire. Elle est associée à plusieurs autres protéines, formant un complexe appelé le DAGC pour « *dystrophin associated glycoprotein complex* », à travers la membrane cellulaire, et en lien avec la matrice extracellulaire, à l'extérieur de la fibre musculaire. A son autre extrémité, la dystrophine est liée à la protéine d'actine, à l'intérieur de la fibre musculaire, et est impliquée dans la contraction. La dystrophine constitue un lien mécanique primordial à l'intégrité des fibres musculaires.

L'absence de dystrophine rend le complexe DAGC instable et la membrane des fibres musculaires est très fragilisée. Par conséquent, lors de la contraction musculaire, les fibres vont s'abîmer, et finissent par se nécroser. Des phénomènes de régénération du tissu

⁸⁵ Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley R, Florence J, King WM, Pandya S, Robison J, Schierbecker J, et al. 1989. Duchenne muscular dystrophy : patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology*. 39 (4):475-81.

⁸⁶ Emery AEH. 1991. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord*. 1 (1):19-29.

⁸⁷ Khurana TS Davies KE. 2003. Pharmacological strategies for muscular dystrophy. *Nat Rev Drug Discov*. 2 (5):379-90.

⁸⁸ Walter MC Reilich P. 2017. Recent developments in Duchenne muscular dystrophy : facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 8 (5): 681-5.

⁸⁹ Findlay AR, Wein N, Kaminoh Y, Taylor LE, Dunn DM, Mendell JR, King WM, Pestronk A, Florence JM, Mathews KD, Finkel RS, Swoboda KJ, Howard MT, Day JW, McDonald C, Nicolas A, Le Rumeur E, Weiss RB, Flanigan KM and United Dystrophinopathy Project. 2015. Clinical phenotypes as predictors of the outcome of skipping around DMD exon 45. *Ann Neurol*. 77 (4):668-74.

⁹⁰ Fairclough RJ, Wood MJ, Davies KE. 2013. Therapy for Duchenne muscular dystrophy : reviewed optimism from genetic approaches. *Nautre Reviews Genetics* 14 : 373-378.

musculaire se mettent en place parallèlement, à partir des cellules souches du tissu musculaire (les cellules satellites). Lorsque les mécanismes de régénération sont épuisés, la dégénérescence l'emporte, les fibres musculaires sont alors remplacées par du tissu conjonctif (fibrose) et du tissu adipeux, entraînant une perte de force musculaire et une intolérance à l'effort (Barnabei et al. 2011⁹¹).

Les premiers signes cliniques de la maladie se développent pendant l'enfance. En effet, les premiers symptômes sont en général signalés avant l'âge de 5 ans (Pane *et al.*, 2013⁹²). La DMD évolue selon une progression très bien décrite. La maladie se manifeste d'abord dans les muscles inférieurs. Vers l'âge de 10 à 12 ans, l'utilisation d'un fauteuil roulant s'avère indispensable. Le tonus musculaire du tronc et des bras disparaît peu à peu, entraînant des complications (infections broncho-pulmonaires et complications ventilatoires), ainsi que des scoliozes graves. Vers l'âge de 20 ans, les patients développent des défaillances respiratoires et cardiaques importantes, qui, inexorablement, conduisent au décès vers l'âge d'une trentaine d'années.

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif à la DMD, mais les traitements palliatifs, orthopédiques et respiratoires, améliorent la qualité de vie et le pronostic vital. La prise en charge des patients repose actuellement sur l'optimisation de leurs capacités musculaires ainsi que sur la prévention et le traitement des complications cardiaques et respiratoires. L'utilisation de corticoïdes permet de prolonger la période de marche de deux ans en moyenne. Toutefois, certains enfants ne répondent pas à ce traitement qui de plus est responsable d'effets indésirables, notamment une fragilisation osseuse importante. Une protection cardiaque partielle est obtenue grâce à une l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de bêta-bloquants. De nouveaux traitements sont au stade du développement clinique. Le saut d'exon consiste à forcer la cellule à produire une version de la dystrophine plus courte que la protéine normale mais cependant fonctionnelle.

Une autre approche du même type consiste à passer outre une mutation qui interrompt prématurément la synthèse de la dystrophine. Toutefois, ce type de thérapie ne s'adresse qu'à un petit nombre de patients, et ce en fonction de la nature exacte des mutations à l'origine de leur maladie. Enfin, la thérapie génique, qui offre la possibilité de synthétiser des versions courtes de dystrophine (mini-dystrophines ou micro-dystrophines) chez les patients, se trouve confrontée un problème majeur de réponse immunitaire contre ces protéines considérées comme étrangères par l'organisme.

Outre une diminution irréversible de la force musculaire appendiculaire et l'apparition d'une intolérance à l'effort, une des complications majeures de la maladie est l'installation d'une fibrose qui touche notamment le cœur conduisant à une insuffisance cardiaque (accompagnée d'une hypertrophie dilatée). Ces atteintes engagent le pronostic vital des patients. L'installation de la fibrose est par conséquent une évolution irréversible qu'il convient de contrecarrer afin de conserver la fonction musculaire. Dans ce sens, les approches thérapeutiques doivent concentrer leurs efforts sur :

- le maintien de la tolérance à l'effort
- le maintien de la force musculaire
- et la prévention de l'apparition de la fibrose.

⁹¹ Barnabei M.S., Martindale J.M., Townsend D., Metzger J.M. (2011). Exercise and muscular dystrophy : implications and analysis of effects on musculoskeletal and cardiovascular systems. *Compr Physiol.* 1 (3):1353-63

⁹² Pane M, Messina S, Bruno C, D'Amico A, Villanova M, Brancalion B, Sivo S, Bianco F, Striano P, Battaglia D, Lettori D, Vita GL, Bertini E, Gualandi F, Ricotti V, Ferlini A, Mercuri E. 2013. Duchenne muscular dystrophy and epilepsy. *Neuromuscul Disord.* 23 (4):313-315.

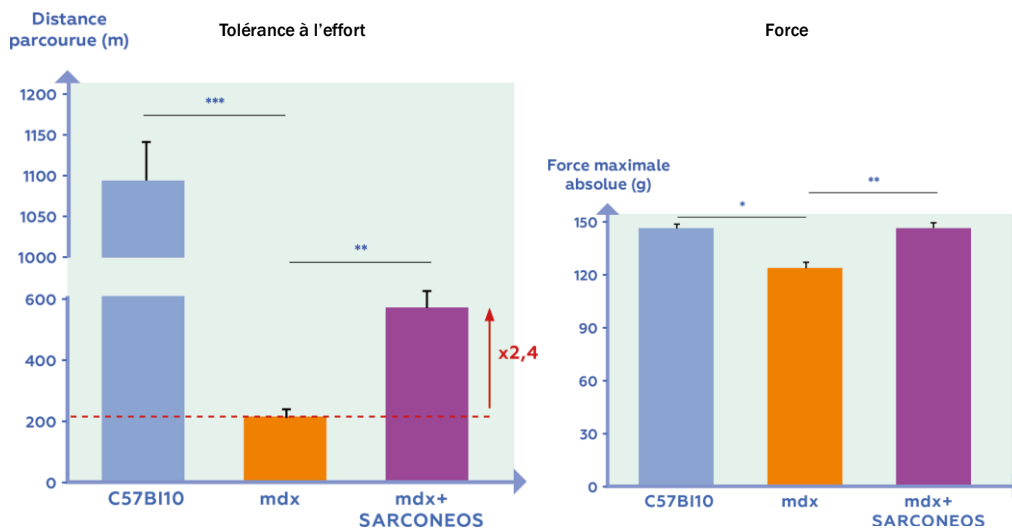
6.2.4.2 Preuves de concept

Expérimentations réalisées dans des modèles animaux

Les effets anabolisants de Sarconeos ont déjà été démontrés chez des animaux jeunes, néanmoins, aucun travail n'a été effectué afin de savoir s'il en était de même dans un contexte de mammifère atteint de myopathie, caractérisée par notamment par une altération de la fonction musculaire.

Biophytis a donc porté son attention sur un modèle murin de la myopathie de Duchenne (souris mdx), qui présente une mutation sur le gène de la dystrophine (Bulfield et al. 1984⁹³ ; Sicinski et al. 1989⁹⁴), pour démontrer les effets bénéfiques de BIO101 dans un contexte de myopathie. Les animaux atteints de myopathie (mdx) non traités ont des performances physiques très diminuées par rapport à des animaux contrôle, non malades (C57BI10). Les animaux mdx ayant reçu quotidiennement par voie orale Sarconeos montrent une amélioration significative de leurs performances physiques avec :

- Une augmentation de leur distance de course (tolérance à l'effort) de 2,4 fois.
- Une augmentation de la force musculaire absolue

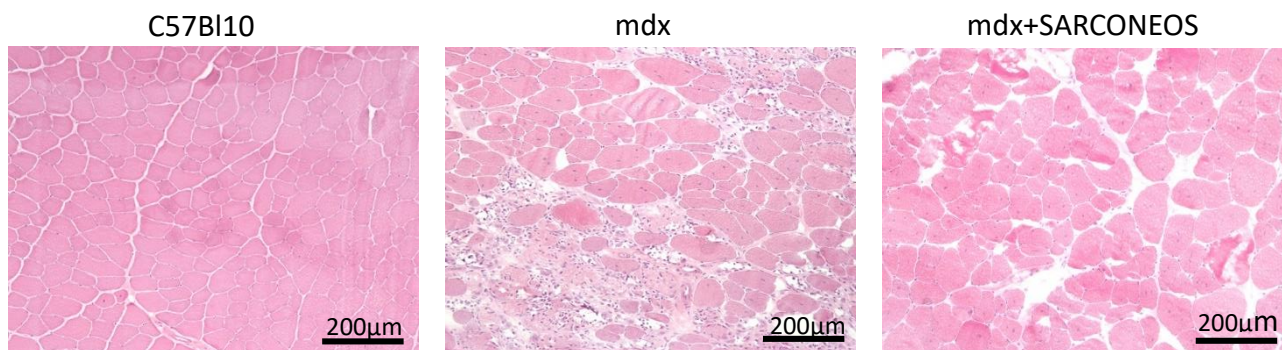


Effet de l'apport de Sarconeos sur les performances physiques (distance de course et force maximale absolue) d'un modèle de souris atteintes de myopathie de Duchenne (souris mdx)

L'étude de l'histologie des muscles des souris atteintes de myopathie montre que les souris mdx présentent une infiltration inflammatoire ainsi que des zones de fibrose par rapport à un muscle sain, de souris contrôle C57BI10. De manière très intéressante, Biophytis a montré que Sarconeos améliore le profil lésionnel musculaire. En effet, le traitement quotidien des souris par Sarconeos permet de diminuer l'atrophie des fibres musculaires et les foyers inflammatoires chroniques associés à de la fibrose.

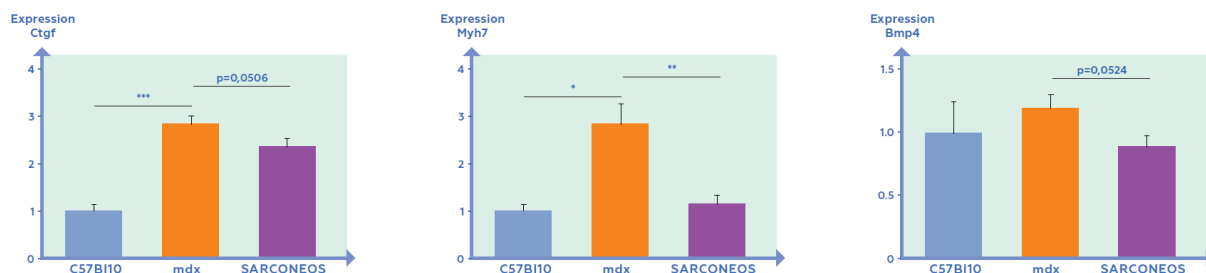
⁹³ Bulfield G., Siller W-G., Wight P-A., Moore K- J. (1984). X chromosome-linked muscular dystrophy (mdx) in the mouse. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81 : 1189-1192.

⁹⁴ Sicinski P, Geng Y, Ryder-Cook AS, Barnard EA, Darlison MG, Barnard PJ.1989. The molecular basis of muscular dystrophy in the mdx mouse : a point mutation. *Science* 244 (4912), 1578-1580.



L'observation microscopique des muscles de souris mdx ayant reçu Sarconeos montre que le traitement permet d'améliorer le profil histologique des souris atteintes de myopathie par rapport aux souris n'ayant pas été traitées (mdx)

Au niveau du cœur, l'analyse de marqueurs moléculaires a permis de montrer que le traitement oral quotidien de souris mdx par Sarconeos permet la diminution de marqueurs de fibrose (*ctgf*) ainsi que de marqueurs d'hypertrophie cardiaque (*myh7* et *bmp4*), qui sont augmentés dans la myopathie de Duchenne.

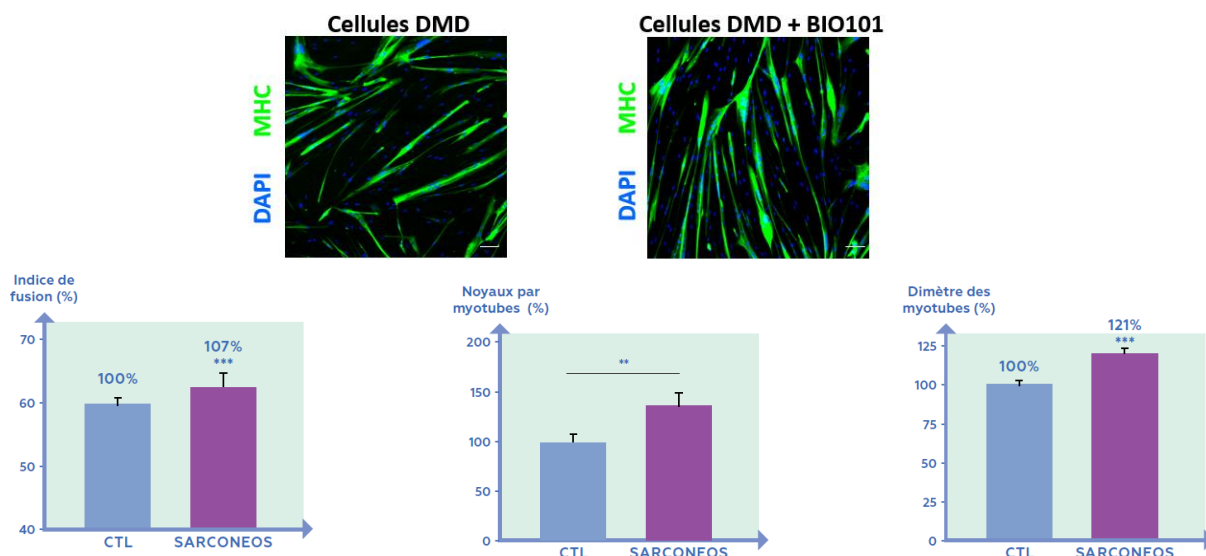


Effet d'un traitement par Sarconeos sur l'expression cardiaque de marqueurs de fibrose (*Ctgf*) ou d'hypertrophie cardiaque (*Myh7* et *Bmp4*) chez la souris mdx.

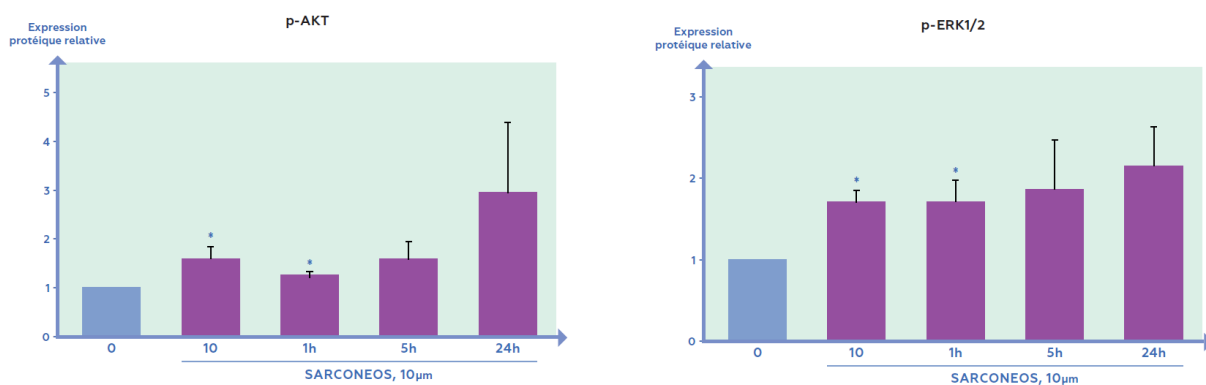
Grâce à l'utilisation d'un modèle animal paradigmatique de la myopathie de Duchenne, Biophytis a pu établir la preuve de concept que l'utilisation de Sarconeos peut être proposée afin de préserver la fonction musculaire, notamment la force musculaire et la tolérance à l'effort et également ralentir l'évolution de myopathies qui ont pour conséquence la détérioration de ladite fonction musculaire, et plus particulièrement l'installation d'une fibrose du myocarde ou du muscle squelettique.

Expérimentations réalisées avec des cellules humaines DMD

Les effets bénéfiques fonctionnels observés chez les animaux traités par Sarconeos sont cohérents avec les résultats obtenus avec des cellules humaines provenant d'un patient atteint par la myopathie de Duchenne. En effet, Sarconeos est responsable d'une amélioration de la différenciation de myoblastes DMD en myotubes. Par ailleurs, dans ces mêmes cellules Sarconeos induit une activation significative des voies de signalisation AKT/mTOR et MAPK/ERK respectivement impliquées dans la protéosynthèse, la prolifération, la survie cellulaire et dans la régénération, remodelage musculaire.



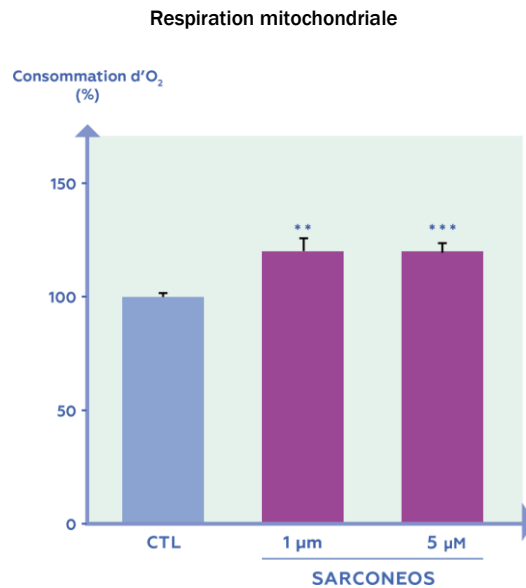
Effet de Sarconeos sur trois paramètres de différenciation de myoblastes provenant d'un patient DMD.



Effet de Sarconeos sur l'activation des voies de signalisation AKT/mTOR et MAPK/ERK de myotubes provenant d'un patient DMD.

De manière très intéressante, sur des myotubes de patients DMD, les propriétés bénéfiques de Sarconeos au niveau anabolique s'accompagnent d'effets positifs sur le métabolisme énergétique. Alors qu'il est connu qu'il existe une diminution de la respiration basale mitochondriale dans les fibres musculaires DMD (Schuh et al. 2015⁹⁵), Sarconeos contribue au rétablissement de ce paramètre énergétique.

⁹⁵ Schuh RA, Jackson KC, Khairallah RJ, Ward CW and Spangenburg EE. (2012). Measuring mitochondrial respiration in intact single muscle fibers. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 302 (6):R712-9.



Effet de SARCONEOS sur la respiration basale mitochondriale de myotubes provenant d'un patient DMD

6.2.4.1 Programme clinique

Le programme clinique de Sarconeos dans l'indication de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) comprendra 2 études principales : MYODA-PK et MYODA-INT.

La première étude, MYODA-PK, est une étude pédiatrique de phase 1 combinée SAD-MAD. Elle a pour objectif d'évaluer l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la nouvelle forme pédiatrique de Sarconeos chez 24 patients pédiatriques (2-18 ans) après une seule administration orale (SAD) et ensuite en administration orale répétée de doses croissantes (MAD) pendant 4 semaines. Nous prévoyons 4 doses en SAD parmi lesquelles 3 seront testées en MAD. L'innocuité et l'acceptabilité, les effets indésirables, et les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de BIO101 seront évalués par groupe d'âge. Sarconeos sera testé dans la nouvelle formulation appropriée pour la pédiatrie à une dose de 1 à 10 mg/ kg / jour.

D'un point de vue des dossiers réglementaires, une soumission pour l'obtention de l'Orphan Drug Designation (ODD) en Europe a été initiée et le processus de revue de ce dossier est formellement engagé depuis le 26 Février 2018. Par ailleurs, une demande de designation pour maladie orpheline sera engagée aux Etats-Unis auprès de la FDA en avril 2018. Cette demande d'Orphan Drug Designation (ODD) pour les Etats Unis, a été approuvée par la FDA au mois de mai 2018.

La délivrance du statut de Médicament Orphelin par la FDA confère plusieurs avantages aux Etats-Unis dont une protection de 7 ans après autorisation de mise sur le marché, un co-financement des études cliniques par la FDA sous réserve d'approbation, et la possibilité d'une procédure d'enregistrement accélérée.

Une demande d'avis scientifique sera introduite auprès de l'agence britannique MHRA pour mieux préparer les études MYODA-PK et MYODA-INT.

Le Plan D'Investigation Pédiatrique Européen, qui n'est pas exclusif aux études cliniques MYODA mais qui concerne le produit Sarconéos en général, sera également soumis à l'Agence Européenne ce deuxième trimestre 2018.

La seconde étude, MYODA-INT, est une étude clinique de phase 2, randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo. Elle vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité de BIO101 dans la nouvelle formulation orale qui sera administrée auprès de 60 patients pédiatriques âgés de 5-12 ans atteints de la maladie de Duchenne. Les durées de traitement minimale de 6 mois et maximale de 18 mois sont actuellement prévues dans le design de l'étude. Le critère primaire de cette étude sera une mesure de la mobilité chez les enfants par le test de 10 mètres de marche/course ou le test de lever à partir du sol. Plusieurs autres critères secondaires seront sélectionnés dont la mesure de la composition corporelle par Résonance Magnétique par Imagerie pour mesurer la masse musculaire des patients mais aussi un test de force Myogrip, un test de 6 minutes de marche, et un questionnaire de Qualité de vie (EQ-5D, HRQL, PedsQL, TSQM). D'autres critères exploratoires comme l'actimétrie, les biomarqueurs (Interleukines, Titine, Myoglobine, Creatine Kinase etc..) ainsi qu'une série de questionnaires seront également évalués.

Enfin une étude Clinique MYODA-EXT qui sera une extension de l'étude MYODA-INT sur une durée de long terme sera menée chez des garçons âgés de 5 à 18 ans.



Les études seront menées dans les centres cliniques localisés en France, au Royaume-Uni, en Italie, en Belgique et aux Pays-Bas. Afin de préciser le meilleur design des différentes études cliniques et de choisir les critères principal et secondaire les plus pertinents, nous avons prévu d'interroger l'agence européenne EMA dans le cadre d'une assistance au protocole de l'étude clinique de phase 2.

Le planning des études MYODA, comprend plusieurs phases :

S2 2018 : Début de MYODA-PK

S2 2019 : Début de MYODA-INT

2019- 2021 : MYODA- EXTENSION

6.2.4.2 Environnement concurrentiel

La prise en charge des garçons atteints de dystrophie musculaire de Duchenne repose encore essentiellement sur un traitement symptomatique (rééducation, ventilation, nutrition), soutenu généralement par les corticoïdes qui peuvent prolonger la période de marche et réduire le risque de déformation du dos, et parfois par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, pour freiner l'apparition d'anomalies cardiaques.

Les projets pour améliorer le traitement de cette maladie au retentissement public considérable (voir, par exemple, l'impact du Téléthon en France) sont néanmoins très nombreux, avec un important investissement scientifique et économique de la part de sociétés

biotech (dont quelques-unes avec l'unique but de développer des traitements pour la DMD), mais également de grands laboratoires pharmaceutiques.

Les approches sont génétiques, cellulaires, et pharmacologiques. Les premiers traitements génétiques ou agissant sur la transcription génétique ont récemment été lancés pour traiter certaines mutations, l'Ataluren en Europe, et l'Eteplirsén aux Etats-Unis.

La communauté scientifique est pourtant consciente du fait que - vu la multiplicité de facteurs impliqués dans la pathogénèse, et la variabilité de leur expression - une guérison complète de la maladie ne sera pas ou ne sera que très rarement possible. Les nouveaux traitements modifiant le processus dégénératif (dont le Sarconeos) auront par conséquent également des rôles très importants à jouer pour attaquer plus efficacement cette terrible maladie. A noter que la population susceptible de répondre à l'administration orale de Sarconeos n'est pas limitée à un sous-groupe numériquement limité et correspondant à une anomalie génétique précise, mais concerne l'ensemble des patients atteints de DMD.

Les approches actuellement poursuivies sont les suivantes :

Programmes agissant sur la dystrophine et son expression génétique :

- Pallier l'altération du gène : la thérapie génique,
- Corriger le gène (par exemple en utilisant les méganucléases),
- Modifier l'anomalie au niveau de l'ARN messager : la translecture de codons Stop prématurés, le transépissage,
- Remplacer la protéine déficitaire (par exemple par surexpression de l'utrophine)

Programmes cellulaires :

- Apporter de nouvelles cellules musculaires : la thérapie cellulaire.

Programmes pharmacologiques (« disease-modifiers ») :

- Réduire la destruction des fibres musculaires (par exemple les anti-protéases, les facteurs de croissance, les inhibiteurs de canaux calciques, les donneurs de NO),
- Réduire la fibrose : les anti-fibrotiques,
- Compenser la perte de masse musculaire : les anti-myostatines,
- Améliorer la force musculaire : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- Protéger la fonction cardiaque : les médicaments de l'insuffisance cardiaque.

Biophytis a par ailleurs démontré que le Sarconeos agit conjointement par plusieurs de ces approches (actions sur la force, la masse, la fibrose et sur l'anabolisme musculaire) – ce qui n'est pas le cas de la plupart des autres programmes en développement (voir Tableau ci-après).

Tableau : Produits en développement pour la DMD
Thérapie cellulaire <ul style="list-style-type: none">▪ CAP-1002 / Capricor (Phase I/II)
Thérapie génique <ul style="list-style-type: none">▪ Vecteurs viraux pour Mini- ou Microdystrophine : Solid Biosciences, Unique (Phase I)

- « Sauvetage » épigénétique de la fonction de la Dystrophine : Italfarmaco (Givinostat, Phase III)
- Oligonucléotides anti-sens : Sarepta (Eteplirsén, lancé aux USA), Biomarin / Prosensa (BMN 44, programme interrompu en Phase II), NS Pharma (Phase II)
- Saut de codon stop : Ataluren (PTC Therapeutics, lancé en Europe)

Analogues de la Dystrophine

- Utrophine (Summit Therapeutics, Phase II)

Thérapies pharmacologiques (« disease modifiers »)

- Anti-Myostatine : Pfizer (Domoagrozumab, Phase II), Roche (RG 6206, Phase II/III)
- Analogues TGF- β 1 : Acceleron (ACE-083, en Phase II pour la dystrophie facio-scapulo-humérale)
- Agonistes MAS : RASRx (préclinique), Biophytis (SARCONEOS, Phase I)
- Ryanodine (stabilisation des canaux calciques intracellulaires) : ARMGO Pharma (ARM 210, Phase I)
- Métabolisme oxydatif : SANTHERA (Idebenone, enregistré en Israël)

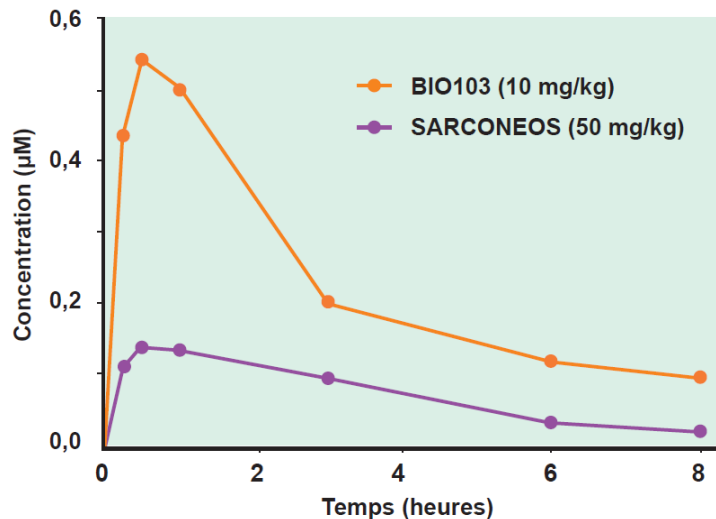
Les programmes pharmacologiques les plus avancés - et donc potentiellement concurrents directs de Sarconeos - sont les programmes anti-myostatine de Pfizer et de Roche ainsi que l'idebenone de Santhera (Phase 3 terminée, enregistré en Israël, mais la demande d'AMM en Europe a été rejetée).

La concurrence dans la DMD s'annonce donc rude. Mais la mobilisation des experts et leaders d'opinion (ainsi que des laboratoires pharmaceutiques) pour l'activation de MAS et le volume des investissements financiers engagés sur cette indication constituent une formidable opportunité thérapeutique et commerciale.

6.2.5 Développement de BIO103 et autres dystrophies musculaires

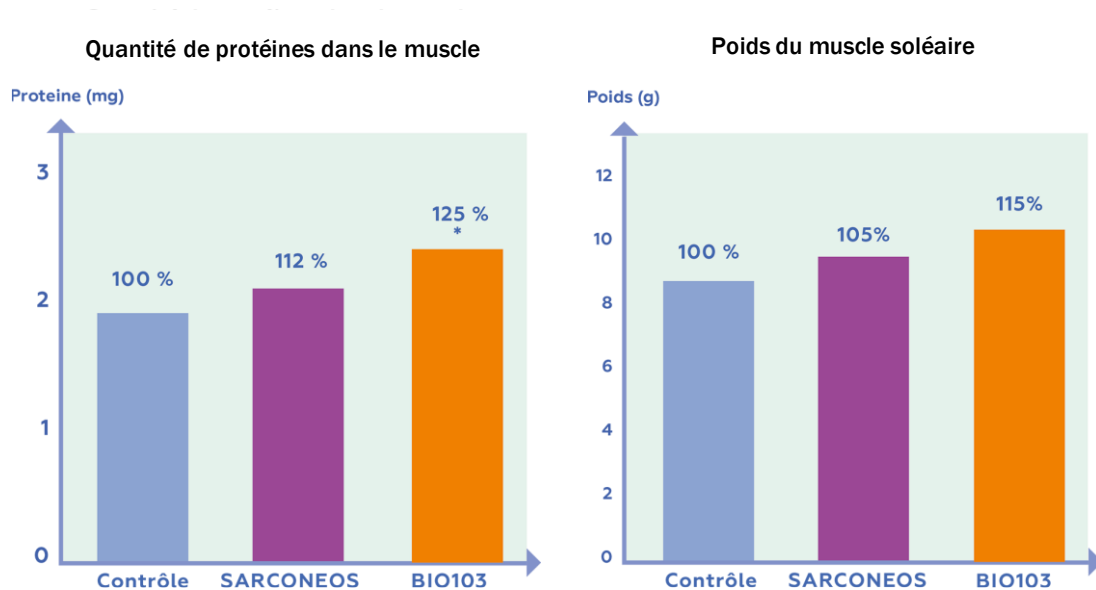
La sélection de BIO103 résulte d'un développement qui a consisté à synthétiser plus de 150 nouvelles molécules chimiques, dérivées par *hémisynthèse* de Sarconeos dans plus de 5 séries chimiques, qui ont été évaluées dans plusieurs tests *in vitro* (en particulier dans les cellules musculaires C2C12), 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 supérieure à celle de Sarconeos et une activité améliorée *in vivo* dans certains modèles animaux.



Comparaison des taux plasmatiques de BIO103 et Sarconeos après administration orale

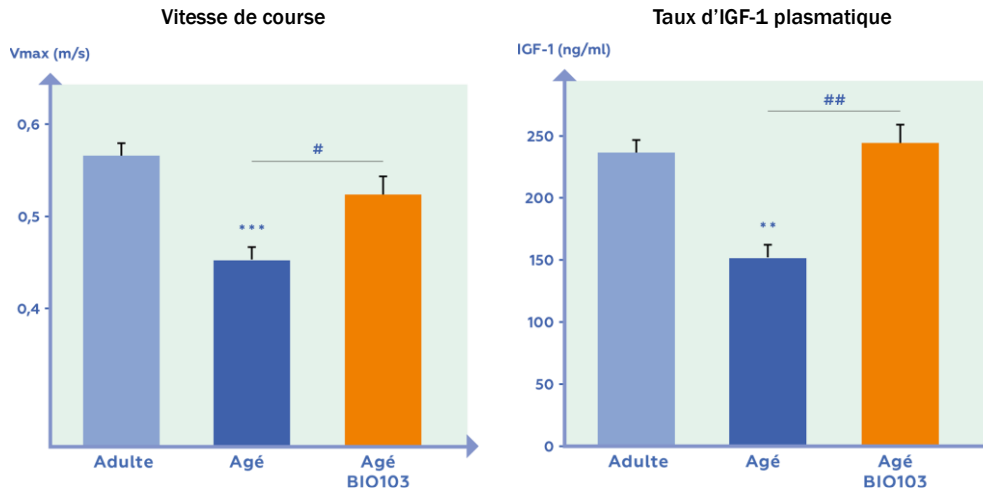
De manière similaire à ce que nous avons observé initialement avec BIO101, BIO103 possède des propriétés anabolisantes. Celles-ci ont été démontrées dans des tests *in vitro* sur myoblastes ainsi que dans des modèles animaux impliquant des animaux jeunes ou âgés.



Augmentation de la teneur en protéines et du poids du muscle soleaire après traitement oral chronique par BIO103 chez un animal jeune.

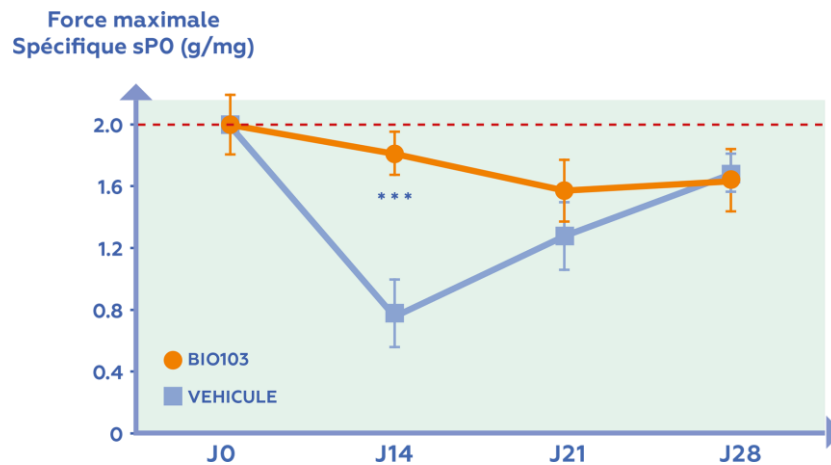
Un traitement chronique par voie orale avec BIO103 est responsable d'une augmentation significative des performances physiques chez un animal âgé. De manière comparable à ce que nous avons observé pour Sarconeos, nous avons démontré que le traitement d'animaux âgés par BIO103 permet de compenser la perte 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 BIO103⁹⁶.

⁹⁶ Dilda P.J., Foucault A.S., Raynal S., Carbonne C., Durand J.D., Veillet S., Dihon 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



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

Plusieurs programmes précliniques sont en cours pour évaluer le potentiel de BIO103 pour traiter des affections musculaires autres que la sarcopénie. Notamment, BIO103 a démontré un intérêt dans la prévention de la perte de force musculaire consécutive à une immobilisation.



Préservation de la force maximale spécifique par BIO103 chez des souris soumises à une immobilisation

Biophytis prévoit par ailleurs d'évaluer l'innocuité de BIO103 chez l'animal, en constituant un dossier non-clinique réglementaire, et chez l'homme en conduisant la première étude de Phase 1.

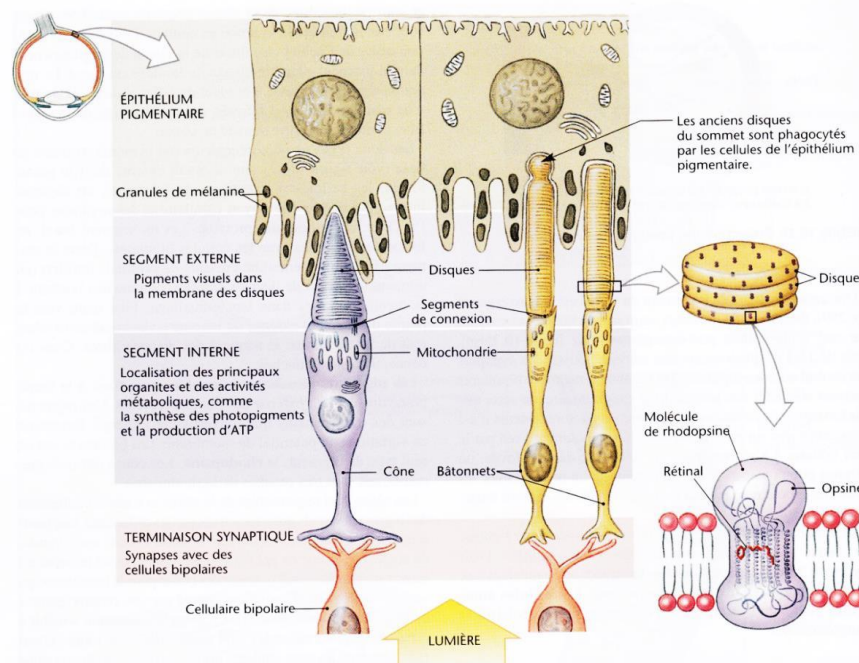
6.3 PROGRAMME DEGENESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA) ET RETINOPATHIES

Biophytis a démontré que Macuneos protège les cellules de la rétine des effets phototoxiques de l'A2E en présence de lumière bleue (stress oxydatif). 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 s'est avéré efficace après administration intravitréenne, intrapéritonéale et après administration chronique orale à une posologie compatible avec une utilisation chez l'homme.

6.3.1 Pathologies rétinienne et récepteurs PPAR

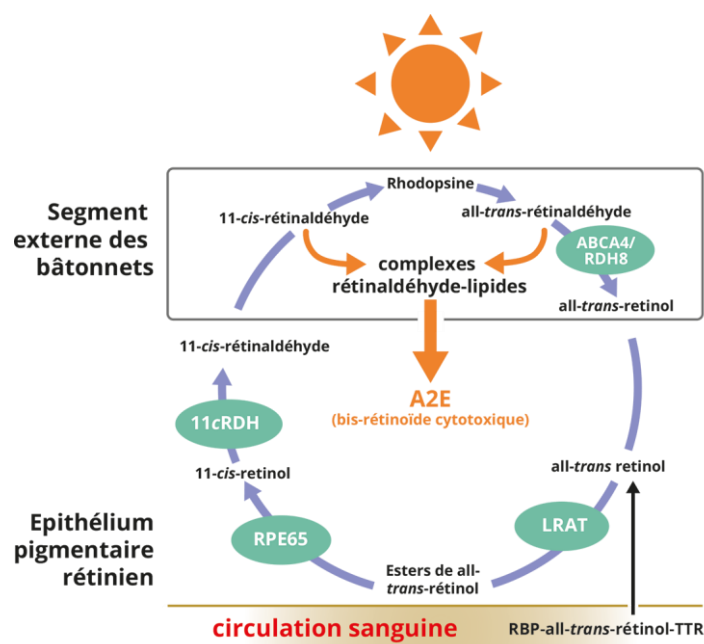
6.3.1.1 Données de base sur l'œil et les pathologies rétinienne

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).



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)

La photoperception est assurée par la *rhodopsine*, qui est un complexe constitué de *cis*-rétinal et d'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 complexe de réactions qui est assurée conjointement par les *photorécepteurs* et l'*EPR*.



Modulation du cycle visuel : A Novel Therapeutic Approach For Treatment of GA In Dry AMD⁹⁷

Les diverses rétinopathies (liées à l'âge ou au diabète ou à un défaut génétique)

Photorécepteurs et cellules de l'EPR sont des cellules dont l'activité métabolique est très importante et qui présentent une certaine « fragilité ». De fait, on connaît tout un ensemble de pathologies rétiniennes qui provoquent des déficiences visuelles plus ou moins graves et dont l'évolution est plus ou moins rapide, mais qui sont susceptibles de conduire à terme à la cécité. Nous mentionnerons ici :

- la rétinopathie diabétique
- la rétinopathie induite par l'oxygène
- la dégénérescence maculaire (formes sèche et exsudative)
- la maladie de Stargardt

La rétinopathie diabétique est une complication chez les patients souffrant de diabète sucré qui atteint la rétine. Elle se manifeste par une augmentation de la perméabilité des capillaires, qui provoque des hémorragies et des défauts d'irrigation/oxygénation de la rétine (Allawi et al., 2015)⁹⁸.

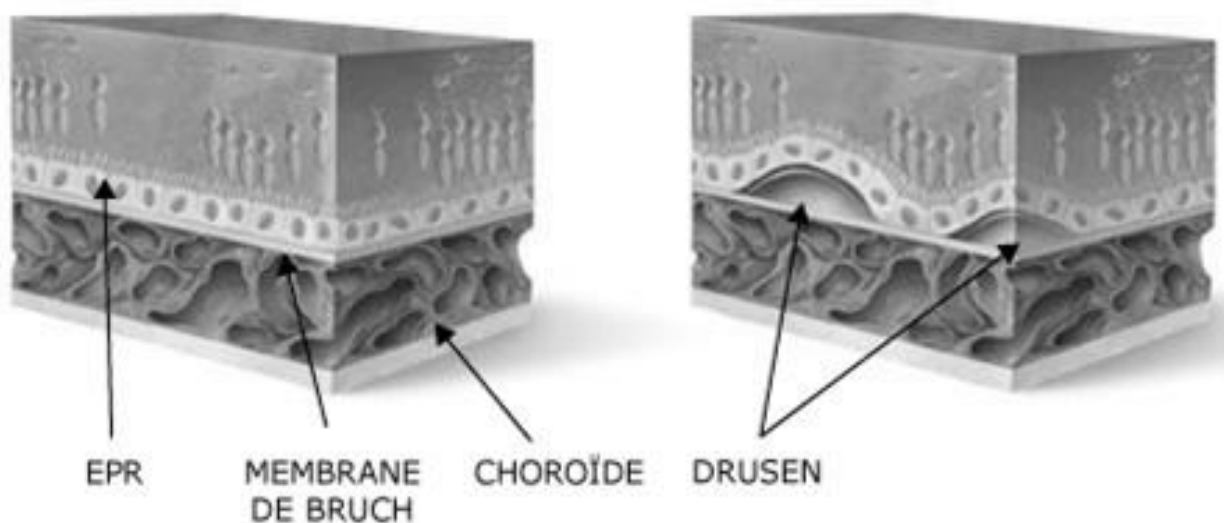
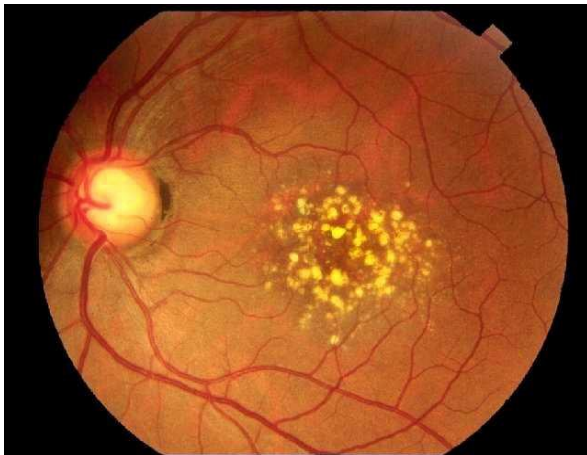
La rétinopathie induite par l'oxygène ou rétinopathie du prématuré est une pathologie développée par les nourrissons prématurés exposés à une atmosphère enrichie en oxygène puis remis en atmosphère normoxique. Ceux-ci subissent à la fois un stress oxydatif suivi d'une phase de sous-oxygénation qui provoque une néovascularisation importante et mal contrôlée (Capozzi et al., 2013)⁹⁹.

⁹⁷ Mata NL, Kubota R, Dugel PU 2013 Visual Cycle Modulation : A Novel Therapeutic Approach For Treatment of GA In Dry AMD, *Retinal Physician*, 10 : 20-23.

⁹⁸ Allawi L, Okhravi N, Lin PF, Koukkoulli A. 2015. Systemic approaches and considerations in the management of diabetic retinopathy. *JSM Ophthalmology*, 3 (3), 1035-1038.

⁹⁹ Capozzi ME, McCollum GW, Savage SR, Penn JS. 2013. Peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ regulates angiogenic cell behaviors and oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 54 (6): 4197-4207.

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. La DMLA est liée à l'accumulation dans l'EPR d'un sous-produit du cycle visuel, l'A2E (formé par la dimérisation du rétinol avec une molécule d'éthanolamine). L'accumulation d'A2E va perturber l'activité de phagocytose et de digestion des cellules de l'EPR qui vont accumuler des déchets. Ces déchets s'accumulent entre la membrane basale des cellules de l'EPR et la membrane de Bruch qui sépare l'EPR de la choroïde et forment des dépôts fluorescents appelés *Drüsen*, qui provoquent des déformations de la rétine et des images perçues.



Ces dépôts (les drüsen) contiennent majoritairement diverses formes d'A2E, molécules fortement photo-oxydables (Marie et al., 2018)¹⁰⁰, et sont le siège de réactions inflammatoires qui contribuent à perturber davantage les cellules de l'EPR. La mort de celles-ci est suivie de celle des *photorécepteurs* auxquels elles étaient associées, et la vision centrale est progressivement compromise.

¹⁰⁰ Marie M, Bigot K, Angebault C, Barrau C, Gondoin P, Pagan D, Fouquet S, Villette T, Sahel J-A, Lenaers G, Picaud S. 2018. Light action spectrum on oxidative stress and mitochondrial damage in A2E-loaded retinal pigment epithelium cells. *Cell Death and Disease* 9 : art. 287.

La forme humide de la DMLA ou DMLA exsudative est une forme plus rare susceptible de résulter de la précédente et se traduisant par une néovascularisation hémorragique qui peut provoquer rapidement une cécité (Del V Cano et al., 2008)¹⁰¹.

La maladie de Stargardt est une pathologie d'origine génétique affectant le gène ABCA4 qui code pour un transporteur impliqué dans le cycle visuel. Cette déficience provoque une accumulation précoce d'A2E et s'apparente donc à la forme précoce et sèche de la DMLA (Lu et al., 2017)¹⁰².

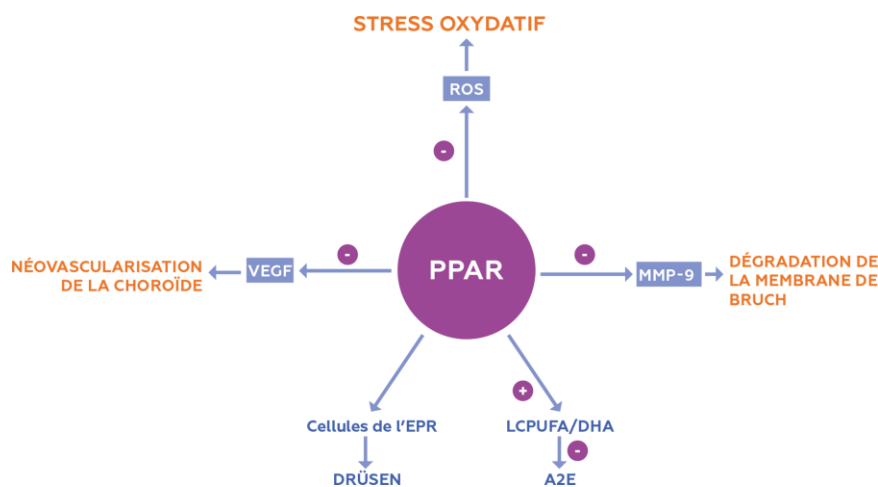
Bien que les mécanismes spécifiques soient impliqués dans l'initiation de différents types de maladies liées au vieillissement rétinien différent, le *stress oxydatif* et l'*inflammation* qui en résulte sont à l'évidence des éléments importants qui contribuent à ces pathologies.

Le rôle des PPARs

Les PPARs (peroxisome proliferator activated receptors) sont des récepteurs nucléaires répartis en trois classes (PPAR α , PPAR β/δ et PPAR γ). Diverses données bibliographiques leur attribuent un rôle dans la protection de la rétine dans diverses pathologies rétinienues.

Dans le cas de la rétinopathie diabétique, l'effet des fénofibrates (des agonistes de PPAR α) est bien documenté (Chen et al., 2017 ; Deng et al., 2017)¹⁰³. PPAR α joue également un rôle protecteur dans la rétinopathie induite par l'oxygène.

Herzlich et al. (2008)¹⁰⁴ ont proposé un schéma général de l'implication des PPARs dans la protection contre la DMLA, dans lequel ils ne précisent pas la classe concernée :



Un examen plus précis amène à affecter ce schéma à PPAR γ et plutôt à la forme humide de la DMLA, mais par certains aspects il est susceptible de s'appliquer à la DMLA sèche.

¹⁰¹ Del V Cano M, Gehlbach PL. 2008. PPAR-alpha ligands as potential therapeutic agents for wet age-related macular degeneration. *PPAR Res*, 2008 : 821592.

¹⁰² Lu LJ, Liu J, Adelman RA. 2017. Novel therapeutics for Stargardt disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255 (6) : 1057-1062.

¹⁰³ Chen Q, Qiu F, Zhou K, Matlock HG, Takahashi Y, Rajala RVS, Yang Y, Moran E, Ma JX. 2017. Pathogenic role of microRNA-21 in diabetic retinopathy through downregulation of PPAR α . *Diabetes*, 66 (6): 1671-1682. Deng G, Moran EP, Cheng R, Matlock G, Zhou K, Loran D, Chen D, Yu Q, Ma JX. 2017. Therapeutic effects of a novel agonist of peroxisome proliferator-activated receptor alpha for the treatment of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58 (12): 5030-5042.

¹⁰⁴ Herzlich AA, Tuo J, Chan CC. 2008. Peroxisome proliferator-activated receptor and age-related macular degeneration. *PPAR Research*, article ID 389507.

Le domaine des PPARs est complexe, car on est en présence d'une famille de récepteurs qui partagent plusieurs ligands en commun. De plus des interactions importantes existent entre les 3 PPARs, et de fait certains auteurs ont proposé qu'ils agissent de conserve, en triades (Aleshin & Reiser, 2013)¹⁰⁵.

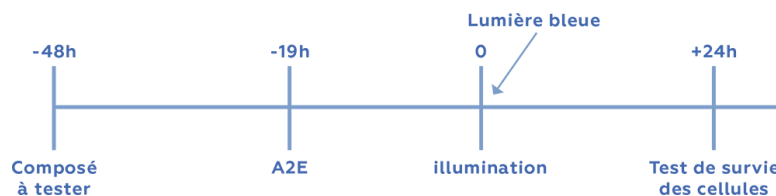
6.3.2 Mécanisme d'action et preuves de concept

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 en maintenant l'activité électrique de celle-ci (mesurée par électrorétinographie).

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

- **Expérimentations réalisées avec les cultures primaires d'EPR**

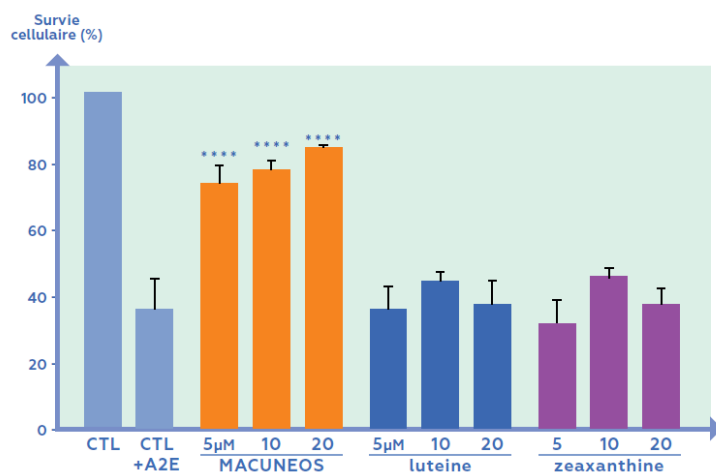
Un modèle cellulaire constitué par des cultures primaires d'*épithélium pigmentaire rétinien* de porc chargées en A2E puis soumises à une illumination par de la lumière bleue (BL) a été mis au point par l'Institut de la Vision et utilisé pour sélectionner les principes naturels les plus actifs et caractériser *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.



Les composés sont initialement 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.

¹⁰⁵ Aleshin S & Reiser G. 2013. Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)- α , β/δ and γ triad in regulation of reactive oxygen species signalling in brain. *Biol. Chem.* 394 (12) : 1553-1570.

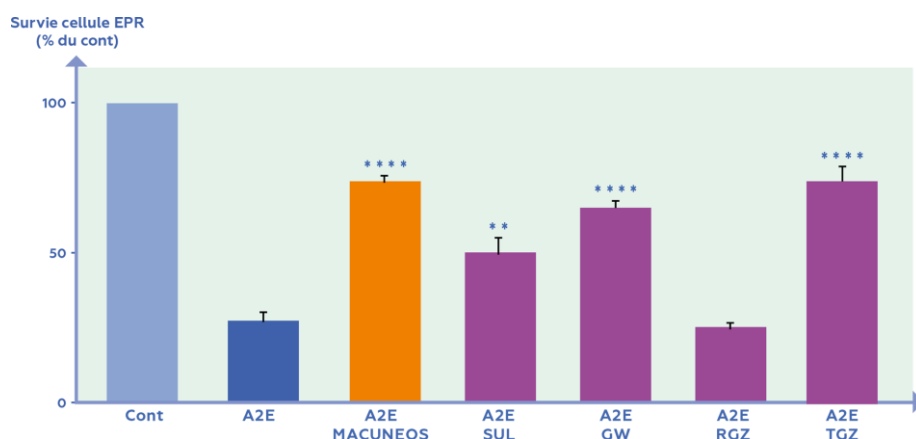


Survie des cellules de l'EPR conférée par Macuneos à différentes concentrations
Comparaison avec lutéine et zéaxanthine aux mêmes concentrations

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.

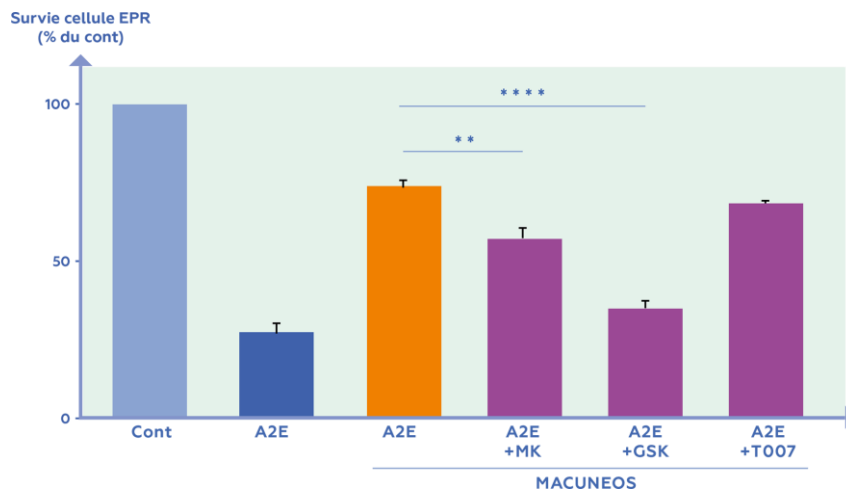
Les effets de *Macuneos* impliquent des récepteurs PPARs. Les études menées par Biophytis permettent de préciser que *Macuneos* se lie à PPAR γ mais ne semble pas l'activer, tandis qu'il interagit également avec PPAR α et PPAR β/δ . Les effets photoprotecteurs de *Macuneos* sont également reproduits par des agonistes de PPAR α et PPAR β/δ et inhibés par des antagonistes de ces derniers.

L'étude des effets d'agonistes des PPARs sur la photoprotection contre A2E montrent un effet protecteur du sulindac (un agoniste de PPAR α) et un effet plus important du GW0742 (un agoniste de PPAR β/δ). En revanche, un pur agoniste de PPAR γ n'apporte pas de protection dans notre modèle.



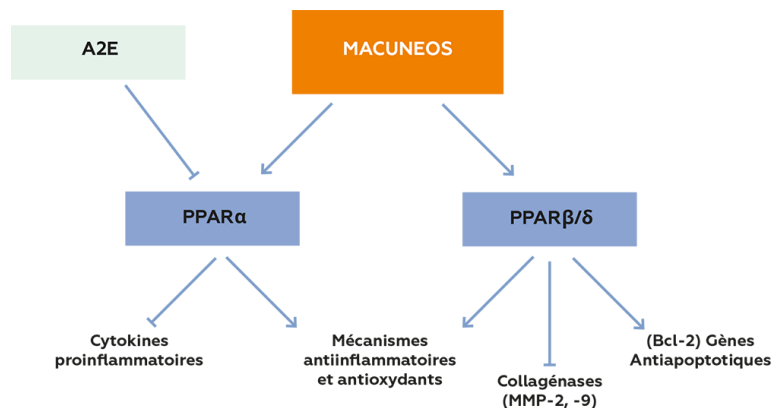
Effets protecteurs des agonistes de PPAR α (Sulindac) et PPAR β/δ (GW0742) ; effet protecteur de la troglitazone (agoniste mixte PPAR α/γ) mais pas de la rosiglitazone (agoniste sélectif PPAR γ).

L'étude des effets d'antagonistes des PPARs sur la photoprotection contre A2E montrent que les antagonistes de PPAR α (faiblement) et surtout de PPAR β/δ peuvent inhiber les effets photoprotecteurs de Macuneos.



Effet inhibiteur des antagonistes PPAR α (MK886) et PPAR β/δ (GSK3787).
Absence d'effet de l'inhibiteur PPAR γ (T0070907)

Ces résultats, associés à d'autres données, nous permettent de proposer le schéma suivant :



Macuneos (BIO201) est un agoniste PPAR, impliqué dans la protection des cellules de la rétine

Macuneos confère une protection aux 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., 2013)¹⁰⁶ ou stimule les enzymes de la défense *antioxydante*,
- Macuneos possède une activité anti-inflammatoire et anti-VEGF,
- Macuneos protège contre l'*apoptose*.

¹⁰⁶ 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.

6.3.3 La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

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 « précoce » appelée maculopathie liée à l'âge (MLA) et la forme sèche « tardive » appelée géographie atrophique (GA) représente un marché potentiel mondial de 30 milliards €.

6.3.3.1 Epidémiologie

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) induit une perte irréversible de vision centrale et aboutit progressivement à la cécité. La DMLA est la première cause de handicap visuel chez les populations de personnes âgées de plus de 50 ans, en particulier en Europe et en Amérique du Nord. Les facteurs de risques principaux de la DMLA sont l'âge, le tabagisme. D'autres facteurs interviennent clairement, en particulier des facteurs génétiques, qui expliqueraient près de 50% de la variabilité *phénotypique* dans plusieurs études d'association (Priya *et al.* 2012)¹⁰⁷. Le principal polymorphisme identifié comme facteur de risque de la DMLA est lié au gène du Facteur H du Complément (CFH) qui augmente le risque par 3 ou 6 de développer la DMLA chez les porteurs homozygotes (Edwards *et al.* 2005¹⁰⁸; Haines *et al.* 2005¹⁰⁹; Klein *et al.* 2005¹¹⁰; Maller *et al.* 2006¹¹¹). D'autres polymorphismes génétiques ont été identifiés, dans les gènes du complément en particulier, ce qui implique clairement l'inflammation dans le processus physiopathologique de la DMLA. Parmi les polymorphismes génétiques associés avec un risque accru de développer la DMLA (Campagne *et al.* 2014¹¹²) on retrouve les polymorphismes des gènes ARMS2/HTRA1 (Dewan *et al.* 2006¹¹³) même si la fonction exacte de ces deux gènes dans la DMLA demeure inconnue. En conjonction avec le stress oxydatif l'ensemble des mécanismes pathophysiologiques en jeu dans la DMLA aboutissent à l'accumulation d'A2E dans des dépôts sous-rétiniens appelés Drüsen.

¹⁰⁷ 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.

¹⁰⁸ Edwards, A.O., R. Ritter, 3rd, K.J. Abel, A. Manning, C. Panhuysen, and L.A. Farrer. 2005. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 308:421-424.

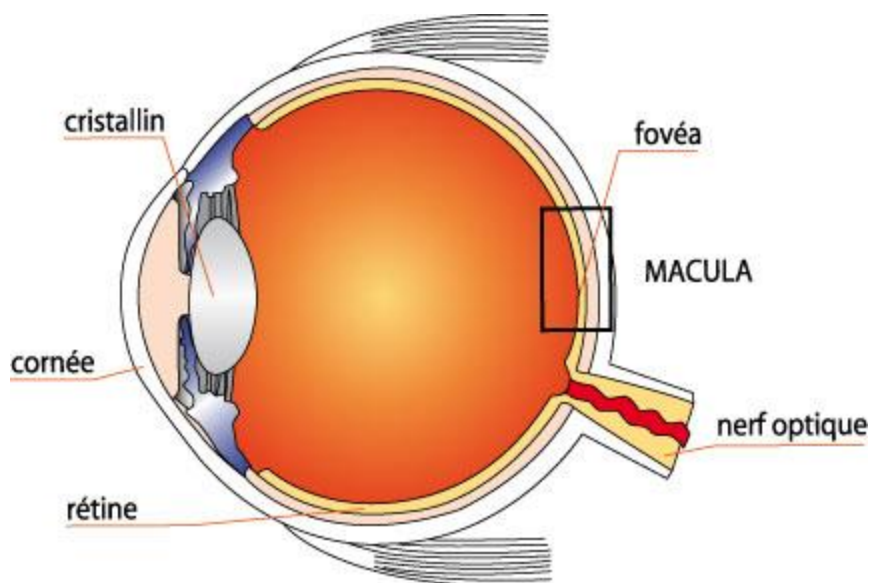
¹⁰⁹ Haines, J.L., M.A. Hauser, S. Schmidt, W.K. Scott, L.M. Olson, P. Gallins, K.L. Spencer, S.Y. Kwan, M. Noureddine, J.R. Gilbert, N. Schnetz-Boutaud, A. Agarwal, E.A. Postel, and M.A. Pericak-Vance. 2005. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 308:419-421.

¹¹⁰ Klein, R.J., C. Zeiss, E.Y. Chew, J.Y. Tsai, R.S. Sackler, C. Haynes, A.K. Henning, J.P. SanGiovanni, S.M. Mane, S.T. Mayne, M.B. Bracken, F.L. Ferris, J. Ott, C. Barnstable, and J. Hoh. 2005. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 308:385-389.

¹¹¹ Maller, J., S. George, S. Purcell, J. Fagerness, D. Altshuler, M.J. Daly, and J.M. Seddon. 2006. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nature genetics*. 38:1055-1059.

¹¹² Campagne, M., J. LeCouter, B.L. Yaspan, and W. Ye. 2014. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *Journal of Pathology*. 232:151-164.

¹¹³ Dewan, A., M. Liu, S. Hartman, S.S. Zhang, D.T. Liu, C. Zhao, P.O. Tam, W.M. Chan, D.S. Lam, M. Snyder, C. Barnstable, C.P. Pang, and J. Hoh. 2006. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science*. 314:989-992.



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* composés en particulier d'accumulation d'A2E 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 ou maculopathie liée à l'âge (MLA). Les phases ultérieures comprennent deux formes de DMLA, la forme humide appelée aussi exsudative ou néovasculaire, caractérisée par la pousse de néovaisseaux choroïdiens dans l'espace sous-rétinien), ou l'*atrophie géographique* (forme sèche) qui se caractérise par la perte des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien et des photorécepteurs qui sont les cellules nécessaires pour le cycle visuel. La Forme sèche est beaucoup plus fréquente que la forme humide de la DMLA (Smith et al. 2001)¹¹⁴. Les dernières étapes de ces deux formes conduisent à la destruction de la rétine neurosensorielle maculaire, l'évolution de la DMLA exsudative (forme humide) peut conduire à la cécité complète en quelques semaines alors que l'évolution de la DMLA sèche est généralement lente,



Représentation schématique illustrant les stades d'évolution de la vision

La DMLA, formes « humide » et « sèche » confondues, touche actuellement 30 millions de personnes dans le monde. 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

¹¹⁴ 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.

avec le vieillissement de la population (Scott et al., 1999)¹¹⁵. 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 prévalence des stades précoces est de 1,6% chez les individus âgés de plus de 75 ans (Klein et al. 1997)¹¹⁶, 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.

Seule la DMLA exsudative (ou forme humide) est traitée avec des injections intra-vitréennes onéreuses (12.000 €/an) et lourdes répétées tous les mois d'anti-VEGF, (Avastin®, Lucentis®, Eyla®). Par contre bien que la DMLA « sèche » ou atrophique représente plus de 80% des patients, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement pour cette forme de la pathologie. La DMLA sèche (précoce et tardive) constitue ainsi un marché potentiel mondial de 30 milliards € en 2023¹¹⁷. 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.

Une déficience visuelle grave a un impact considérable sur la qualité de vie (Williams et al., 1998)¹¹⁸. 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)¹¹⁹. 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.

6.3.3.2 Preuves de concept in vivo

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.

¹¹⁵ 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.

¹¹⁶ 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.

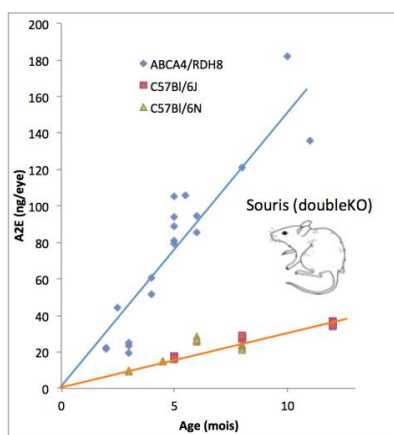
¹¹⁷ Visiongain. Macular Degeneration (AMD) and Diabetic Retinopathy (DR): World Drug Market 2013–2023. (2012).

¹¹⁸ Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. 1998. The psychological impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 116 : 514-520.

¹¹⁹ Sahel JA, Bandello F, Augustin A, Maurel F, Negrini C, Berdeaux GH for the MICMAC Study Group. 2007. Health-related quality of life and utility in patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 125 (7): 945-951.

Référence	Modèle animal	Résultats
Fontaine et al., 2016 ¹²⁰	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 ¹¹¹	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 <i>photorécepteurs</i>)
Fontaine et al., 2016 ¹¹¹	Rat Wistar Injections intra-péritonéales (4) et illumination (lumière bleue)	Maintien d'une activité électrique de la rétine Préservation des <i>photorécepteurs</i>

(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)¹²¹ et est utilisé sous licence.

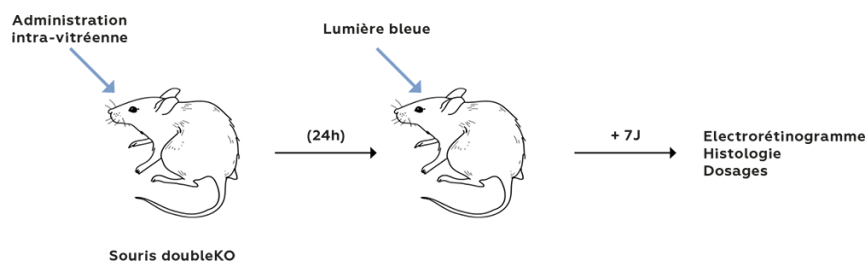


Accumulation d'A2E dans modèle animal de DMLA (Souris ABCA4^{-/-} RDH8^{-/-})

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 :

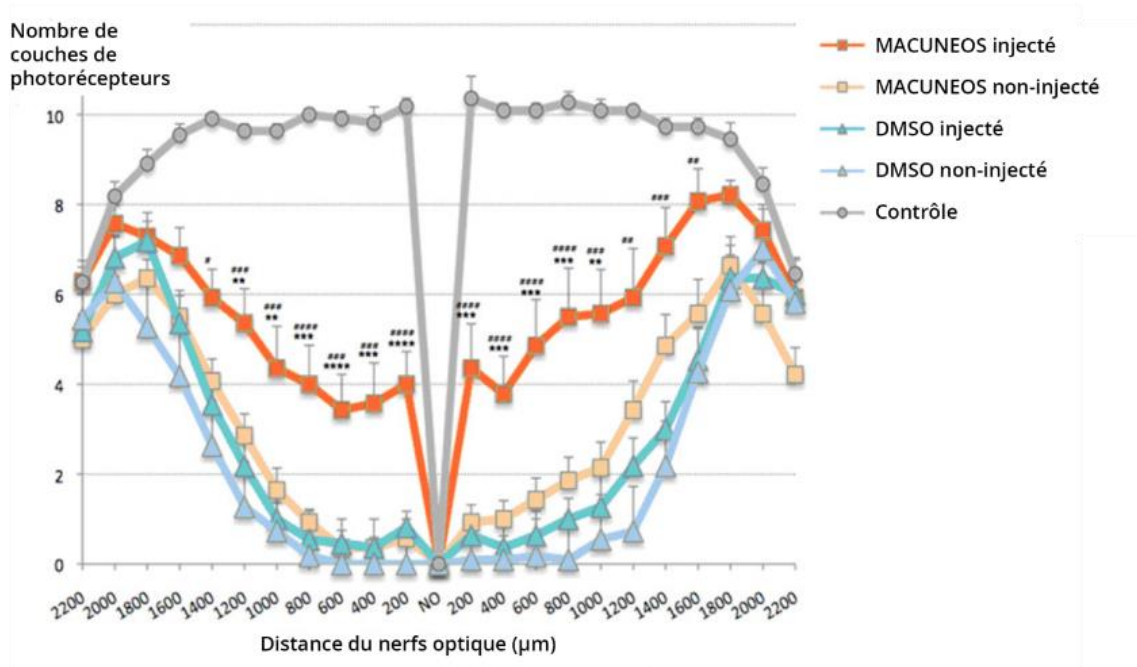
- ✓ par injections intra-vitréennes des composés sélectionnés :



¹²⁰ 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,

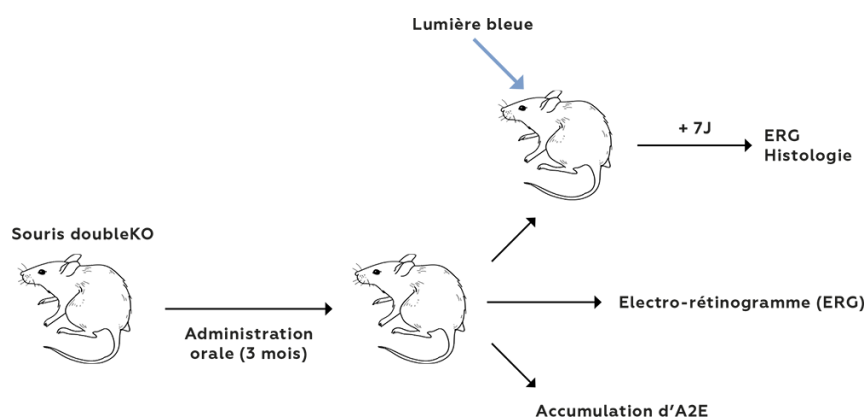
¹²¹ Maeda A, Maeda T, Golczak M, Palczewski K. 2008. Retinopathy in mice induced by disrupted all-*trans*-retinal clearance. *J Biol Chem*, 283 : 26684-26693.

Les souris sont ensuite soumises à une lumière bleue intense. Sept jours 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.



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

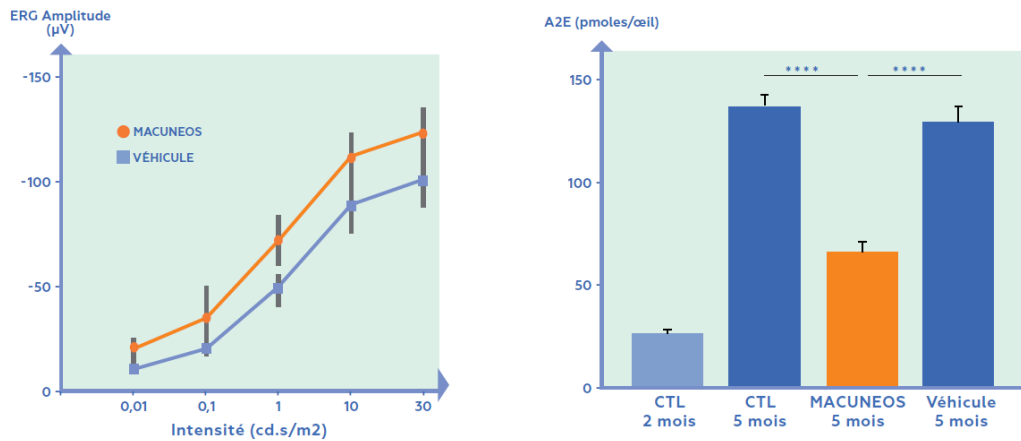
- ✓ par administration orale chronique de *Macuneos*, incorporé à la nourriture des animaux pendant 3 mois :



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.

Electrorétinogramme - Onde A

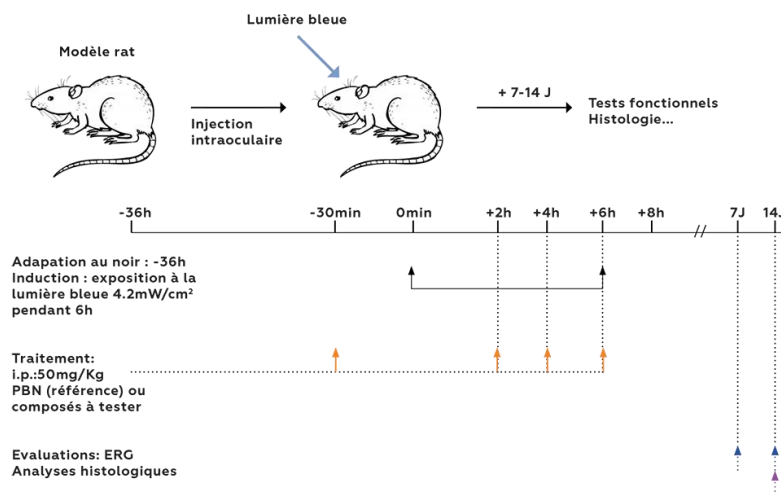
Accumulation d'A2E



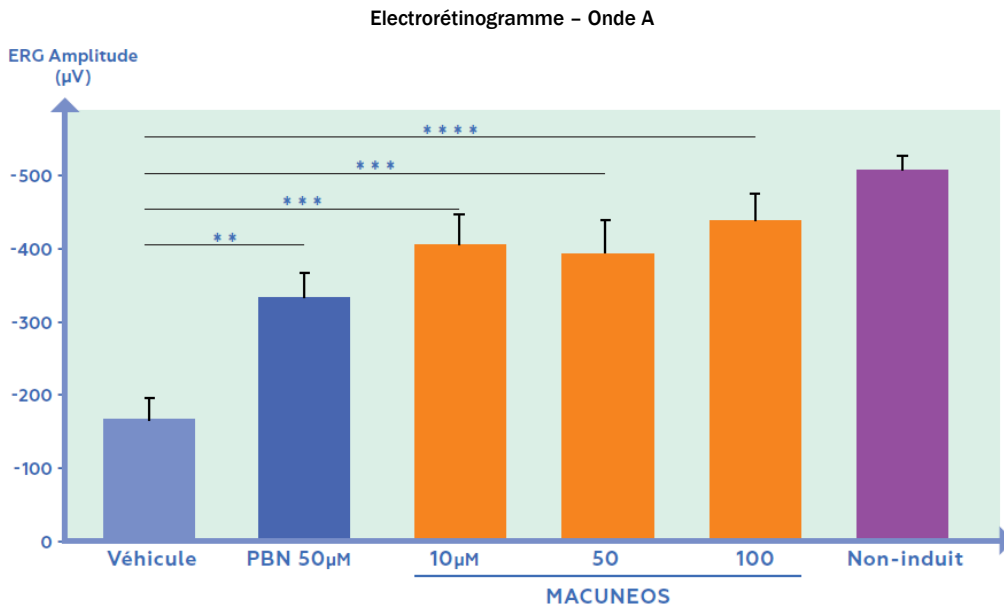
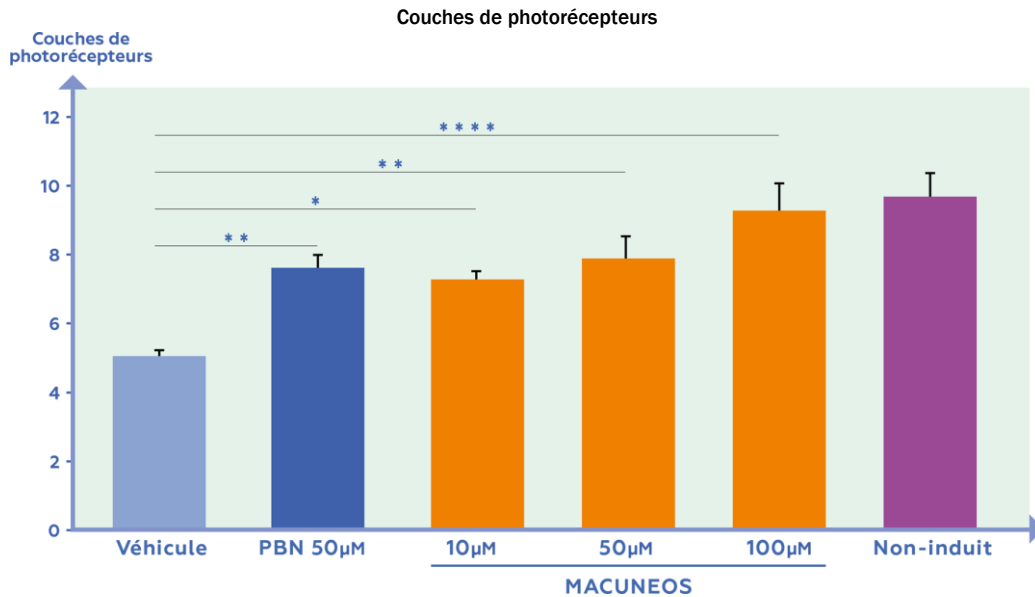
Effets de l'administration chronique par voie orale de Macuneos sur les ondes A des ERG des souris *ABCA4^{-/-} RDH8^{-/-}* et sur l'accumulation d'A2E dans les yeux

(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, en particulier d'autres caroténoïdes. Il est par ailleurs plus efficace que la molécule de référence (PBN) dans les tests de blue light damage chez le rat.

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.

6.3.3.3 Programme clinique MACA

- **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.

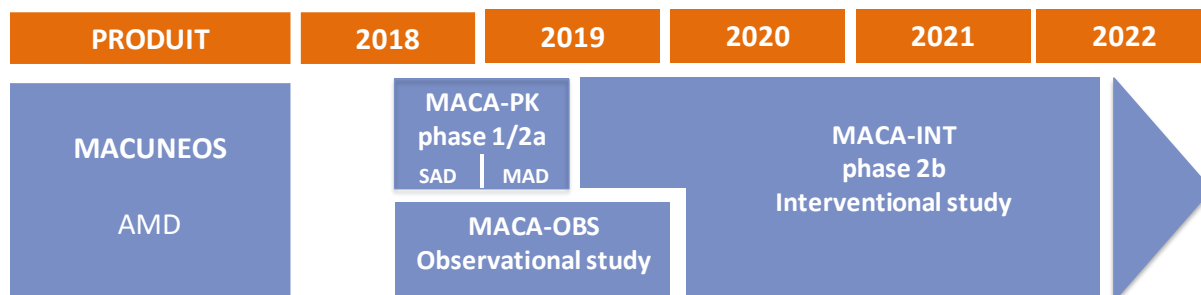
Référence	Posologie	Volontaires & Protocole	Résultats
Dioh <i>et al</i> , propriétaire	35 mg/jour	47 volontaires sains (23 verum, 24 placebo) 20- 50 ans 3 mois	Pas d'évènement indésirable sérieux. <i>MACUNEOS</i> est le principal <i>métabolite</i> circulant

Prochaines étapes du développement de *Macuneos* (programme MACA)

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 2b MACA. Préalablement à l'étude interventionnelle MACA-INT, deux études vont être conduites simultanément, qui doivent débiter au second semestre 2018 :

- 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 (MACA-OBS) qui sera conduite en Europe et aux Etats-Unis, visant à caractériser la population cible, et à pré-recruter les patients pour l'étude MACA-INT,

Ce nouveau programme clinico-réglementaire en plus des données de sécurité pour les patients, vise (i) à obtenir des données de l'activité clinique dès 2018, (ii) à mesurer la pharmacocinétique de *Macuneos* spécifiquement chez le patient atteint de DMLA, avant de confirmer les doses à administrer, (iii) à caractériser précisément la population atteinte, avant de confirmer les critères d'éligibilité des patients qui seront inclus dans l'étude MACA-INT.



Etude MACA-PK

MACA-PK est une étude randomisée en double aveugle et contrôlée avec placebo, comportant d'une part un objectif de phase 1 qui consiste à évaluer la sécurité et la pharmacocinétique de *Macuneos* en 2 étapes : Single Ascending Dose (SAD), puis Multiple Ascending Dose (MAD) ; et d'autre part un objectif de phase 2a, puisque la MAD sera réalisée chez des patients, ce qui permettra d'effectuer les premières mesures d'activité biologique de *Macuneos* chez des sujets atteints de DMLA. Elle doit permettre d'obtenir les premières données de pharmacocinétique et sécurité chez des volontaires sains en 2018, et des premiers éléments d'activité clinique chez des patients atteints de DMLA dès 2019.

Les résultats de sécurité, de pharmacocinétique et pharmacodynamie permettent de définir le design de l'étude interventionnelle de Phase 2 MACA-INT. Biophytis a fait appel à la CRO SGS Life Science Services qui est suppléée par la CRO Appletree Medical Group pour mener à bien cette étude. Dix centres d'investigation clinique répartis en France, au Royaume-Unis, en Belgique, et en Hongrie, participent à cette étude. Le design de MACA-PK prévoit un déroulement en deux étapes : SAD ou « Single Ascending Dose » chez des volontaires sains ; puis MAD ou « Multiple Ascending Dose » chez des patients atteints de DMLA sèche.

- Etape SAD : 40 volontaires sains de plus de 55 ans, répartis dans 5 cohortes de huit patients chacune, recevront une série de doses uniques croissantes de *Macuneos*. Dans chaque cohorte 6 patients recevront une dose de *Macuneos* et 2 patients recevront du placebo. La phase d'investigation SAD est planifiée pour le second semestre 2018 et sera réalisée dans un centre spécialisé de phase 1 en Belgique à Anvers. Les analyses des paramètres ophtalmologiques seront réalisées dans un deuxième centre spécialisé dans la même ville.
- Etape MAD : Trois doses de *Macuneos* sélectionnées à partir des données de la partie SAD, et ayant les profils les plus avantageux en termes de sécurité et de pharmacocinétique seront testées successivement pendant 84 jours chez des patients atteints de DMLA. La phase d'investigation clinique en MAD se déroulera en 2019. Elle comprend notamment l'évaluation de plusieurs paramètres pharmacodynamiques dont, la micropérimétrie, l'ERG (Electro-RétinoGramme), l'adaptation à l'obscurité, la sensibilité au contraste, et l'acuité visuelle en conditions de faible luminosité. Les patients de la partie MAD seront recrutés dans 5 centres français dont le CIC l'Hôpital des Quinze-Vingt à Paris, 3 centres au Royaume-Unis, 1 centre en Hongrie et un centre en Belgique.

Etude MACA-OBS

MACA-OBS est une étude clinique observationnelle qui consiste à caractériser la population de patients cible du traitement *Macuneos*, des patients atteints de DMLA sèche intermédiaire, et à pré-recruter environ un tiers des patients qui, s'ils le consentent, seront ensuite inclus dans l'étude de phase 2b MACA-INT. 120 patients seront recrutés dans une dizaine de centres de référence aux Etats-Unis et en Europe dont le CIC l'Hôpital des Quinze-Vingt à Paris, le Massachusetts Eye and Ear Infirmary (Harvard Medical School) à Boston, l'Université de Pittsburgh, et l'Université John Hopkins de Baltimore et seront suivis pendant 12 mois avant d'être inclus dans SARA-INT. Le critère principal de l'étude MACA-OBS sera l'évolution de la sensibilité rétinienne mesurée par la technique de micropérimétrie et les patients qui seront inclus seront ceux ayant une DMLA intermédiaire définis selon la classification de Beckman¹²²

¹²² Ferris F.L., Wilkinson, Bird A., Chakravarthy U., Chew E., Csaky K., Sadda S.R. (2013). Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 120 ; 844-851

et apparentés au stade 3 de la classification AREDS. De tels patients sont caractérisés par des drûsens intermédiaires extensifs, grands drûsen (de taille supérieure à 125 microns) avec ou sans atrophie géographique non centrale sur au moins 1 œil. Plusieurs questionnaires de qualité de vie seront également utilisés pour évaluer leur valeur prédictive lors de l'étude MACA-OBS.

Les autorisations réglementaires pour le démarrage de MACA-OBS devraient être obtenues au cours du second semestre 2018 pour pouvoir démarrer le recrutement des premiers patients au premier semestre 2019. L'environnement réglementaire en Europe et aux Etats-Unis évolue en ce moment, suite aux échecs de la plupart des candidats médicaments en développement clinique pour l'atrophie géographique, pour permettre d'évaluer l'efficacité de candidats médicaments au stade intermédiaire. Une réunion importante s'est tenue à la FDA en Octobre 2016 au sujet des critères pertinents à mesurer dans la DMLA et les rétinoopathies héréditaires (Csaky et al., 2017)¹²³. Par ailleurs, le projet européen IMI MACUSTAR a démarré fin 2017 avec pour objectif de suivre une cohorte de plus de 700 patients au stade intermédiaire pendant 3 ans avec des critères d'appréciation de l'évolution de la maladie fins comme la sensibilité rétinienne mesurée par la technique de micropérimétrie.

Biophytis a engagé la constitution du *steering committee* MACA qui validera les protocoles du programme clinique, les critères d'évaluation principale et secondaire, ainsi que la définition de la population. La Docteure Ivana Kim sera l'investigatrice principale de l'étude MACA-OBS, le Professeur José-Alain Sahel de l'Université de Pittsburgh y participera également.

Etude MACA-INT

Le design de l'étude MACA-INT sera défini en fonction des résultats obtenus au cours de l'étude MACA-PK et de l'étude MACA-OBS. La posologie de *Macuneos*, potentiellement la plus efficace et présentant la meilleure tolérance par les patients auront été définis dans l'étude MACA-PK. Les critères d'éligibilité et d'évaluation des patients auront été définis lors de l'étude MACA-OBS. Les patients de MACA-OBS qui auront terminé leur phase d'investigation seront sollicités pour intégrer l'étude MACA-INT. Cette dernière devrait démarrer au 2^{ème} semestre 2019.

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 (IMP2 Ph2), et aux Etats-Unis (IND Ph2) devraient être déposées au second semestre 2019. MACA-INT impliquera une vingtaine de centres d'investigations cliniques en Europe et aux Etats-Unis, dont le CIC l'Hôpital des Quinze-Vingt à Paris, le Massachusetts Eye and Ear Infirmary (Harvard Medical School) à Boston, l'Université de Pittsburgh, et l'Université John Hopkins de Baltimore. Trois cents patients âgés de plus de 50 ans et atteints de DMLA forme sèche intermédiaire définis selon la classification de Beckman et apparentés au stade 3 de la classification AREDS, seront randomisés sur 3 groupes de traitement : *Macuneos* 100 mg, *Macuneos* 350 mg et placebo. Le critère principal, identique à celui de l'étude MACA-OBS, sera l'évolution de la sensibilité rétinienne mesurée par la technique de la micropérimétrie.

¹²³ Czaky K, Ferris III F, Chew EY, Nair P, Cheetham JK, Duncan JL. 2017. Report from the NEI/FDA endpoints workshop on age-related macular degeneration and inherited retinal diseases. *IOVS*, 58 (9): 3456-3463.

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

- S2 2018 : Etude MACA-PK SAD
- S2 2018 : Dépôts réglementaires MACA-OBS.
- S1 2019 : Etude MACA-PK MAD
- S1 2019 : Début Phase d'investigation clinique MACA-OBS
- S1 2020 : Début de MACA-INT

6.3.3.4 CMC – scale-up – sourcing

Le Principe Actif Pharmaceutique (ou *Active Pharmaceutical Ingredient*, API), BIO201 est fabriqué suivant les Bonnes Pratiques de Fabrication pharmaceutiques (BPF) en vigueur, par le site Allemand de Ratisbonne de Pathéon, à partir des graines d'anatto (*Bixa orellana*).

Le Développement pharmaceutique de Macuneos a été confié à la filiale américaine d'un grand groupe pharmaceutique leader de la technologie de l'atomisation. Le développement de la forme pharmaceutique a été finalisé en 2017. La mise au point du procédé de production, le scale-up industriel, la production des lots techniques, la validation des méthodes de dosage ainsi que les études de stabilités sont prévus au premier semestre 2018 pour produire les lots cliniques de l'étude MACA-PK au second semestre.

La filière d'approvisionnement actuelle autorise le développement complet du projet *Macuneos*, du stade clinique jusqu'à sa commercialisation.

6.3.3.5 Environnement concurrentiel

Il n'existe actuellement aucun médicament enregistré pour traiter la forme sèche de la DMLA. Les seuls médicaments commercialisés concernent la forme exsudative de la DMLA, soit environ 20% des patients.

La vente de préparations utilisées pour le traitement de la DMLA exsudative (inhibiteurs du VEGF) représentait plus de 5 milliards de dollars en 2017, notamment avec le Lucentis de Roche/Novartis qui domine le marché, et plus récemment avec Eylea de Regeneron/Bayer. Ces chiffres démontrent l'important potentiel économique de cette indication.

Pour la DMLA sèche, des compléments alimentaires avec des composés *antioxydants* génériques, à savoir des minéraux et des vitamines aux propriétés *antioxydantes*, par exemple le zinc, les vitamines E et C, ont démontré 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 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.

Récemment, quelques essais portant sur des cellules souches rétinienne ont apporté un peu d'espoir aux patients atteints de dégénérescence maculaire sèche. Néanmoins, ces approches restent à un stade expérimental et précoce pour l'instant.

Malgré un investissement considérable par bon nombre de biotechs (Acucela, Sirion, Colby, Alexion, Morphosys, Regeneron) et de grands laboratoires pharmaceutiques (Novartis, Roche, GSK) pendant ces dernières années, il n'y a actuellement plus que deux molécules

pharmaceutiques contre la DMLA sèche (mis à part le MACUNEOS) en développement clinique.

Les échecs les plus récents étaient le GSK933776 de GSK (anti-bêta amyloïde, Phase 2 non concluante), le Lampalizumab de Roche (anti-complément facteur D, en Phase 3 – Roche vient d'annoncer l'arrêt du développement de cette molécule) et l'Emixustat d'Acucela / Otsuka Pharma (Inhibiteur du cycle visuel, Phase 2b/3 non concluante – Acucela a maintenant annoncé une Phase 2 dans la maladie de Stargardt).

Le **Zimura** (ant-complément facteur 5) d'Ophotech continue pour l'instant son étude de Phase 2b/3. Mais les doutes autour du mécanisme anti-inflammatoire, soulevé par l'échec du Lampalizumab, semblent avoir induit la compagnie à poursuivre d'autres indications – des programmes dans la maladie de Stargardt, et contre la DMLA humide (en combinaison avec des inhibiteurs du VEGF) ont récemment été annoncés.

Par ailleurs, Apellis Pharmaceuticals développe l'utilisation d'un autre anticorps appelé **APL-2**, ciblant la protéine C3 du complément dans le traitement de la DMLA. Au cours de ce développement qui est moins avancé, lors d'une étude de phase II récente, testant l'effet thérapeutique de cet anticorps, il a été observé une réduction de 28% de la vitesse de progression de la zone atrophique chez les patients traités par rapport au groupe contrôle. Cependant, l'effet bénéfique sur la DMLA atrophique chez les personnes traitées est associé à une augmentation de 18% d'apparition de la forme néovasculaire de la DMLA chez ces patients. Par conséquent, l'utilisation de la modulation du système du complément comme stratégie thérapeutique de la DMLA semble compromise.

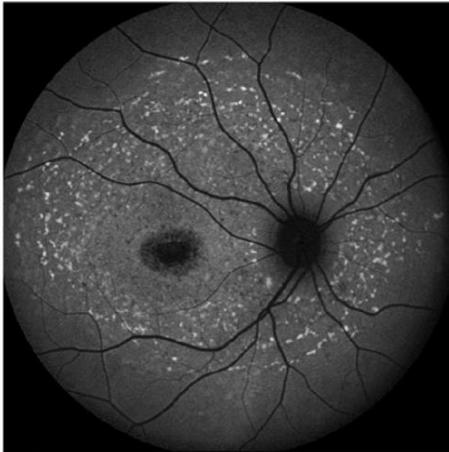
Malgré un besoin médical évident, et un potentiel économique très important, la DMLA sèche est donc actuellement presque orpheline de développement médicamenteux prometteur. Les mécanismes anti-inflammatoires et anti-cycle visuel n'ont pas porté les fruits escomptés. Nous espérons que le MACUNEOS, avec son mécanisme d'action original, pourra combler cette lacune.

6.3.4 Maladie de Stargardt

6.3.4.1 Épidémiologie

La maladie de Stargardt est la plus fréquente des dystrophies maculaires héréditaires, avec une prévalence de 1/8000 -1/10000, et d'apparition précoce (Les patients ont généralement entre 6 et 15 ans). La maladie de Stargardt se caractérise par une perte progressive de la vision centrale, une légère perte de la vision des couleurs, une adaptation à l'obscurité retardée, mais la vision périphérique est intacte. La baisse d'acuité visuelle bilatérale diminue jusqu'à 1/10ème ou 1/20ème. Comme dans la DMLA on observe en fond d'œil une atrophie maculaire avec ou sans taches paramaculaires et une dégénérescence de l'épithélium pigmentaire de la rétine (Tanna et al., 2016)¹²⁴.

¹²⁴ Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. (2016). Stargardt disease : clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br J Ophthalmol* 0-1-6. doi : 10.1136/bjophthalmol.2016.308823.



La pathologie est détectée par l'autofluorescence du fundus (accumulation de lipofuscines et d'A2E), et l'OCT montrant une désorganisation de l'architecture de la rétine.

La perte de la fonction rétinienne est progressive et sa vitesse est très variable selon les individus et en fonction de la mutation du gène. Les mutations « non sens » induisant une absence de production de la protéine sont les plus graves et les troubles sont précoces, les mutations génétiques « faux-sens » qui induisent la modification d'un acide aminé au niveau protéique sont à l'origine de pathologies plus tardives qui épargnent la fovea pendant un certain temps (« fovea-sparing »)

A l'heure actuelle aucun traitement n'est disponible pour cette maladie

6.3.4.2 Preuves de concept

La maladie de Stargardt est une maladie héréditaire autosomale récessive due à des mutations sur le gène ATP-binding cassette, subfamily A, member 4 codant pour la protéine *ABCA4* (un transporteur des photorécepteurs impliqué dans le cycle du pigment visuel) qui provoque une perte de la vision centrale de façon bilatérale, suite à l'accumulation d'A2E toxique dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR).

La protéine *ABCA4* est produite au niveau des photorécepteurs. C'est une des protéines qui participent à la phototransduction (le processus qui transforme le stimulus lumineux en signal électrique et qui est transmis au cerveau). Au cours de la phototransduction de nombreuses espèces moléculaires potentiellement toxiques sont produites qui peuvent endommager les photorécepteurs. La protéine *ABCA4* participe à l'élimination d'une de ces substances appelée N-retinylidene-PE, des photorécepteurs. Plus de 900 mutations du gène *ABCA4* ont été associées à la maladie de Stargardt. Les protéines *ABCA4* mutées ne peuvent plus éliminer le précurseur de l'A2E (A2E-PE). Par conséquent l'A2E sous forme de lipofuscine (un pigment jaune) qui s'accumule pour former des dépôts similaires aux Drüsen observés dans la DMLA. Comme dans la DMLA l'accumulation de lipofuscine (A2E) est toxique pour les cellules rétinienne (photorécepteurs et RPE) et induit la perte progressive de la vision (Sacconi *et al.*, 2017¹²⁵). Il est important de noter que le gène *ABCA4* a été identifié comme facteur de risque de la DMLA. Cette association n'est établie que pour une fraction mineure de patients souffrants de DMLA (Fritsche *et al.*, 2012)¹²⁶ 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 physio-pathologiques.

La protection des photorécepteurs et du signal ERG induite par BIO201 chez les souris double KO *RDH8^{-/-}, ABCA4^{-/-}* qui peut être considéré aussi bien comme un modèle de DMLA sèche que comme un modèle animal de la maladie de Stargardt est la preuve de concept que BIO201 peut être un traitement efficace de la maladie de Stargardt. En clair, par le fait de son

¹²⁵ Sacconi R, Corbelli E, Querques L, Bandello F, Querques G. 2017. A review of current and future management of geographic atrophy. *Ophthalmol Theor* 6 : 69-77.

¹²⁶ 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.

mécanisme d'action Macuneos est un bon candidat pour le traitement de cette maladie orpheline très invalidante, et dont le besoin thérapeutique est non satisfait à ce jour.

6.3.4.3 Programme clinique

Les étapes du programme Stargardt :

- Startgardt-PK

Dans un premier temps, une étude de pharmacocinétique et de sécurité va être conduite chez des patients âgés de 6 à 12 ans et de 13 à 17 ans atteints de la maladie de Stargardt à partir du 2^{ème} semestre 2019 : Startgardt-PK qui sera conduite en Europe et aux Etats-Unis. Consiste à adapter la dose thérapeutique efficace de *Macuneos* chez les enfants de 6 à 12 ans et de 13 à 17 ans qui représentent les âges moyens des patients souffrants de la maladie de Stargardt. Cette étude, avec une durée d'administration de 3 mois et qui nécessitera environ 18 mois de réalisation et suivi, vise (i) à obtenir des données d'activité pharmacodynamique dès 2020, (ii) à mesurer la pharmacocinétique de *Macuneos* spécifiquement chez les enfants et les adolescents, avant de confirmer les doses à administrer, dans le cadre de l'étude Startgardt-INT,

- Startgardt-INT

Dans un second temps il sera proposé aux patients de l'étude Startgardt-PK de participer une étude pilote interventionnelle de phase 2a (Startgardt-INT) afin de tester l'efficacité de *Macuneos* dans le retard d'apparition des symptômes visuels chez ces patients ainsi que dans l'inhibition de l'accumulation d'A2E et de la progression de la zone atrophique dans la rétine des patients atteints de la maladie de Stargardt. La durée d'administration sera de 6-12 mois.

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

- S2 2019 : Etude Startgardt-PK MAD
- S2 2019 : Dépôts dossiers réglementaires Startgardt-INT (ANSM, EMA, FDA)
- S1 2020 : Début Phase d'investigation clinique Startgardt-INT
- S2 2022 : Startgardt-INT : Présentation des résultats

6.3.4.4 Environnement concurrentiel

Il n'y a, à ce jour, aucune molécule enregistrée pour traiter la maladie de Stargardt ; le seul traitement recommandé consiste en quelques mesures d'hygiène de vie - éviter les rayons ultraviolets et les aliments riches en Vitamine A, garder une bonne santé générale.

La découverte du gène - et le fait que ce soit un seul gène responsable - ont conduit à plusieurs programmes génétiques pour traiter la maladie de Stargardt. Le plus avancé est celui de Sanofi, entrepris en collaboration avec Oxford Biomedica (SAR422459, en Phase 1b/2). Il utilise un vecteur lentiviral, injecté par voie sous-rétinale, pour délivrer le gène normal à l'œil.

Des approches utilisant des cellules souches (qui, en se différenciant, deviennent des cellules rétinienne fonctionnelles) sont également en cours d'exploration et de développement. En 2015, la biotech américaine Ocata Therapeutics annonçaient des résultats positifs dans des patients atteints de la maladie de Stargardt avec un cocktail de cellules souches. Suite au rachat de la compagnie par Astellas en 2016, rien n'a été publié sur une éventuelle poursuite de ce projet.

Les substances pharmacologiques actuellement en phase clinique contre la maladie de Stargardt sont l'ALK-001 d'Alkeus Pharma (un analogue de la Vitamine A, censé réduire l'accumulation de métabolites toxiques de celle-ci), actuellement en Phase 2, ainsi que l'Emixustat d'Acucela (inhibiteur du cycle visuel) et le Zimura d'Ophthotech (inhibiteur du complément facteur 5). Des essais de phase 2 dans la maladie de Stargardt ont récemment été annoncés pour ces deux molécules qui avaient précédemment été développées pour la DMLA sèche.

Comme la DMLA sèche, la maladie de Stargardt est donc en attente d'un premier médicament efficace pour ralentir le processus dégénératif aboutissant à la cécité. Nous pensons que le MACUNEOS, avec son mécanisme innovateur et unique, pourra ou être ce premier médicament, ou alors qu'il pourra prendre une place importante parmi les traitements futurs de cette affection génétique.

6.3.5 BIO203, autres indications

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, dans l'objectif d'améliorer le ciblage de l'œil.

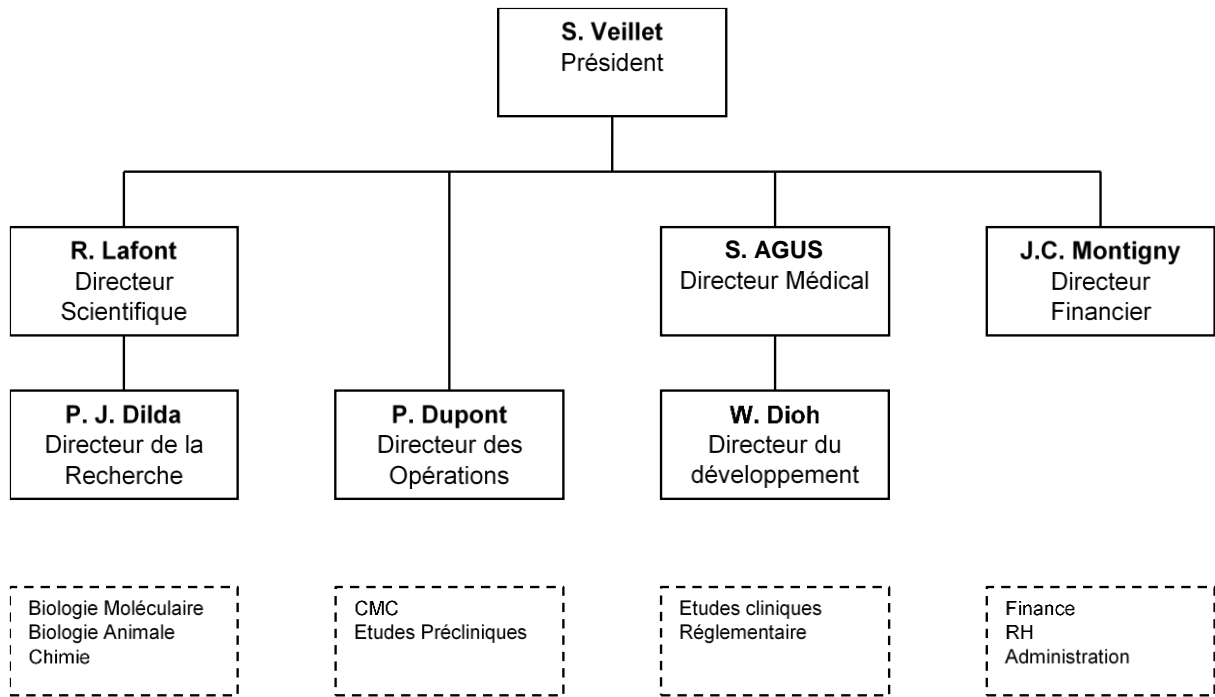
BIO203 pourra alors entrer en développement non-clinique réglementaire en 2018, puis en phase 1 en 2019, afin de démontrer son innocuité chez l'homme.

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

6.4 ORGANISATION DE LA SOCIETE

6.4.1 Organisation

Biophytis est une structure légère, flexible qui emploie à ce jour 23 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, dont 10 docteurs en sciences, 2 médecins, 2 pharmaciens. 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 des direction des opérations et de la direction du développement clinique.



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 à Sorbonne Université

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 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 à 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 180 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.

Samuel AGUS – Directeur Médical



Docteur en médecine et titulaire de deux doctorats en neurologie et biostatistiques

Samuel AGUS est spécialisé en neurologie et neurodégénérescence. Il a passé plus de 15 ans en développement clinique dans l'industrie pharmaceutique (dont Solvay et Lundbeck).

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 direct. 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 DIOH 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 DIOH a rejoint Biophytis dès 2006, a notamment encadré les deux études cliniques sur les produits de la société, et pilote actuellement le programme SARCOB.

Manfred Horst – Directeur Business Development



Docteur en médecine (Ludwig-Maximilians-Universität, Munich) et en allergologie, et titulaire d'un MBA de l'INSEAD

Manfred HORST a plus de 25 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique. Il a notamment occupé des postes stratégiques chez Ciba-Geigy/Novartis, et été CEO de Mercur Value Health Gesundheitspartner (groupe Allianz). Avant de rejoindre Biophytis, Manfred HORST était Directeur du Business Development Europe chez MSD (Merck & Co.) de 2004 à 2016, et a contribué à la conclusion de nombreux accords de licence.

6.4.2 Comité Scientifique

Professeur Jean MARIANI



Professeur émérite à Sorbonne Université, Directeur de l'Institut de la Longévité Charles Foix, 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 180 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.

Professeur Ivana K. 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 centaine 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.

Professeur Thomas VOIT

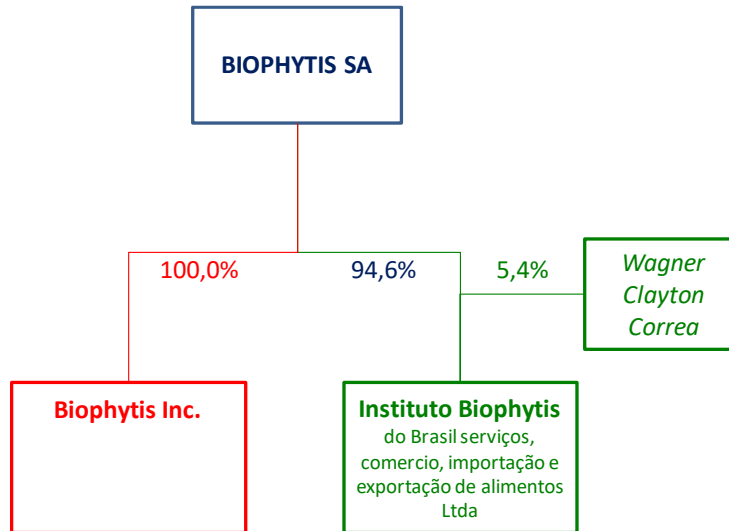


Le professeur Thomas Voit est le directeur du Centre de recherche biomédicale (BRC) du Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust et de l'Institute of Child Health, University College London. Précédemment, le professeur Voit était à l'Université (Sorbonne) Pierre et Marie Curie, à Paris, où il était Directeur Médical et Scientifique de l'Institut de Myologie et Directeur d'un Centre de Recherche INSERM / CNRS. Auparavant il était professeur et directeur du service de pédiatrie à l'hôpital universitaire d'Essen.

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.

La Société n'est pas en situation de détention de participations réciproques.

7.3 FLUX FINANCIERS DU GROUPE

INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL

Les flux financiers vers la filiale brésilienne consistent en des apports en compte courant. Aucun apport n'a eu lieu au cours des exercices présentés.

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 2017 : 180 K€ (207 K\$)
- En 2016 : 168 K€ (186 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 367 K€ a été dépréciée.

8 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1 PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS

8.1.1 Propriétés immobilières louées

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 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. Par un avenant en date du 28 septembre 2017, la durée de la Convention d'Occupation de Domaine Public a été prorogée jusqu'au 15 décembre 2018. 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 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 90.700 euros au cours de l'exercice 2017.

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, nº 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

Le bail mentionné ci-avant n'a pas été renouvelé.

La société reste domiciliée, sans locaux, dans une pépinière d'entreprises innovantes : au sein de la pépinière CIETEC de l'Université de Sao Paulo (Universidade federal de Sao Paulo, USP), située Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitaria, Campus I – USP – Sao Paulo – SP, CEP 05.508-000 – IPEN – Bloco D, 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 2017. 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,
- une introduction en bourse sur le marché Euronext Growth à Paris en 2015,
- 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 emprunts obligataires,
- des subventions accordées par le Fonds Unique Interministériel (FUI), le Conseil Général de la Seine Saint Denis, et le Feder,
- le crédit impôt recherche.

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 2017, la Société a :

- poursuivi ses efforts sur le programme de développement clinique SARA (candidat médicament Sarconeos pour traiter la sarcopénie) : fin de SARA-PK et lancement de SARA-OBS,
- accéléré les études non cliniques du programme MACA (Macuneos pour traiter la DMLA).

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)	31/12/2016	31/12/2017
Charges de personnel	(1 789)	(2 104)
Autres achats et charges externes	(4 817)	(7 312)
Divers	(182)	(177)
Frais de recherche et développement	(6 788)	(9 593)
Crédit d'impôt recherche	1 604	2 545
Subventions	62	5
Subventions	1 667	2 550
Frais de recherche et développement, nets	(5 121)	(7 043)

Les frais de personnel, incluant les paiements fondés sur des actions, des ingénieurs et du personnel de recherche s'élèvent à 2 104 K€ sur l'exercice 2017 soit une hausse de 315 K€ par rapport à 2016. Cette évolution s'explique essentiellement par un renforcement de l'équipe de recherche.

Les autres achats et charges externes liés à l'activité de recherche du Groupe s'élèvent à 7 312 K€ en 2017 et sont en hausse de 2 495 K€ par rapport à l'exercice précédent. Cette hausse s'explique principalement par une progression des frais d'études et recherches de 2 190 K€ en lien notamment avec :

- le programme clinique SARA : fin de SARA-PK et lancement de SARA-OBS,
- l'accélération des études non cliniques du programme MACA.

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 (2 545 K€ en 2017 contre 1 604 K€ en 2016).

- **Frais généraux et administratifs**

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

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2017
Charges de personnel	(1 145)	(1 257)
Autres achats et charges externes	(1 572)	(1 576)
Divers	(103)	(32)
Frais généraux et administratifs	(2 820)	(2 865)

Les frais de personnel, incluant les paiements fondés sur des actions, de la direction générale et du personnel administratif s'élèvent à 1 257 K€ sur l'exercice 2017 contre 1 145 K€ sur l'exercice 2016.

Les autres achats et charges externes s'élèvent à 1 576 K€ sur l'exercice 2017 et sont stables par rapport à l'exercice précédent.

(III) Résultat financier

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2017
Autres charges financières	(33)	(118)
Coût amorti des emprunts obligataires	-	(3 145)
Variation de la juste valeur du dérivé passif	-	1 756
Autres produits financiers	22	7
(Pertes) et gains de change	(1)	0
Total produits et charges financiers	(13)	(1 501)

Le résultat financier s'établit à (1 501) K€ au 31 décembre 2017 contre (13) K€ au 31 décembre 2016. Il est essentiellement constitué du coût de l'émission des ORNANEBSA (Obligations Remboursables en Numéraire ou en Actions Nouvelles ou Existantes assorties de Bons de Souscriptions d'Actions) au profit de Bracknor Fund Limited pour (1 389) K€ en 2017 (coût amorti et variation de la juste valeur du dérivé passif).

(IV) Impôts sur les sociétés

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

Le Groupe dispose au 31 décembre 2017 de déficits fiscaux pour un montant de 34 558 K€ dont :

- 34 200 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 imputables 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%. Ce taux diminuera progressivement à compter de 2018 pour atteindre 25% à compter de 2022.
- 354 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 21%.

- 4 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 bénéfiques 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 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.

	31/12/2016	31/12/2017
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	6 202 616	9 188 179
Résultat net de l'exercice	(7 954)	(11 409)
Résultat de base par action (€/action)	(1,28)	(1,24)
Résultat dilué par action (€/action)	(1,28)	(1,24)

9.2.2 Analyse du bilan

(VI) Actifs non courants

<u>(montants en milliers d'euros)</u>	31/12/2016	31/12/2017
Immobilisations incorporelles	2 125	2 009
Immobilisations corporelles	276	313
Autres actifs financiers non courants	99	190
Total actifs non courants	2 501	2 512

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 (devenu Euronext Growth Paris).

(VII) Actifs courants

<u>(montants en milliers d'euros)</u>	31/12/2016	31/12/2017
Autres créances	2 827	3 578
Trésorerie et équivalents de trésorerie	3 066	19 857
Total actifs courants	5 892	23 435

Les autres créances incluent principalement :

- La créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche pour un total de 2 549 K€ au 31 décembre 2017 (2 058 K€ au 31 décembre 2016).
- La TVA déductible et les crédits de TVA pour un total de 709 K€ au 31 décembre 2017 (471 K€ au 31 décembre 2016).

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont constitués de comptes bancaires et de comptes à terme renouvelables d'une maturité d'un mois.

(VIII) Capitaux propres

<u>(montants en milliers d'euros)</u>	31/12/2016	31/12/2017
Capital	1 245	2 693
Primes d'émission et d'apport	19 583	44 708
Actions propres	(158)	(138)
Ecart de conversion	4	(0)
Réserves – attribuables aux actionnaires de Biophytis	(8 170)	(14 636)
Résultat – attribuable aux actionnaires de Biophytis	(7 954)	(11 409)
Capitaux propres – attribuables aux actionnaires de Biophytis	4 549	21 217
Intérêts ne conférant pas le contrôle	(30)	(31)
Total capitaux propres	4 519	21 187

Le capital social s'élève à 2 692 682,60 € au 31 décembre 2017. Il est divisé en 13 463 413 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

Au cours de l'exercice 2017, la Société a procédé à la réalisation de plusieurs placements privés générant une augmentation de capital de 962 K€ et une prime d'émission de 20 779 K€. Par ailleurs, 630 obligations émises au profit de Bracknor Fund Limited ont été remboursées en actions nouvelles générant une augmentation de capital de 482 K€ et une prime d'émission de 6 339 K€.

(IX) Passifs non courants

<u>(montants en milliers d'euros)</u>	31/12/2016	31/12/2017
Engagements envers le personnel	48	114
Dettes financières non courantes	913	708
Total passifs non courants	962	821

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)	31/12/2016	31/12/2017
Avances remboursables	797	661
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	23	-
Dettes financières – location financement	94	46
Dettes financières non courantes	913	708

Voir section 10 pour plus d'informations sur le financement de la société.

(X) Passifs courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2017
Dettes financières courantes	176	305
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 920	2 402
Dettes fiscales et sociales	722	1 118
Autres créditeurs et dettes diverses	94	113
Total passifs courants	2 913	3 939

La hausse des dettes fournisseurs par rapport au 31 décembre 2017 s'explique essentiellement par l'augmentation très significative des charges d'études et recherche confiées à des tiers.

Les dettes financières courantes se décomposent comme suit :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2017
Avances remboursables	96	228
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	30	23
Dettes financières – location financement	44	47
Concours bancaires courants	5	7
Dettes financières courantes	176	305

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 2017, 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 19 857 K€ contre 3 066 K€ au 31 décembre 2016.

10.1.1 Financement par le capital

La Société a reçu un total de 50 190 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 2017 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 € (3)
2017	10 442	Placement privé de 10,4 M€ par l'émission de 1 989 000 actions nouvelles au prix unitaire de 5,25 € (3)
2017	7 565	Augmentation de capital social en numéraire de 7.6 M€ par émission de 1.513.000 actions ordinaires nouvelles au prix unitaire de 5 euros au profit de de la catégorie de bénéficiaires correspondant aux sociétés industrielles ou commerciales, fonds d'investissement, organismes, institutions ou entités quel que soit leur forme, français ou étrangers, investissant de manière régulière dans le secteur de la santé, le secteur biotechnologique et/ou pharmaceutique (3)

2017	6 300	Conversion de 630 obligations détenues par Bracknor Fund (4)
2017	31	Exercice de 15 000 BSPCE ₂₀₁₅₋₁
Total	50 190	

(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€.

(3) Les placements privés réalisés au cours de l'exercice 2017 ont engendré des frais à hauteur de 2 043 K€.

(4) Ce montant inclut la conversion des 30 ORNANE émises au titre de la commission d'engagement.

10.1.2 Financement par le crédit d'impôt recherche

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2017
Crédit d'impôt recherche	1 604	2 549

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création. Le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») de 2016 a été remboursé en 2017. Le remboursement du CIR 2017 est attendu en 2018.

10.1.3 Financement par avances remboursables et subventions

(I) 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. 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 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 - Quinolita	OSEO - Maculita	OSEO- Sarcob	BPI - BIO 101	Total
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
Au 31 décembre 2016	177	-	188	528	893
(+) Encaissement	-	-	52	-	52
(-) Remboursement	(73)	-	(13)	-	(86)
Subventions	-	-	(5)	-	(5)
Charges financières	10	-	6	18	35
Au 31 décembre 2017	114	-	228	546	889

(II) 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

(III) 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 2015	83	100	183
(+) Encaissement	-	-	-
(-) Remboursement	(30)	(100)	(130)
Au 31 décembre 2016	53	-	53
(+) Encaissement	-	-	-
(-) Remboursement	(30)	-	(30)
Au 31 décembre 2017	23	-	23

(IV) 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 SORBONNE UNIVERSITE (anciennement dénommée 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.

Au 31 décembre 2017, le solde de ce poste est nul.

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	Total
Au 31 décembre 2015	150	150
(+) Encaissement	-	-
(-) Remboursement	(150)	(150)
Au 31 décembre 2016	-	-

(V) 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 €
- Absence d'intérêts
- Modalités de conversion selon les modalités suivantes : $N = CA / CP$ où
 - N correspond au nombre d'actions pouvant être souscrites ;
 - CA correspond à la valeur nominale des ORNANE converties ;
 - CP correspond à 92% (i.e. décote de 8%) du plus bas des 10 cours quotidiens moyens pondérés par les volumes de l'action de la Société précédant immédiatement la date de demande de conversion et au minimum égal à la valeur nominale de l'action (0,20 €).

Il est également précisé que la Société a la possibilité de procéder au remboursement en trésorerie selon la formule suivante : $(CA / CP) \times$ Cours de bourse moyen pondéré à la date de conversion.

Le Conseil d'administration a décidé l'émission :

- D'une première tranche de 300 ORNANEBSA ainsi que de 30 ORNANE au titre de la commission d'engagement le 15 mai 2017 ;
- D'une deuxième tranche de 300 ORNANEBSA le 7 juillet 2017.

La Société a ainsi la possibilité d'émettre 900 bons d'émission supplémentaires au profit de Bracknor Fund Limited, susceptibles de donner lieu à un emprunt obligataires d'un montant maximum additionnel de 9 M€ sous réserve que la précédente tranche émise soit intégralement remboursée.

Tableau récapitulatif de l'émission et l'exercice de la première tranche des ORNANEBSA

	TOTAL	Tranche #1	Tranche #2				
Date d'émission de la tranche d'ORNANEBSA		15/05/2017	07/07/2017				
Nombre d'ORNANE émises *	630 ORNANE émises	330 ORNANE	300 ORNANE				
Nombre de BSA émis	431 184 BSA émis	225 225 BSA	205 959 BSA				
* : y compris 30 ORNANES émises au titre de la commission d'engagement							
	Total actions créées	date	nombre	créées	date	nombre	créées
Demandes de conversion des ORNANE	1 385 085 actions	16/05/2017	75	306 122	07/07/2017	200	684 931
		26/05/2017	25	102 459	11/07/2017	100	342 465
		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			0
ORNANE détenues par Bracknor Fund Ltd	0 ORNANE			0 ORNANE			0 ORNANE
BSA détenus par Bracknor Fund Ltd	431 184 BSA			225 225 BSA			205 959 BSA
Nombre total d'actions créées	2 412 481 actions			1 385 085 actions			1 027 396 actions

(se reporter à la section 21.1.5 du Document de référence pour plus de précisions quant aux caractéristiques de cet instrument).

10.1.5 Engagements hors bilan

(VI) Engagements au titre des dettes financières

Engagements reçus

Emprunt	Garanties reçues	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2017
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	23

Engagements donnés

Emprunt	Engagements donnés	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2017
Avance remboursable OSEO - projet "Quinolial"	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

(VII) Locations immobilières

Au 31 décembre 2017, le montant des loyers futurs relatifs au bail signé avec SORBONNE UNIVERSITE (anciennement dénommée UPMC) sont les suivants :

(montant en milliers d'euros)	Date de début effectif du bail	Date de fin du bail	Charges de location au 31/12/2017	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	15/12/2018	78	87	-	-

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 2016 et 31 décembre 2017 s'est respectivement élevée à 6 633 K€ et 8 727 K€. Cette progression s'explique essentiellement par la progression des frais d'études et recherche en lien notamment avec :

- le programme clinique SARA : fin de SARA-PK et lancement de SARA-OBS,
- l'accélération des études non cliniques du programme MACA.

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 2016 et 31 décembre 2017 s'est respectivement élevée à 129 K€ et 128 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)	31/12/2016	31/12/2017
Augmentation de capital nette de la conversion des obligations	-	21 742
Frais relatifs à l'augmentation de capital	-	(2 043)
Souscription de BSA	-	22
Exercice de BSA & BSPCE	58	31
Encaissement d'avances remboursables, net des remboursements	634	(34)
Encaissement de subventions	10	-
Emission d'emprunts, net des remboursements	(280)	(30)
Intérêts financiers bruts versés	(6)	(2)
Emission d'emprunts obligataires	-	6 000
Intérêts sur compte de placement	24	6
Remboursements de locations financement	(36)	(44)
Variation des concours bancaires courants	4	2
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	407	25 649

La trésorerie générée par les opérations de financement en 2017 provient essentiellement des levées de fonds réalisées ainsi que des émissions d'ORNANEBSA dans le cadre du contrat avec Bracknor Fund Limited.

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 20 personnes de formation scientifique de haut niveau dont 10 docteurs en sciences, 2 médecins, 2 pharmaciens. 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 31.12.2016 et 31.12.2017 s'établit respectivement à 6.788.000 € et 7.043.000 €, 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 (SORBONNE UNIVERSITÉ, 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°S1 « 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 11.3.3 (I) (ci-après « **S I** »).
- La famille de brevets n°S2 « 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 11.3.3 (I) (ci-après « **S II** »).
- La famille de brevets n°S3 « 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 50% par la Société, le solde étant partagé entre des partenaires publics, la société détenant des droits exclusifs d'exploitation en application du contrat décrit au 11.3.3 (I) (ci-après « **S III** »).
- La famille de brevets n°S4 « *analogue* de phytoecdysones » : l'invention protégée par ces brevets concerne un procédé de nouvelles entités chimiques et leur utilisation dans la préparation de médicaments. Les brevets sont détenus en copropriété à hauteur de 70% 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 11.3.3 (I) (ci-après « **S IV** »).
- La famille de brevets n°S5 « *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. La copropriété des brevets de la famille S V est régie par l'accord de consortium SARCOB précisé au 11.3.2 (I) (ci-après « **S V** »).

- La famille de brevets n°S6 « 20-hydroxyecdysone » : l'invention protégée par ce brevet concerne l'utilisation de composants de la 20-hydroxyecdysone et de ses dérivés dans le traitement des myopathies et autres dystrophies musculaires. Les brevets seront détenus en co-propriété avec SORBONNE UNIVERSITE et le CNRS (ci-après « **S VI** »).
- La famille de brevets n°S7 « perte de force musculaire » : l'invention protégée par ce brevet concerne l'utilisation de phytoecdysones dans la prévention de la perte de force musculaire lors d'une immobilisation. Les brevets sont détenus en copropriété par la Société et SORBONNE UNIVERSITE (ci-après « **S VII** »).

Famille de brevets		S I	S II	S III	S IV	S V	S VI	S VII
N° demande		FR 0759478	FR 1160280	FR 1161519	FR 1454538	FR 1753775	FR 1758071	FR 1851778
SARCOB	Sarconeos (BIO 101)	✓	✓	✓		✓	✓	✓
	BIO 103			✓	✓		✓	✓

Brevets relatifs au programme MACULIA :

- La famille de brevets n°MI « Photo-protection » : l'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation d'une composition pour protéger la peau contre les effets du soleil. 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 11.3.3. (II) (ci-après « **M I** »).
- La famille de brevets n°M II « DMLA » : cette invention couvre l'utilisation de composés 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 11.3.3. (II) (ci-après « **M II** »).
- La famille de brevets n°M III « 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 60% 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 11.3.3. (II) (ci-après « **M III** »).
- La famille de brevets n°M IV « Utilisation de 3-désoxyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires » : l'invention protégée par ces brevets concerne

l'utilisation de composés de la famille des flavonoïdes, les anthocyanidines 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 11.3.3. (II) (ci-après « **M IV** »).

Famille de brevets		M I	M II	M III	M IV
N° demande		FR 0954354	FR 1154172	FR 1553957	FR 1554761
MACULIA	Macuneos (BIO 201)	✓	✓	✓	✓
	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 sarcopénie et autres dystrophies musculaires (technologie SARCOB), et le traitement de la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) et autres rétinopathies (technologie MACULIA).

(VIII) Programme SARCOB : sarcopénie et autres dystrophies musculaires

- **S 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, SORBONNE UNIVERSITÉ 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 SORBONNE UNIVERSITÉ (25%) et CNRS (25%).

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	WO2008FR052088	11/06/2009	WO2009071804	
AU	19/11/2008	AU2008332981	11/06/2009	AU2008332981	Délivré (25/09/2014)
BR	19/11/2008	PI0820455-1	29/09/2015	BR0820455-1	Examen en cours

Priorité					
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
CA	19/11/2008	2 706 821	11/06/2009	CA2706821	Abandonné
CN	19/11/2008	CN20088118514.X	02/11/2011	CN102231986A	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
JP	19/11/2008	2010-535430	17/02/2011	JP2011504921	Abandonné
RU	19/11/2008	RU2010126625	10/01/2012	RU2010126625	Délivré (27/08/2013)
US	19/11/2008	US 12/745,315	10/02/2011	US20110033561	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.

- **S II**

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 SORBONNE UNIVERSITÉ 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 SORBONNE UNIVERSITÉ.

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	WO2012FR 052600	16/05/2013	WO2013068704	

CN	12/11/2012	CN2012800 55214.8	30/07/2014	CN10395772 7A	Délivré (14/09/2016)
EP	12/11/2012	12795522.7	17/09/2014	EP2775859	Délivré et validé dans les Etats membres européens désignés (AT, BE, BG, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IT, LU, NL, NO, PL, PT, RO, SE, TR) (18/01/2017)
JP	12/11/2012	JP2014540 542	11/12/2014	JP20145332 56	Examen en cours modifications (18/01/2017)
JP	13/02/2018	JP 2018- 23066			Demande divisionnaire
US	12/11/2012	US14/356,6 46	16/10/2014	US20140309 203	Abandonné mais continuité avec nouveau brevet ci- dessous
US01	22/11/2016	US15/359,4 77	16/03/2017	US20170071 955	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 validé en 2017 dans les différents pays européens contractants sélectionnés.

Le brevet Européen a été délivré pour l'utilisation des phytoecdysones pour éviter la reprise de poids chez le mammifère obèse après un régime hypocalorique amaigrissant.

- **S III**

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, SORBONNE UNIVERSITÉ 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 50% de la copropriété de ces brevets, les 50% restants étant détenus à part égale par SORBONNE UNIVERSITÉ (30%) et l'INRA (20%).

Priorité					
Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	13/12/2011	FR1161519	14/06/2013	FR2983733	Délivré (22/12/2017)
WO	13/12/2012	WO2012FR052931	20/06/2013	WO2013088084	
BR	13/12/2012	BR112014014520-2			En cours d'examen
CN	13/12/2012	CN201280066803.6	08/10/2014	CN104093409A	Délivré (30/06/2017)
EP	13/12/2012	12813926.8	22/10/2014	EP2790706	Examen en cours (23/09/2016)
US	13/12/2012	US14/364,249	09/04/2015	US2015099022	Abandonné mais continuité avec nouveau brevet ci-dessous
US01	04/12/2016	US15368655	18/05/2017	US20170136041	Continuité

Le brevet a été délivré en France. Il est en attente de délivrance en Chine. Ils ont tous été publiés et les demandes sont en cours d'examen par les autres offices nationaux.

- **S IV**

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, SORBONNE UNIVERSITÉ 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'Inde, le Japon, la Corée du Sud, la Russie, Israël et les Etats-Unis.

La Société sera titulaire à la délivrance du brevet français d'une quote-part égale à 70% de la copropriété de ces brevets, les 30% restants étant détenus par SORBONNE UNIVERSITÉ.

Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	20/05/2014	FR1454538	27/11/2015	FR3021318	Délivré (28/04/2017)
WO	20/05/2015	WO2015FR051332	26/11/2015	WO2015177419	
AU	20/05/2015	AU2015263121	12/01/2017	AU2015263121	Publié
BR	20/05/2015	BR112016027053	15/08/2017	BR112016027053	Publié
CA	20/05/2015	CA2949649			Début d'examen en 2020

CN	20/05/2015	CN2015800 384273	22/04/20 17	CN106536 539	En cours d'examen
EP	20/05/2015	15732785.9	29/03/20 17	3145942	En cours d'examen
IN	20/05/2015	2016170430 09			En cours d'examen
JP	20/05/2015	2017513358	22/06/20 17	JP2017516 551	Publié
KR	20/05/2015	KR10-2016- 7035614	09/03/20 17	KR201700 27319	Publié
RU	20/05/2015	RU2016149 619			En cours d'examen
IL	20/05/2015	IL249062			En cours d'examen
US	20/05/2015	US15/311,9 67	10/08/20 17	2017- 0226151	Délivré (10/04/2018)

Le brevet a été délivré en France. Il a été publié en Australie, au Brésil, en Chine, en Europe, en Corée du Sud et au Japon. Il est délivré aux Etats-Unis. Il est en cours d'examen dans les autres offices nationaux (Russie, Inde, Israël).

L'avis formulé par l'Examinateur dans le cadre du PCT est favorable pour plusieurs composés dont BIO103.

- **S V**

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 SORBONNE UNIVERSITÉ.

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.

- **S VI**

L'invention protégée par ce brevet couvre le procédé d'obtention/purification de BIO101 relié à la Sarcopénie et autres dystrophies musculaires.

L'invention a fait l'objet d'un dépôt de brevet le 31 août 2017 sous le numéro FR1758071.

La Société sera titulaire du brevet en copropriété avec SORBONNE UNIVERSITE et le CNRS.

Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure

FR	31/08/2017	FR1758071			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 [Note : à mettre à jour si nécessaire car cette dernière est prévue pour le 28 avril 2018 au plus tard].

- *S VII*

L'invention protégée par ce brevet couvre l'utilisation des phytoecdysones dans la prévention de la perte musculaire, consécutive à une immobilisation.

L'invention a fait l'objet d'un dépôt de brevet le 28 février 2018 sous le numéro FR1851778.

La Société sera titulaire du brevet en copropriété avec SORBONNE UNIVERSITÉ.

Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	28/02/2018	FR1851778			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.

(IX) Programme MACULIA : DMLA et autres rétinopathies

- *MI*

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 SORBONNE UNIVERSITÉ sous priorité d'un brevet français n° FR 0954354. Une demande divisionnaire française n° FR 1153996 a été déposée et délivrée le 16 août 2013. 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 50% de la copropriété de ces brevets, les 50% restants étant détenus par SORBONNE UNIVERSITÉ. 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	WO2010FR051323	29/12/2010	WO2010149942	
AU	25/06/2010	2010264314	23/02/2012	AU2010264314	

BR	25/06/2010	PI1010113-6	15/03/2016	PI1010113	Attente de délivrance (23/01/2018)
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	US13/380,768	14/06/2012	US20120149776	Délivré (13/11/2015)

Le brevet a été délivré aux Etats-Unis. Il est en attente de délivrance au Brésil. La demande a été publiée à l'office européen et est en cours d'examen. 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 causés par une exposition aux ultra-violet.

- **M II**

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 SORBONNE UNIVERSITÉ sous priorité d'un brevet français n° FR 1154172. Une demande divisionnaire française n° FR 1361229 a été déposée et délivrée le 5 août 2016. La demande de brevet PCT a été étendue au Brésil, 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'SORBONNE UNIVERSITÉ (33,33%) et le CNRS (16,7%).

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	WO2012FR000193	22/11/2012	WO2012156600	
FR (demande divisionnaire)	15/11/2013	FR1361229	18/04/2014	FR2996773	Délivré (05/08/2016)
BR	14/05/2012	BR11 2013 029318-7	18/04/2017	BR112013029318	Publié
EP	14/05/2012	12728639.1	16/04/2014	EP2717891	Délivré et validé dans les Etats membres européens désignés (AT BE BG)

					CH CZ DE DK ES FI FR GB GR HR HU IE IT LU NL NO PL PT RO SE TR) (14/09/2016)
JP	14/05/2012	JP2014510 851	19/06/20 14	JP2014514 366	Complété par nouveau dépôt JP01 ci-dessous
JP01	17/02/2017	JP2017278 51	29/06/20 17	JP2017114 892	Demande divisionnaire
US	14/05/2012	US14/117,4 61	30/10/20 14	US2014032 2371	Abandonné mais continuité par le dépôt d'une demande divisionnaire ci- dessous
US	29/08/2017	US15/688,9 17			Continuité

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.

- **M III**

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de la norbixine pour son utilisation dans le traitement de la DMLA.

La demande de brevet international (PCT) « Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien » a été déposée par la Société, SORBONNE UNIVERSITÉ et Iris Pharma sous priorité d'un brevet français n° FR 1553957. La demande de brevet PCT a été étendue à l'Australie, au Brésil, au Canada, en Chine, à l'Europe, en Inde, au Japon, en Corée du Sud, en Israël et aux Etats-Unis.

La Société sera titulaire d'une quote-part égale à 60% de la copropriété de ces brevets, les 40% restants étant détenus par SORBONNE UNIVERSITÉ (13,4%), le CNRS (13,3%) et l'INSERM (13,3%). 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.

Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	30/04/2015	FR1553957	04/11/20 16	FR303558 9	En attente de délivrance
WO	28/04/2016	WO2016FR 051001	03/11/20 16	WO201617 4360	
AU	28/04/2016	AU2016256 637			Début d'examen en 2021
BR	28/04/2016	BR1120170 232642			Début d'examen en 2019
CA	28/04/2016	CA2984405			Début d'examen en 2021

CN	28/04/2016	CN2016800 374079	16/02/20 18	CN 107708685 A	En cours d'examen
EP	28/04/2016	EP1672231 9.7	07/03/20 18	EP328855 1	Publié
IN	28/04/2016	IN20171704 0968			Début d'examen en 2019
JP	28/04/2016	JP2017- 556593			Début d'examen en 2019
KR	28/04/2016	KR10-2017- 7034255			Début d'examen en 2021
MX	28/04/2016	MX2017/01 3918			En cours d'examen
RU	28/04/2016	RU2017141 462			Début d'examen en 2019
IL	28/04/2016	IL 255276			En cours d'examen
US	28/04/2016	US15/57072 0			En cours d'examen

La demande est en attente de délivrance en France. Le brevet est publié le 7 mars 2018 au niveau de l'office européen. Il est en cours d'examen par les autres offices nationaux.

- **M IV**

L'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation de composés de la famille des flavonoïdes, les anthocyanidines 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.

La demande de brevet international (PCT) « Utilisation de 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires » a été déposée par la Société, SORBONNE UNIVERSITÉ, le CNRS et l'INSERM sous priorité d'un brevet français n° FR 1554761. Elle est en cours d'examen après publication. L'Europe a été désignée dans la demande PCT.

La Société est titulaire d'une quote-part égale à 50% de la copropriété de ces brevets, les 50% restants étant détenus par SORBONNE UNIVERSITÉ (16,7%), le CNRS (16,7%) et l'INSERM (16,6%).

Pays	Date demande	No demande	Date pub.	No pub.	Etat de la procédure
FR	27/05/2015	FR1554761	02/12/20 16	FR303662 0	Délivré
WO	27/05/2015	WO2015FR 51262	01/12/20 16	WO201618 9260	Examen en cours

Le brevet a été délivré en France et a été publié par 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 recherche et développement menées par la Société afin de poursuivre les programmes en cours, de nouvelles inventions mises au point par la Société devrait être prochainement déposées sur l'année 2018.

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

Le tableau ci-dessous présente pour chacune des familles de brevet le cadre contractuel gouvernant (i) la recherche et le développement, (ii) l'exploitation et (iii) la propriété des résultats.

Brevets	Accord recherche et développement	Accord d'exploitation	Règlement copropriété
S I I	N/A	Accord d'exploitation entre la Société, la SATT et Sorbonne Université signé le 01.01.2016 avec effet au 27 mai 2015	Règlement entre la Société, Sorbonne Université et le CNRS signé le 10.07.2008 avec effet au 30.11.2007
S I I	Accord de consortium en date du 22.11.2013		Règlement entre la Société et Sorbonne Université en date du 29.03.2016 avec effet au 10.11.2011
S I I I			Règlement entre la Société, Sorbonne Université et l'Institut National de la Recherche Agronomique signé le 06.07.2017 avec effet au 13.12.2011
S I I V			Règlement entre la Société et Sorbonne Université signé le 18.11.2016 avec effet au 20.05.2014
S V	Accord de consortium en date du 22.11.2013		
S V I	Contrat de collaboration de recherche SORBONNE UNIVERSITE/CNRS en date du 01.07.2016	N/A	N/A
S V I I	N/A	N/A	N/A
M I	N/A	Accord d'exploitation entre la Société, SATT Lutec et SORBONNE UNIVERSITE signé le 01.01.2016 avec effet au 28.05.2015	Règlement entre la Société et Sorbonne Université signé le 10.11.2014 avec effet au 25.06.2009
M I I	Convention de collaboration en date du 20.11.2014		Règlement entre la Société, Sorbonne Université et le Centre National de la Recherche Scientifique signé le 28.07.2017 avec effet au 13.05.2011

M III			Règlement entre la Société, Sorbonne Université, le Centre National de la Recherche Scientifique et Inserm Transfert SA signé le 16.10.2017 avec effet au 30.04.2015
M IV			Règlement entre la Société, Sorbonne Université, le Centre National de la Recherche Scientifique et Inserm Transfert SA signé le 18.12.2017 avec effet au 27.05.2015.

11.3.1 Contrats de collaboration, de recherche, de prestations de service et de licence accordés par la Société ou concédés à cette dernière

(X) 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, SORBONNE UNIVERSITÉ, le CRNS, l'INSERM, l'AIM (Institut Association de Myologie) et l'INRA. Les brevets des familles S II, S III, S IV et S V 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 S V, pour laquelle la négociation d'un règlement de copropriété est en cours, sur des bases similaires aux règlements conclus pour les brevets des familles S I, S II, S III et S IV décrits ci-dessous au 11.3.2. Ces aspects sont développés au 11.3.2.

(XI) Accord de consortium MACULIA

Le 27 juillet 2012, la Société a conclu un accord de consortium avec SORBONNE UNIVERSITÉ 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 et règlement de copropriété.

(XII) Convention de collaboration MACULIA

Le 20 novembre 2014, la Société, SORBONNE UNIVERSITÉ, 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, SORBONNE UNIVERSITÉ 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. Un quatrième avenant de renouvellement prenant effet rétroactivement au 1^{er} janvier 2018 pour une durée de douze (12) mois a été conclu.

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 SORBONNE UNIVERSITÉ, le CNRS et l'INSERM pour prévoir le versement d'une somme forfaitaire à cinq chiffres dont la moitié 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.

(XIII) Contrat de prestation de recherche Inserm

Le 27 mars 2017, la Société, SORBONNE UNIVERSITÉ 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.

(XIV) Contrat de collaboration de recherche SORBONNE UNIVERSITÉ/CNRS

La Société, SORBONNE UNIVERSITÉ et le CNRS ont conclu un contrat de collaboration de recherche relatif aux effets de BIO 101 et BIO 103 sur certaines cachexies. 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.

Par avenant, les parties ont décidé de (i) prolonger le contrat de collaboration pour une durée de 12 mois soit jusqu'au 30.06.2019 et (ii) compléter le programme pour une étude complémentaire qui sera réalisée dans un délai de 6.

(XV) Contrat de collaboration de recherche SORBONNE UNIVERSITÉ/CNRS

La Société, SORBONNE UNIVERSITÉ et le CNRS ont conclu un contrat de collaboration relatif aux effets de BIO101 et BIO 103 dans la prévention de certaines insuffisances apparaissant 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.

Aucun avenant de reconduction n'a été conclu.

Les brevets de la famille S VI ont été développés dans le cadre de cette convention de collaboration. Par ailleurs, dans la mesure où aucun règlement de copropriété indépendant n'a

été conclu concernant les brevets de la famille S VI, la copropriété de ces derniers demeure régie par les dispositions de ladite convention de collaboration.

Les accords décrits du (I) au (VI) 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

(XVI) Accord de consortium SARCOB – Contrat d'exploitation SATT Lutech 1^{er} janvier 2016

L'accord du 22 novembre 2013 (paragraphe 11.3.1 (I)) 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 S IV, 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 SORBONNE UNIVERSITÉ, 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 S IV couverts par l'accord de consortium, mais couvre également les brevets des familles S I (couverts – s'agissant de la copropriété - par, le contrat d'exploitation décrit au paragraphe 11.3.2 (I) ci-dessus) et des familles S II et S III. 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.

(XVII) Accord de consortium MACULIA - Contrat d'exploitation SATT Lutech du 1^{er} Janvier 2016

L'accord du 27 juillet 2012 (paragraphe 11.3.1 (II)) 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 S VI mais aussi ceux des familles M I, M II et M III, 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 SORBONNE UNIVERSITÉ, 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.

(XVIII) Convention de collaboration MACULIA

La convention de collaboration du 20 novembre 2014 (paragraphe (X) (III)) 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*, 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.

11.3.3 Contrats relatifs à la propriété de la propriété industrielle

(XIX) Règlement de copropriété relatif aux brevets de la famille S I

Le 9 juillet 2008, la Société a conclu avec SORBONNE UNIVERSITÉ 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 11.3.2 (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.

(XX) Règlement de Copropriété relatif aux brevets de la famille S II

Le 21 mars 2016, la Société et SORBONNE UNIVERSITÉ ont conclu un règlement de copropriété relatif aux brevets de la famille S II 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'UMPC. 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 SORBONNE UNIVERSITÉ en date du 1^{er} janvier 2016.

(XXI) Règlement de Copropriété relatif aux brevets de la famille S III

La Société, SORBONNE UNIVERSITÉ et l'Institut National de la Recherche Agronomique ont conclu le 6 juillet 2017 un règlement de copropriété valant cession partielle de quote-part de brevet relatif à la famille S III 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 SORBONNE UNIVERSITÉ 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 SORBONNE UNIVERSITÉ en date du 1^{er} janvier 2016.

(XXII) Règlement de Copropriété relatif aux brevets de la famille S IV

Le 18 novembre 2016, la Société et SORBONNE UNIVERSITÉ ont conclu un règlement de copropriété relatif à la famille S IV 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 SORBONNE UNIVERSITÉ. 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 SORBONNE UNIVERSITÉ 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.

(XXIII) Règlement de Copropriété relatif aux brevets de la famille S V

La copropriété des brevets de la famille S V est régie par l'accord de consortium SARCOB visé au 11.3.2 (I).

(XXIV) Règlement de Copropriété relatif aux brevets de la famille S VI

La copropriété des brevets de la famille S VI est régie par le contrat de collaboration de recherche SORBONNE UNIVERSITE/CNRS mentionné au 11.3.1 (VI).

(XXV) Règlement de Copropriété relatif aux brevets de la famille S VII

La copropriété des brevets de la famille S VII n'est régie par aucune convention. En conséquence, les dispositions légales sont applicables.

(XXVI) Règlement de Copropriété relatif aux brevets de la famille M I

Le 10 novembre 2014, la Société et SORBONNE UNIVERSITÉ ont conclu un règlement de copropriété relatif aux brevets de la famille M I « 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 (I), 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 SORBONNE UNIVERSITÉ. 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.

(XXVII) Règlement de Copropriété relatif aux brevets de la famille M II

Le 28 juillet 2017, la Société, SORBONNE UNIVERSITE et le Centre National de la Recherche Scientifique ont conclu un règlement de copropriété relatif aux brevets de la famille M II « DMLA ». Le règlement demeure en vigueur, sauf résiliation anticipée, jusqu'à l'expiration ou l'abandon du dernier des brevets.

En application de ce règlement, la Société bénéficie de l'exploitation exclusive et mondiale des brevets conformément au contrat d'exploitation SATT Lutech en date du 1^{er} janvier 2016 décrit au paragraphe 11.3.2 (II).

La propriété du brevet « DMLA » est divisé dans les proportions suivantes (i) 50% pour la Société, (ii) 33,3% pour SORBONNE UNIVERSITE et (iii) 16,7% pour le Centre National de la Recherche Scientifique. 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 de copropriété, les autres parties disposent d'un droit de préemption pendant une période de 60 jours.

(XXVIII) Règlement de Copropriété relatif aux brevets de la famille M III

Le 16 octobre 2017, la Société, SORBONNE UNIVERSITE, le Centre National de la Recherche Scientifique et Inserm Transfert SA ont conclu un règlement de copropriété relatif aux brevets de la famille M III « composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien ». Le règlement demeure en vigueur, sauf résiliation anticipée, jusqu'à la plus tardive des trois échéances suivantes : (i) expiration ou abandon du dernier des brevets, (ii) tant qu'une licence sur le brevet est en cours ou (iii) jusqu'à la date où l'une des parties deviendra propriétaire à cent pour cent (100%) des brevets, si elle survient avant.

En application de ce règlement, la Société bénéficie de l'exploitation exclusive et mondiale des brevets conformément au contrat d'exploitation SATT Lutech en date du 1^{er} janvier 2016 décrit au paragraphe 11.3.2 (II).

La propriété du brevet « composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien » est divisé dans les proportions suivantes (i) 60% pour la Société, (ii) 13,4% pour SORBONNE UNIVERSITE, (iii) 13,3% pour le Centre National de la Recherche Scientifique et (iv) 13,3% pour Inserm Transfert SA. 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 de copropriété, les autres parties disposent d'un droit de préemption pendant une période de 60 jours.

(XXIX) Règlement de Copropriété relatif aux brevets de la famille M IV

Le 18 décembre 2017, la Société, SORBONNE UNIVERSITE, le Centre National de la Recherche Scientifique et Inserm Transfert SA ont conclu un règlement de copropriété relatif aux brevets de la famille M IV « Utilisation de 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires ». Le règlement demeure en vigueur, sauf résiliation anticipée, jusqu'à la plus tardive des trois échéances suivantes : (i) expiration ou abandon du dernier des brevets, (ii) tant qu'une licence sur le brevet est en cours ou (iii) jusqu'à la date où l'une des parties deviendra propriétaire à cent pour cent (100%) des brevets, si elle survient avant.

En application de ce règlement, la Société bénéficie de l'exploitation exclusive et mondiale des brevets conformément au contrat d'exploitation SATT Lutech en date du 1^{er} janvier 2016 décrit au paragraphe 11.3.2 (II).

La propriété du brevet « Utilisation de 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires » est divisé dans les proportions suivantes (i) 50% pour la Société, (ii) 16,7% pour SORBONNE UNIVERSITE, (iii) 16,7% pour le Centre National de la Recherche Scientifique et (iv) 16,6% pour Inserm Transfert SA. 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 de copropriété, les autres parties disposent d'un droit de préemption pendant une période de 60 jours.

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. Par ailleurs, il existe également des demandes de marques MACUNEOS et SARCONEOS en cours d'examen.

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 26 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	Biophytis	Enregistrée	26/02/2016	16 4 252 454	26/02/2026	3 5 42
SARCONEOS	Biophytis	Enregistrée	26/02/2016	16 4 252 449	26/02/2026	3 5 42
BIOPHYTIS	Biophytis	Enregistrée	05/06/2012	12 3 924 876	30/06/2022	5 29 30
BIOPHYTIS	Biophytis	Enregistrée	06/04/2009	09 3 642 120	30/04/2019	3
AROLIA	Biophytis	Enregistrée	17/10/2008	08 3 605 575	31/10/2018	3 5 29 30 32
	Biophytis	Enregistrée	10/10/2008	08 3 604 077	31/10/2018	3 5 29 30 32 42
QUINOLIA	Biophytis	Enregistrée	10/10/2008	08 3 604 074	31/10/2018	3 5 29 30 32
MONOLIA	Biophytis	Enregistrée	10/10/2008	08 3 604 081	31/10/2018	3 5 29 30 32
BIXILIA	Biophytis	Enregistrée	10/10/2008	08 3 604 082	31/10/2018	3 5 29 30 32
BIOPHYTIS	Biophytis	Enregistrée	27/03/2006	06 3 420 081	30/03/2026	5 29 30 32 42

- Marques communautaires¹²⁷:

Marque	Titulaire	Statut	Priorité	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
BIOPHYTIS	Biophytis	Enregistrée	Sous priorité FR 06 3 420081 du 27/03/2006	26/09/2006	5337159	20/09/2026	5 29 30 32 42
BIOPHYTA	Biophytis	Renouvelée		12/06/2003	3233376	12/06/2023	3 5 29 30 31

- Marques Internationales :

Marque	WO/Pays	Titulaire	Statut	Priorité	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
BIOPHYTIS	WO	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	Biophytis	Enregistrée					

¹²⁷ 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	WO/Pays	Titulaire	Statut	Priorité	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
	WO/USA	Biophytis	Enregistrée			<p>Serial # 79080361 Reg # 3892827</p> <p>Faute d'usage, l'enregistrement 3892827 n'a pu être maintenu en 2017 qu'en classe de services 42. Une demande de limitation a été inscrite le 16 juin 2017 visant à supprimer les produits des classes 3, 5, 29,30 et 32 (non exploités) et une nouvelle désignation postérieure en classe 5 a été demandée et inscrite le 16 juin 2017 – La demande SN 79220716 a fait l'objet d'un refus provisoire de la part de l'Office avec un délai de réponse au 09 juin 2018 – La réponse est en cours de préparation</p>		
	WO/CN	Biophytis	Enregistrée					
QUINOLIA	WO	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	Biophytis	Enregistrée					
	WO/CN	Biophytis	Enregistrée					
	WO/JP	Biophytis	Annulée					

Marque	WO/Pays	Titulaire	Statut	Priorité	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
MACUNEOS	WO	Biophytis	Enregistrée	Sous priorité MF 4252454 du 26/02/2016	03/08/2016	1343148	03/08/2026	3 5 42
	WO/CN		Enregistrée					3 5 42
	WO/UE		Enregistrée					3 5 42
	WO/IN		Enregistrée					3 5 42
	WO/JP		En cours					3 5 42
	WO/RU		Enregistrée					3 5 42
	WO/USA		Enregistrée			SN 79206825 Enreg 5415119 du 06/03/2018		
SARCONEOS	WO	Biophytis	Enregistrée	Sous priorité MF 4252449 du 26/02/2016	03/08/2016	1345067	03/08/2026	3 5 42
	WO/CN		Enregistrée					3 5 42
	WO/UP		Enregistrée					3 5 42
	WO/IN		Enregistrée					3 5 42
	WO/JP		En cours					3 5 42
	WO/RU		Enregistrée					3 5 42
	WO/USA		Enregistrée			SN 79207745 Enreg 5398665 du 13/02/2018		3 5 42

- 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	Biophytis	Enregistrée / Action en nullité en cours	22/04/2009	830135090	22/11/2021	29
BIOPHYTIS	Biophytis	En cours	22/04/2009	830135081		30
MACUNEOS	Biophytis	En cours	24/08/2016 Sous priorité MF 164252454 du 26/02/2016	911522964		3
MACUNEOS	Biophytis	En cours	24/08/2016 Sous priorité MF 164252454 du 26/02/2016	911523340		5
MACUNEOS	Biophytis	En cours	24/08/2016 Sous priorité MF 164252454 du 26/02/2016	911523391		42
SARCONEOS	Biophytis	En cours	24/08/2016 Sous priorité MF 164252449 du 26/02/2016	911523340		3

Marque	Titulaire	Statut	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
SARCONEOS	Biophytis	En cours	24/08/2016 Sous priorité MF 164252449 du 26/02/2016	911526676		5
SARCONEOS	Biophytis	En cours	24/08/2016 Sous priorité MF 164252449 du 26/02/2016	911526803		42

- Marques nationales canadiennes

Au moment des dépôts, le Canada n'avait pas adopté la classification internationale

Marque	Titulaire	Statut	Date de dépôt	Numéro d'enregistrement ou de dépôt	Date de renouvellement	Classes
MACUNEOS	Biophytis	En cours	05/08/2016 Sous priorité MF 164252454 du 26/02/2016	1794680		3 5 42
SARCONEOS	Biophytis	En cours	05/08/2016 Sous priorité MF 164252449 du 26/02/2016	1794685		3 5 42

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

20 mars 2018 : La société dépose une demande de désignation de Médicament Orphelin pour Sarconeos dans la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et présente MYODA, le nouveau programme de développement clinique de Sarconeos dans la Dystrophie Musculaire ou myopathie de Duchenne (DMD).

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 2020	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 2020	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
Monsieur Dimitri Batsis	Administrateur	Assemblée générale du 16 mai 2018	Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020	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
Monsieur Eric Rowinsky	Administrateur	Assemblée générale du 16 mai 2018	Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020	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 2021 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice à clore le 31 décembre 2020.

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 ;
- Nadine COULM : 12 rue Paul Hervieu, 75015 Paris ;
- Madame Jean M. FRANCHI : 840 Memorial Drive, 4th Floor, Cambridge, MA 02139 ;
- Monsieur Dimitri BATSIS: 11 bis avenue de Beaumont, 60260, Lamorlaye; et
- Monsieur Eric ROWINSKY: 215 East 73rd Street, Apt 10a, New York, Etats-Unis d'Amérique.

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
Jean M. FRANCHI	Administrateur (« <i>director</i> ») Administrateur (« <i>director</i> »)	International Institute of New England Visioneering Technologies, In
Dimitri BATSIS	Président	Dimitri Batsis Investissements
Eric ROWINSKI	Président	Rgenix Inc.

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 Administrateur Président Directeur Général	Ceprodi SA Columbus Café SA Fastbooking Sas
Jean M. FRANCHI	NA	NA
Monsieur Dimitri BATSIS	Administrateur et président du conseil d'administrateur	Drone Volt
Monsieur Eric ROWINSKI	<i>Executive Director</i> <i>Executive Vice President</i> <i>Director</i> <i>Director</i> <i>Director</i>	Rgenix Inc. Stemline Therapeutics, Inc. Biogen Inc. Fortress Biotech Navidea Biotherapetuics

Nom	Nature du mandat	Société
	<i>Director</i> <i>Director</i>	Verastem Inc. Bind Therapeutics

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, Bancotec), 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).



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.



**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.



**Dimitri Batsis,
Administrateur de Biophytis**

Dimitri Batsis est un entrepreneur présent dans le secteur des nouvelles technologies depuis plus de 20 ans.

En 1987, il fonde Zeni-Corporation, une agence web spécialisée dans la création, la réalisation et l'hébergement de sites interactifs multicanaux sur plusieurs supports. Coté à la Bourse de Paris, la société a été acquise par Keyrus en 2007.

Il fonde par la suite Drone Volt, un constructeur de drones professionnels. La firme est cotée à la Bourse de Paris depuis 2015 et est présente dans 30 pays.

Il est actuellement Business Angel et exerce la fonction de président de la société Dimitri Batsis Investissements.



**Eric Rowinsky,
Administrateur de Biophytis**

Dr. Rowinsky compte plus de 25 ans d'expérience dans la recherche clinique et le développement de médicaments.

Parmi les nombreuses fonctions qu'il exerça après son doctorat à la Vanderbilt University School of Medicine, il a été chercheur à la National Cancer Institute, professeur en oncologie (UT Health Science Center à San Antonio, Johns Hopkins University) et directeur de l'Institut pour le développement de médicaments du Centre de Thérapie et Recherche sur le Cancer à San Antonio. Il a également occupé des postes stratégiques dans les sociétés ImClone Systems, Primrose Therapeutics et Steamline Therapeutics.

En parallèle de ces activités, il est professeur de médecine à la NYU, rédacteur en chef de la revue Investigational New Drug et administrateur de plusieurs entreprises (Biogen, Fortress, Verastem, etc.).

Dr. Rowinsky reçut divers prix récompensant ses travaux de recherche (American Cancer Society, Emil J. Freireich Award, etc.).

Aujourd'hui, il est président de Rgenix (développement de médicaments ciblant les principales voies de progression du cancer) et directeur scientifique oncologique chez Clearpath Development (développement de produits en collaboration avec des sociétés biopharmaceutiques).

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 l'administratrice Madame Nadine COULM sont actionnaires, directement ou indirectement, de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société.

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.

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.

Lors de la réunion du Conseil d'administration en date du 24 janvier 2018, il a été décidé, sur recommandation du Comité des Rémunérations, de fixer la rémunération brute annuelle fixe de Monsieur Stanislas Veillet à EUR 220.000 pour l'exercice 2018. Les objectifs de sa rémunération annuelle variable, d'un montant maximum de EUR 75.000 pour l'exercice 2018, 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

Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribués à chaque dirigeant mandataire social		
	Exercice 2016	Exercice 2017
Stanislas VEILLET - Président – Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice <i>(détaillées au tableau 2)</i>	186 506 €	220 242 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	- €	- €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice <i>(détaillées au tableau 4)</i>	- €	226 440 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice <i>(détaillées au tableau 6)</i>	- €	- €
Total	186 506 €	446 682 €

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 ;

- par le Conseil d'administration en date du 21 juillet 2017, faisant usage de la délégation accordée par l'Assemblée Générale du 16 juin 2017, 148.000 BSPCE₂₀₁₇ dont les conditions sont précisées au paragraphe 21.1.5 du présent Document de référence. Chacun des 148.000 BSPCE₂₀₁₇ donne droit à la souscription d'une (1) action ordinaire de valeur nominale de 0,20 euro à un prix de souscription égal à 3,30 euros (soit une prime de 3,10 euros par action ordinaire).

Tableau N°2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

Le tableau suivant présente les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2017 et 2016 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social				
	Exercice 2016		Exercice 2017	
	montants dus (1)	montants versés (2)	montants dus (1)	montants versés (2)
Monsieur Stanislas VEILLET - Président – Directeur Général				
Rémunération fixe	150 000 €	150 000 €	150 000 €	150 000 €
Rémunération variable annuelle	25 000 €	35 000 €	50 000 €	25 000 €
Rémunération variable pluriannuelle	- €	- €	- €	- €
Rémunération exceptionnelle	- €	- €	- €	- €
Jetons de présence	- €	- €	- €	- €
Avantages en nature	11 506 €	11 506 €	20 242 €	20 242 €
TOTAL	186 506 €	196 506 €	220 242 €	195 242 €

(1) au titre de l'exercice.

(2) au cours de l'exercice.

Monsieur Stanislas VEILLET s'est vu attribuer, conformément à la décision du Conseil d'administration en date du 20 mars 2017 :

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 sur (a) l'obtention de l'ensemble des autorisations relatives au lancement de l'étude SARA-INT auprès des autorités compétentes, avant la fin de l'exercice 2017, (b) le recrutement pour le programme clinique SARA-OBS/INT d'un nombre minimum de 150 patients avant la fin de l'exercice 2017, (c) la sécurisation du financement de la Société par voie d'émission d'actions ou obligations ou autre dette, à hauteur de EUR 15.000.000, avant la fin de l'exercice 2017 et enfin (d) l'obtention des autorisations de l'étude MACA-PK au cours du troisième trimestre 2017.

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.

Il est précisé que le Conseil d'administration a noté lors de la réunion en date du 24 janvier 2018, sur recommandation du Comité de Rémunérations et de Gouvernance, que tous les objectifs n'avaient pas, sur un plan strictement objectif, été atteints pour l'année 2017. Néanmoins, en raison du travail important réalisé au cours de l'année 2017 notamment dans le cadre des travaux cliniques Sarconeos, il a été considéré que l'essentiel avait été substantiellement atteint. En conséquence, le Conseil d'administration a décidé, sur recommandation du Comité de Rémunérations et de Gouvernance, de fixer, à titre exceptionnel et discrétionnaire, la rémunération variable du Directeur Général à EUR 50.000 pour l'exercice 2017.

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 2017
Jean-Gérard GALVEZ	Jetons de présence	18 000 €	24 000 €
	Autres rémunérations	- €	- €
	Valorisation IFRS des BSA attribués au cours de l'exercice	- €	38 336 €
Micheline KERGOAT	Jetons de présence	- €	- €
	Autres rémunérations	- €	- €
	Valorisation IFRS des BSA attribués au cours de l'exercice	- €	- €
Nadine COULM	Jetons de présence	18 000 €	24 000 €
	Autres rémunérations	- €	- €
	Valorisation IFRS des BSA attribués au cours de l'exercice	- €	38 336 €
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	Jetons de présence	18 000 €	24 000 €
	Autres rémunérations	- €	- €
	Valorisation IFRS des BSA attribués au cours de l'exercice	- €	38 336 €
Jean FRANCHI	Jetons de présence	- €	15 000 €
	Autres rémunération	- €	- €
	Valorisation IFRS des BSA attribués au cours de l'exercice	- €	38 336 €

Lors de l'assemblée générale ordinaire en date du 16 mai 2018, le montant des jetons de présence des administrateurs a été fixé à 5.000 euros par conseil d'administration.

Tableau N°4 : Options de souscription ou d'achat d'actions, BSPCE ou BSA attribués durant les exercices clos les 31 décembre 2017, 2016 et 2015 à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toutes les sociétés du groupe

Bons de souscription d'actions (BSA) & Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BSPCE) attribués à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur ou par toute société du groupe en 2017						
Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nature des bons (BSA ou BSPCE)	Valorisation des bons selon la méthode Black & Scholes (en euros)	Nombre de bons attribués	Prix d'exercice	Période d'exercice
Stanislas VEILLET - Président – Directeur Général	BCPCE Juillet 2017 21/07/2017	BSPCE	226 440 €	148 000	3,30 €	Jusqu'en juillet 2021 Exerçables à concurrence de (i) 33% entre le 21 juillet 2017 et le 21 juillet 2018, (ii) 66,66% entre le 21 juillet 2018 et le 21 juillet 2019 et (iii) 100% à compter du 21 juillet 2019.
TOTAL			226 440 €	148 000		

Bons de souscription d'actions (BSA) & Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (BSPCE) attribués à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur ou par toute société du groupe en 2016						
Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nature des bons (BSA ou BSPCE)	Valorisation des bons selon la méthode Black & Scholes (en euros)	Nombre de bons attribués	Prix d'exercice	Période d'exercice
Stanislas VEILLET - Président – Directeur Général						NEANT
TOTAL						

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 2017 et 2016 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					
	BSPCE ₁₋₂₀₁₅	BSPCE ₂₋₂₀₁₅	BSA ₂₀₁₅	BSPCE ₂₀₁₇	BSA ₂₀₁₇
Date de l'assemblée	22 mai 2015	27 mai 2015	27 mai 2015	16 juin 2017	16 juin 2017
Date du conseil d'administration	N/A	23 septembre 2015	4 août 2015	21 juillet 2017	21 juillet 2017
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)	354.000 (1 BSPCE ₂₀₁₇ donne droit à 1 action)	72.000 (1 BSA ₂₀₁₇ donne droit à 1 action)
Prix d'émission	N/A	N/A	0,80 €	N/A	0,30 €
Valeur unitaire comptabilisée en IFRS	N/A	N/A	8,88€	N/A	2,12€
Valeur comptabilisée dans les comptes IFRS	238k €	1.214k €	320k €	226k €	114k €
Le Président-Directeur Général - M. Stanislas VEILLET	58 500	198.800	N/A	148.000	N/A
L'administrateur – Monsieur Jean-Gérard GALVEZ	N/A	N/A	18.000	N/A	18.000
L'administrateur – Mme Nadine COULM	N/A	N/A	18.000	N/A	18.000
L'administrateur – Mme Jean FRANCHI	N/A	N/A	N/A	N/A	18.000
Point de départ d'exercice	22 mai 2015	23 septembre 2015	24 septembre 2015	Date d'émission (i.e. 21	28 novembre 2017

				juillet 2017)	
Date d'expiration	22 mai 2019	23 septembre 2019	Au plus tard 4 ans à compter de la date de souscription	Au plus tard 4 ans à compter de la date d'émission	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 €	3,30 €	3,30 €
Modalités d'exercice	<p>Le ou les Titulaire (s) ne pourra (ont) exercer les BSPCE₁₋₂₀₁₅ 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</p>	<p>Le ou les Titulaire (s) ne pourra (ont) exercer les BSPCE₂₋₂₀₁₅ 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</p>	N/A	<p>Le ou les Titulaire (s) ne pourra (ont) exercer les BSPCE₂₀₁₇ que si, à la Date d'Exercice, il (s) est (sont) salarié (s) de la Société ou mandataire social soumis au régime fiscal des salariés.</p> <p>Les BSPCE₂₀₁₇ sont exerçables à hauteur de (i) 33,33% entre le 21 juillet 2017 et le 21 juillet 2018, (ii) 66,66% entre le 21 juillet 2018 et le 21 juillet 2019 et (iii) 100% à compter du 21 juillet 2019.</p>	<p>Les BSA₂₀₁₇ sont exerçables à hauteur de (i) 33,33% entre la date de souscription et le 1^e anniversaire de la date de souscription, (ii) 66,66% entre le 1^{er} anniversaire de la date de souscription et le 2^{ème} anniversaire de la date de souscription et (iii) 100% à compter du 2^{ème} anniversaire de la date de souscription.</p>

Nombre d'actions souscrites à ce jour	0	0	6.000	0	0
Nombre cumulé de BSPCE ou BSA annulés ou	0	0	0	0	0
BSPCE ou BSA restant en fin d'exercice	58.500	198.800	48.000	354.000	72.000

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, 2016 et 2017

OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS CONSENTIES AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS EN 2017	Nombre total d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées	Prix de souscription moyen pondéré par action*	N° et date du plan	Nombre d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	194 000	3,30 €	BSPCE Juillet 2017 22/05/2015	194 000
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	15 000	2,06 €	BSPCE Mai 2015 22/05/2015	15 000

OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS CONSENTIES AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS EN 2016	Nombre total d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées	Prix de souscription moyen pondéré par action	N° et date du plan	Nombre d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	39 700	6,09 €	BSPCE Mars 2016 15/03/2016	39 700
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	28 000	2,06 €	BSPCE Mai 2015 22/05/2015	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	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Stanislas VEILLET - Président – Directeur Général		X		X		X		X
<i>Date début mandat :</i>	22/05/2015							
<i>Date fin mandat :</i>	Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017							

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) et des bons de souscription d'actions (BSA) 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)	BSPCE₂₀₁₇ attribués lors du Conseil d'administration du 21 juillet 2017 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 16 juin 2017)	BSA₂₀₁₇ attribués lors du Conseil d'administration du 21 juillet 2017 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 16 juin 2017)
Stanislas VEILLET Président – Directeur Général	58.500	198.800	N/A	148.000	N/A
Jean-Gérard GALVEZ Administrateur	N/A	N/A	18.000	N/A	18.000
Nadine COULM Administrateur	N/A	N/A	18.000	N/A	18.000
Jean FRANCHI Administrateur	N/A	N/A		N/A	18.000
TOTAL	58.500	198.800	54.000 (dont 48.000 en vigueur à ce jour)	148.000	72.000

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 €.

A la date du présent document de référence, l'exercice de chaque BSA₂₀₁₇ attribués le 21 juillet 2017 donne droit à 1 action ordinaire nouvelle de la Société, de valeur nominale de 0,20 € au prix de souscription de 0,80 €.

A la date du présent document de référence, l'exercice de chaque BSPCE₂₀₁₇ attribués le 21 juillet 2017 donne droit à 1 action ordinaire nouvelle de la Société, de valeur nominale de 0,20 € au prix de souscription de 3,30 €.

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 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).

Le mandat de Monsieur Stanislas Veillet en qualité de président-directeur général de la Société a été renouvelé lors du conseil d'administration en date du 16 mai 2018 pour la durée de son mandat d'administrateur et prendra fin lors de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer, notamment, sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

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 et modifié le 13 juin 2016, 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 Middlenext, 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, Madame Nadine COULM, Madame Jean M. FRANCHI, Monsieur Dimitri BATSIS et Monsieur Eric ROWINSKI de cinq 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 16 mai 2018, de :

- Nadine COULM, Président du Comité d'audit, également administrateur de la Société ;
et
- Jean FRANCHI, également administrateur 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 26 octobre 2017, 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 SORBONNE UNIVERSITÉ, Directeur scientifique de la Société ;
- 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 ;
- Professeur Thomas Voit, directeur du Centre de recherche biomédicale (BRC) du Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust et de l'Institute of Child Health, University College London.

- **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 16 mai 2018, de :

- Dimitri BATSI, également administrateur de la Société ; et
- Jean-Gérard GALVEZ, Président du Comité de Rémunérations et de Gouvernance et 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 ;
- 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 MiddleNext¹²⁸, 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 :

- la Société estime être en conformité avec les recommandations du code MiddleNext figurant dans le tableau sous la rubrique « Adoptée » ;
- la Société est en cours de réflexion sur les recommandations du code MiddleNext 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 MiddleNext 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 2018, 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 2017, étant rappelé que cette recommandation résulte du Code MiddleNext modifié en septembre 2016. Le Conseil d'administration entend, au cours de l'exercice 2018, 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 2018, les points de vigilance prévus par le Code MiddleNext afin que les administrateurs en prennent connaissance et les voient.

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	

¹²⁸http://www.middlenext.com/IMG/pdf/2016_CodeMiddleNext-PDF_Version_Finale.pdf

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 MiddleNext¹²⁹, 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, Dimitri BATSIS et Eric ROWINSKY de 5 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

¹²⁹ http://www.middlenext.com/IMG/pdf/2016_CodeMiddlenext-PDF_Version_Finale.pdf

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 2016 ni au cours de l'année 2017 au titre de son mandat d'administrateur (18.000 euros et 24.000 euros lui ont néanmoins été versés au titre des jetons de présence pour l'année 2016 et 2017, comme décrit ci-dessus au tableau n°3 du paragraphe 15.1).

Nadine COULM a été nommée administratrice le 22 mai 2015. Elle n'a reçu aucune rémunération au cours des années 2016 et 2017 au titre de son mandat d'administrateur (18.000 euros et 24.000 euros leur ont néanmoins été versés au titre des jetons de présence pour l'année 2016 et 2017, comme décrit ci-dessus au tableau n°3 du paragraphe 15.1).

Madame Jean M. FRANCHI a été nommée administratrice le 16 juin 2017. Elle n'a reçu aucune rémunération au cours de l'exercice 2017 au titre de son mandat d'administrateur (15.000 euros lui ont été versés au titre des jetons de présence pour l'année 2017, comme décrit ci-dessus au tableau n°3 du paragraphe 15.1).

Monsieur Dimitri BATSIIS a été nommé administrateur le 16 mai 2018. Il n'a pas encore reçu de rémunération au cours de l'exercice 2018 au titre de son mandat d'administrateur.

Monsieur Eric ROWINSKY a été nommé administrateur le 16 mai 2018. Il n'a pas encore reçu de rémunération au cours de l'exercice 2018 au titre de son mandat d'administrateur.

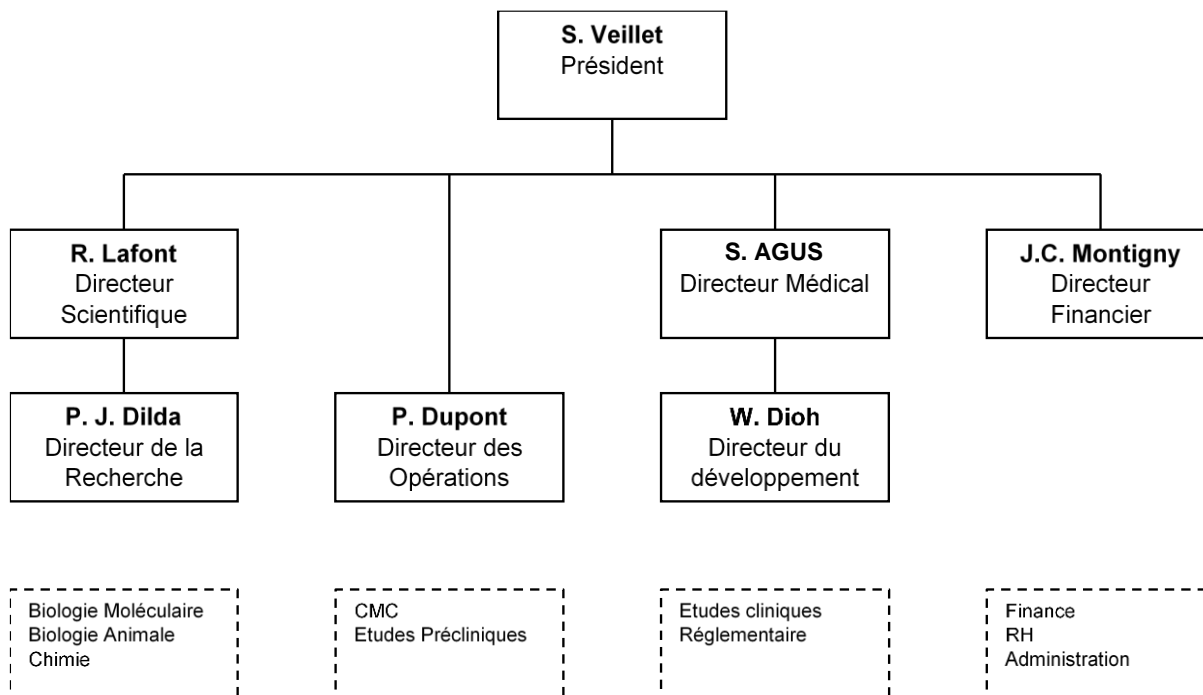
Les administrateurs indépendants perçoivent des jetons de présence, à hauteur de 5.000 euros par réunion du Conseil d'Administration à laquelle certains assistent depuis le 16 mai 2018.

La Société n'a pas d'administrateur représentant les salariés.

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 23 salariés dans le cadre de contrat de travail à durée indéterminée. Le seuil de 20 salariés a été franchi en 2018.

Les salariés bénéficient tous du statut « *Cadre* ».

Le 19 juin 2017, la Société et Madame Anne-Sophie Foucault (Ingénieur Recherche Responsable Animaux) ont signé un formulaire de rupture conventionnelle emportant rupture du contrat de travail de Madame Foucault à effet au 31 juillet 2017. Ce formulaire ainsi que le protocole de rupture ont été adressés à la DIRECCTE par lettre recommandée avec accusé de réception du 6 juillet 2017.

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 Convention Collective Nationale du « *Commerce de détail et de gros à prédominance alimentaire* » jusqu'à alors appliquée par la Société a été mis en cause du fait d'un changement d'activité et attribution d'un nouveau code APE : code 7211Z. Les délégués du personnel ont été informés de cette mise en cause et de l'application, à compter du 1^{er} janvier 2018, de la Convention Collective Nationale de « *l'Industrie Pharmaceutique* » lors de la réunion qui s'est tenue le 27 octobre 2017.

Des délégués du personnel ont été élus le 25 juillet 2017 (Madame Christine Balducci (Reponsable Chimie Analytique) en qualité de délégué du personnel titulaire et Madame Marie-Noelle Ly (Responsable Développement Galénique) en qualité de délégué du personnel suppléant).

Un accord collectif sur la durée du travail a été signé avec les délégués du personnel le 17 novembre 2017. Cet accord prévoit une organisation du temps de travail en jours dans le cadre d'un forfait annuel de 216 jours travaillés avec un contrôle du nombre de jours travaillés et exercice du droit à la déconnexion.

Un règlement intérieur a été mis en place le 6 novembre 2017 ainsi qu'un document unique d'évaluation des risques.

Aucun engagement unilatéral ou usage n'est en vigueur au sein de la Société.

17.1.4 Clauses des contrats de travail

Suite au changement de convention collective et signature d'un accord collectif sur la durée du travail, de nouveaux contrats de travail ont été conclus avec tous les salariés.

Les nouveaux 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 (à l'exception des contrats de travail de Madame Teylan (Contrôleur Financier), Madame Linard (Assistance Administrative) et Jean-Christophe Montigny (Directeur Administratif et Financier)),
- 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,
- une clause de non concurrence pour une durée de 6 mois sur la zone Europe, Amérique du Nord, Japon, Chine, Inde, Brésil et Australie s'agissant des contrats de travail de Messieurs Dioh (Directeur Développement Clinique), Dilda (Directeur de la Recherche), Dupont (Directeur des Opérations) et de Madame Del Signore à l'exclusion de l'Inde la concernant.

Monsieur Samuel Agus, rattaché à la filiale Biophytis Inc, dispose d'une obligation de non-concurrence de 6 mois après la rupture du contrat de travail, couvrant les US et l'UE, et un engagement de non-sollicitation des clients et salariés de même durée.

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

Au regard des nouveaux contrats de travail qui nous ont été communiqués, l'ensemble des salariés (à l'exception de Messieurs Lafont -Directeur Scientifique- et Montigny et de Madame Del Signore qui ont le statut de cadre dirigeant) sont soumis à une convention de forfait-jours de 26 jours travaillés sur l'année en application notamment de l'accord collectif d'entreprise du 17 novembre 2017.

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 ;
- 1 339 326 euros en 2017.

Certains salariés sont éligibles au paiement d'une rémunération variable, en fonction de l'atteinte d'objectifs, comprise entre 12 et 20% de leur rémunération annuelle.

17.1.8 Mutuelle et Prévoyance

Les salariés bénéficient d'une couverture prévoyance souscrite auprès de Klesia et d'une couverture frais de santé souscrite auprès d'Humanis. Des démarches ont été entreprises par la Société au mois de février 2018 auprès d'APGIS afin de souscrire au régime de prévoyance et frais médicaux prévu par la Convention Collective Nationale de « *l'Industrie Pharmaceutique* ».

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 (i) 58.500 BSPCE₂₀₁₅ attribués par l'Assemblée générale du 22 mai 2015 et (ii) 148.000 BSPCE₂₀₁₇ attribués par le Conseil d'administration en date du 21 juillet 2017 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 BSA ₂₀₁₇ BSPCE ₂₀₁₇
	Actions	Pourcentage		Actions	Pourcentage		
		Capital	Droits de vote		Capital	Droits de vote	
Jean-Gérard GALVEZ ⁽¹⁾	0	0%	0%	11 365	0,08%	0,08%	36.000
Stanislas VEILLET (PDG)	1 469 271	10,91%	10,91%	0	0%	0%	405.300
Nadine COULM	1 250	0.01%	0.01%	0	0%	0%	36.000
Jean FRANCHI	0	0%	0%	0	0%	0%	18.000
Dimitri BATSIS	50	0%	0%	0	0%	0%	0
Eric ROWINSKY	0	0%	0%	0	0%	0%	0
TOTAL	1 470 571	10,92 %	10,92 %	11 365	0,08%	0,08%	495.300

(1) Indirectement, au travers de la détention d'actions par H.M Conseils dont Monsieur Jean-Gérard GALVEZ est actionnaire et dirigeant.

17.3 PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE

A la date du présent Document de référence quatorze salariés détiennent au total 109.210 actions représentant 0,82 % du capital social sur une base non diluée et 544.900 BSPCE₂₀₁₅ et BSPCE₂₀₁₇ (donnant droit à 544.900 actions), soit au total 4,32 % du capital social sur une base diluée (incluant les BSPCE₂₀₁₅, les BSA₂₀₁₅, les BSA_{2015D}, les BSA_{Bracknor}, les BSA₂₀₁₇, et les BSPCE₂₀₁₇).

Il est précisé que le Président-Directeur Général (non salarié) détient 1.469.271 actions de la Société représentant 10,91% du capital de la Société sur une base non diluée, et 405.300 BSPCE₁₋₂₀₁₅, BSPCE₂₋₂₀₁₅, BSPCE₂₀₁₇ (donnant droit à 405.300 actions), soit au total 12,37% du capital social sur une base diluée (incluant les BSPCE₁₋₂₀₁₅, BSPCE₂₋₂₀₁₅, les BSA₂₀₁₅, les BSA_{2015D}, les BSA_{Bracknor}, les BSA₂₀₁₇, et les BSPCE₂₀₁₇).

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 au 26.02.2018.

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/BSA₂₀₁₅/BSA_{2015D}/BSA_{bracknor}/BSA₂₀₁₇ et BSPCE₂₀₁₇}	% du capital et des droits de vote
Fondateur ⁽¹⁾	66 666	0,50%	193 866	1,28%
Administrateurs ⁽²⁾	17 365	0,12%	137 365	0,90%
Stanislas VEILLET - Président - Directeur Général	1 469 271	10,91%	1 874 571	12,37%
Actions auto-détenues au 31.01.2018	34 909	0,26%	34 909	0,23%
Flottant	11 832 658	74,44%	11 832 658	69,80%
Salariés (autre que fondateurs) et autres titulaires de BSPCE ₁	42 544	0,32%	460 244	3,04%
Titulaires de BSA _{2015D}	0	0,00%	189 748	1,69%
Bracknor	0	0,00%	431.184	2,85%
TOTAL	13 463 413	100%	15 154 545	100%

(1) *Personne physique fondatrice qui n'est pas mandataire social.*

(2) *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.*

Principaux actionnaires de Biophytis :

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

Néant.

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 ENTRAÎNER 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

Aucune convention règlementée n'a été conclue au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

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 73.642 euros) au 31 décembre 2017. 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 2017 était de 371.828,71 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

Néant

Rapport spécial des Commissaires aux Comptes sur les conventions réglementées

BIOPHYTIS

Société Anonyme
au capital de 2 692 692,60 €
14, avenue de l'Opéra
75001 Paris

Assemblée générale d'approbation des comptes
de l'exercice clos le 31 décembre 2017

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 2017

A l'Assemblée Générale de la société Biophytis,

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 et conclue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

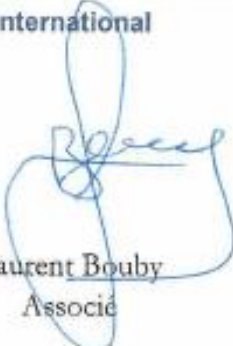
2 Conventions déjà approuvées par l'assemblée générale

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 30 avril 2018

Les Commissaires aux comptes

Grant Thornton
Membre français de Grant Thornton
International



Laurent Bouby
Associé

Ernst & Young et Autres



Frédéric Martineau
Associé

19.4 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

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 2017

Etat de situation financière consolidée

(montants en milliers d'euros)	NOTES	31/12/2016	31/12/2017
ACTIF			
Brevets et logiciels	3	2 125	2 009
Immobilisations corporelles	4	276	313
Autres actifs financiers non courants		99	190
Total actifs non courants		2 501	2 512
Autres créances	5	2 827	3 578
Trésorerie et équivalents de trésorerie	6	3 066	19 857
Total actifs courants		5 892	23 435
TOTAL ACTIF		8 393	25 947
PASSIF			
Capitaux propres			
Capital	8	1 245	2 693
Primes d'émission et d'apport	8	19 583	44 708
Actions propres		(158)	(138)
Ecart de conversion		4	(0)
Réserves - attribuables aux actionnaires de Biophytis		(8 170)	(14 636)
Résultat - attribuable aux actionnaires de Biophytis		(7 954)	(11 409)
Capitaux propres - attribuables aux actionnaires de Biophytis		4 549	21 217
Intérêts ne conférant pas le contrôle		(30)	(31)
Total capitaux propres		4 519	21 187
Passifs			
Engagements envers le personnel		48	114
Dettes financières non courantes	10	913	708
Total passifs non courants		962	821
Dettes financières courantes	10	176	305
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	12.1	1 920	2 402
Dettes fiscales et sociales	12.2	722	1 118
Autres créditeurs et dettes diverses	12.3	94	113
Total passifs courants		2 913	3 939
TOTAL PASSIF		8 393	25 947

Compte de résultat consolidé

(montants en milliers d'euros, excepté pour les données relatives aux actions)	NOTES	31/12/2016 12 mois	31/12/2017 12 mois
Chiffre d'affaires		-	-
Coût des ventes		-	-
Marge brute		-	-
Frais de recherche et développement, net	13.1	(5 121)	(7 043)
Frais généraux et administratifs	13.2	(2 820)	(2 865)
Résultat opérationnel		(7 942)	(9 908)
Charges financières		(35)	(3 293)
Produits financiers		22	37
Variation de la juste valeur du dérivé passif		-	1 756
Résultat financier	14	(13)	(1 501)
Résultat avant impôts		(7 954)	(11 409)
Charge d'impôts		-	-
Résultat net (perte)		(7 954)	(11 409)
<i>Attribuable aux actionnaires de Biophytis</i>		(7 954)	(11 409)
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>		(0)	(0)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation		6 202 616	9 188 179
Résultat de base par action (€/action)	16	(1,28)	(1,24)
Résultat dilué par action (€/action)	16	(1,28)	(1,24)

Etat du résultat global consolidé

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016 12 mois	31/12/2017 12 mois
Résultat net (perte)	(7 954)	(11 409)
<i>Eléments non recyclables en résultat</i>		
Ecart actuariels	(17)	5
<i>Eléments recyclables en résultat</i>		
Ecart de conversion	14	(4)
Résultat global (perte)	(7 957)	(11 408)
<i>Attribuable aux actionnaires de Biophytis</i>	(7 958)	(11 408)
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>	1	0

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 2015		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
Résultat 2017			-	-	(11 409)	-	-	(11 409)	(0)	(11 409)
Autres éléments du résultat global			-	-	5	(4)	-	1	-	1
Résultat global			-	-	(11 404)	(4)	-	(11 408)	(0)	(11 409)
Emission d'actions	8	4 812 431	962	20 779	-	-	-	21 742	-	21 742
Conversion des obligations	8, 10	2 412 481	482	6 339	-	-	-	6 822	-	6 822
Exercice de BSPCE	8	15 000	3	28	-	-	-	31	-	31
Souscription de BSA	9		-	22	-	-	-	22	-	22
Emission de BSA sur emprunt obligataire	10		-	-	521	-	-	521	-	521
Actions propres			-	-	71	-	21	92	-	92
Paiements fondés sur des actions	9		-	-	891	-	-	891	-	891
Frais d'augmentation de capital			-	(2 043)	-	-	-	(2 043)	-	(2 043)
Au 31 décembre 2017		13 463 413	2 693	44 708	(26 046)	(0)	(138)	21 217	(31)	21 186

Etat des flux de trésorerie consolidés

(montants en milliers d'euros)	NOTES	31/12/2016 12 mois	31/12/2017 12 mois
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles			
Résultat net			
		(7 954)	(11 409)
Elimination des amortissements des immobilisations	3, 4	167	204
Dotations aux provisions, nettes des reprises	11	6	71
Charge liée aux paiements fondés sur des actions	9	994	891
Intérêts financiers bruts versés		6	2
Intérêts financiers capitalisés		(1)	(1)
Variation de la juste valeur du dérivé	10.5	-	(1 756)
Plus ou moins-values sur cession d'immobilisations		1	2
Subvention virée au résultat		(10)	-
Intérêts sur comptes de placement		(24)	(6)
Actualisation / désactualisation des avances		(34)	29
Impact du coût amorti des ORNANEBSA		-	3 099
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles avant variation du besoin en fonds de roulement		(6 848)	(8 873)
(-) Variation du besoin en fonds de roulement (nette des dépréciations de créances clients et stocks)			
		(216)	(146)
<i>(Diminution) augmentation des autres actifs financiers non courants</i>		1	(0)
<i>(Diminution) augmentation des autres créances</i>		1 404	752
<i>Diminution (augmentation) des dettes fournisseurs et comptes rattachés</i>		(1 219)	(483)
<i>Diminution (augmentation) des dettes fiscales et sociales</i>		(361)	(396)
<i>Diminution (augmentation) des autres créditeurs et dettes diverses</i>		(40)	(19)
<hr/>			
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles		(6 633)	(8 727)
Flux de trésorerie générés par les opérations d'investissement			
Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles	3, 4	(129)	(128)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		(129)	(128)
<hr/>			
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			
Augmentation de capital nette de la conversion des obligations	8	-	21 742
Frais relatifs à l'augmentation de capital		-	(2 043)
Souscription de BSA	9	-	22
Exercice de BSA & BSPCE	8	58	31
Encaissement d'avances remboursables, net des remboursements	10.1	634	(34)
Encaissement de subventions		10	-
Emission d'emprunts, net des remboursements	10	(280)	(30)
Intérêts financiers bruts versés		(6)	(2)
Emission d'emprunts obligataires	10.5	-	6 000
Intérêts sur compte de placement		24	6
Remboursements de locations financement	10.4	(36)	(44)
Variation des concours bancaires courants	10	4	2
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		407	25 649
<hr/>			
Incidences des variations des cours de devises		12	(3)
<hr/>			
Augmentation (Diminution) de la trésorerie		(6 343)	16 791
<hr/>			
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture		9 409	3 066
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture		3 066	19 857

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 : 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 2017 avec une information comparative pour l'exercice clos au 31 décembre 2016.

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 26 mars 2018.

Janvier 2017

- Regroupement de l'ensemble des effectifs de la Société sur le campus Jussieu de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), partenaire scientifique historique de la Société.

Mars 2017

- La Société confirme le bon profil pharmacocinétique chez le sujet sain âgé, la fenêtre thérapeutique du produit Sarconeos, et précise les posologies qui seront retenues pour l'essai clinique de phase 2b SARA-INT.
- Ouverture des premiers centres cliniques dans le cadre de l'étude observationnelle SARA-OBS en Europe et début du recrutement des patients.

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 »)

Mai 2017

- Approbation de l'ouverture de deux centres cliniques par les autorités réglementaires américaines et début du recrutement de patients sarcopéniques aux Etats-Unis.
- Emission d'une 1^{ère} tranche de 300 Obligations Remboursables en Numéraire ou en Actions Nouvelles ou Existantes (ORNANEs) ainsi que de 30 ORNANE au titre de la commission d'engagement au profit de Bracknor Fund. Les ORNANEs sont assorties de l'émission de 225 225 BSA.
Ces 330 obligations ont été intégralement remboursées par l'émission de 1 385 085 actions.

Juillet 2017

- Emission d'une 2^{ème} tranche de 300 Obligations Remboursables en Numéraire ou en Actions Nouvelles ou Existantes (ORNANEs), d'une valeur nominale totale de 3,0 M€, assortie de l'émission de 205 959 BSA, au profit de Bracknor Fund.
Ces 300 obligations ont été intégralement remboursées par l'émission de 1 027 396 actions.

Octobre 2017

- Réalisation d'un placement privé de 10,4 M€ auprès d'investisseurs institutionnels en Europe et aux Etats-Unis par l'émission de 1 989 000 actions nouvelles au prix unitaire de 5,25 €.
- Obtention de l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) pour démarrer aux Etats-Unis l'étude interventionnelle de phase 2b SARA-INT du candidat médicament Sarconeos dans la sarcopénie.
- Réalisation d'un placement privé de 7,5 M€ par l'émission de 1 513 000 actions nouvelles au prix unitaire de 5 €.

Décembre 2017

- Obtention de l'autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) pour conduire en Belgique l'étude interventionnelle de phase 2b SARA-INT du candidat médicament Sarconeos dans la sarcopénie.

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 le 31 décembre 2017 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 2017. Les chiffres comparatifs sont présentés pour l'exercice clos le 31 décembre 2016.

En raison de la cotation des actions de la Société sur Euronext Growth Paris (anciennement 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 2017, 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 ;
- IFRIC 22 - Transactions en monnaies étrangères et contrepartie anticipée
- IFRIC 23 - Incertitude relative aux traitements fiscaux

Continuité d'exploitation

Malgré la perte réalisée sur l'exercice 2017 s'élevant à -11 409 K€, le Conseil d'administration a arrêté les comptes en retenant 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 2017 pour 19,9 M€ ;
- L'utilisation possible de la ligne de financement mise en place avec Bracknor Fund Limited et pouvant donner lieu à un financement additionnel de 9 M€.

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 2017 sont les mêmes que ceux utilisés pour l'exercice clos le 31 décembre 2016, à l'exception des nouvelles normes, amendements et interprétations d'application obligatoire pour le Groupe au 1^{er} janvier 2017 :

- Amendements à IAS 12 - Comptabilisation d'actifs d'impôt différé au titre de pertes latentes
- Amendements à IAS 7 - Informations à fournir

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 2018.
- 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.

- Obligations Remboursables en Numéraire ou en Actions Nouvelles ou Existantes assorties de Bons de Souscription d'Actions (« ORNANEBSA ») : détermination de la juste-valeur des dérivés passifs et des instruments de capitaux propres
 - La détermination de la juste valeur de ces instruments est basée sur le modèle Black & Scholes de valorisation d'option qui prend en compte des hypothèses sur des variables complexes et subjectives. Ces variables incluent notamment la valeur des titres de la Société et la volatilité attendue du cours de l'action sur la durée de vie de l'instrument. 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 dérivés passifs et des instruments de capitaux propres conformément aux normes IAS 32 / 39.
 - Les hypothèses de valorisation retenues sont présentées en note 10.5.

- 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 2.19.

2.3 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%.

2.4 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.

2.4.1 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.

2.4.2 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	
	31/12/2016	31/12/2017	2016	2017
BRL	3,4305	3,9729	3,8616	3,6043
USD	1,0541	1,1993	1,1066	1,1295

2.5 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>	<i>19 ans</i>
<i>Iris Pharma</i>	<i>20 ans</i>
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.

2.6 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.

En application de l'article 223 quater du Code général des impôts, le montant des dépenses somptuaires et charges non déductibles visées à l'article 39-4 de ce code s'élève à EUR 0 € au titre des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017, la Société n'a également procédé à aucune réintégration fiscale de frais généraux visée à l'article 39.5 du Code général des impôts.

2.7 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.

2.8 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.

2.9 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.

2.10 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.

2.11 Juste valeur des instruments financiers

Les emprunts et les dettes financières (hors dérivé passif) 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 et le dérivé passif relevant du niveau 3.

2.12 Contrat de liquidité

Suite à son introduction en bourse sur le marché Alternext Paris (devenu Euronext Growth 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 ».

2.13 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 en réduction 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.

2.14 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.

2.15 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.

2.16 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.

2.17 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.

2.18 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

Les dérivés passifs sont comptabilisés à la juste valeur par résultat.

Au cours de l'exercice 2017, la Société a émis des Obligations Remboursables en Numéraire ou en Actions Nouvelles assorties de Bons de Souscription d'Actions (« ORNANEBSA »).

Cet instrument comprend : une composante dette (évaluée selon la méthode du coût amorti), un dérivé (évalué à la juste valeur par résultat conformément à IAS 39) et un instrument de capitaux propres (évalué à la juste valeur à la date d'émission en instruments de capitaux propres conformément à IAS 32).

Les frais d'émission sont affectés à la composante dette, au dérivé et à l'instrument de capitaux propres au prorata de leurs valeurs respectives.

Le traitement de cet instrument hybride est détaillé en note 10.5.

2.19 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.

2.20 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.

2.21 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 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
Acquisition	-	4	4
Cession	-	(12)	(12)
Transfert	-	-	-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2017	2 300	6	2 306
AMORTISSEMENTS			
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
Augmentation	119	2	120
Diminution	-	(12)	(12)
Etat de la situation financière au 31 décembre 2017	294	3	297
VALEURS NETTES COMPTABLES			
Au 31 décembre 2015	2 243	1	2 244
Au 31 décembre 2016	2 124	1	2 125
Au 31 décembre 2017	2 006	3	2 009

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.

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 2015	93	181	28	36	3	342
Acquisition	79	-	32	16	-	127
Cession	-	-	(2)	-	-	(2)
Impact de change	17	-	4	1	1	22
Etat de la situation financière au 31 décembre 2016	189	181	62	53	4	489
Acquisition	82	-	12	30	-	123
Cession	(4)	-	(12)	(19)	(4)	(39)
Impact de change	(11)	-	(2)	(1)	(0)	(15)
Etat de la situation financière au 31 décembre 2017	256	181	59	62	0	559
AMORTISSEMENTS						
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
Augmentation	22	36	15	11	-	84
Diminution	(4)	-	(12)	(18)	(4)	(37)
Impact de change	(11)	-	(1)	(1)	(0)	(13)
Etat de la situation financière au 31 décembre 2017	127	71	21	28	-	247
VALEURS NETTES COMPTABLES						
Au 31 décembre 2015	-	176	10	8	-	194
Au 31 décembre 2016	69	146	43	17	-	276
Au 31 décembre 2017	130	110	38	34	-	313

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)	31/12/2016	31/12/2017
Crédit d'impôt recherche (1)	2 058	2 549
Crédit impôt compétitivité emploi ("CICE")	5	9
Taxe sur la valeur ajoutée	471	709
Charges constatées d'avance (2)	160	251
Fournisseurs - acomptes versés	112	49
Divers	21	11
Total autres créances	2 827	3 578

(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 2017 : 2 549 K€. Le remboursement de ce montant est prévu au cours de l'exercice 2018.

La créance de CIR au 31 décembre 2016 incluait le CIR 2015 et le CIR 2016 dont les remboursements ont respectivement eu lieu en janvier 2017 et novembre 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)	31/12/2016	31/12/2017
Comptes bancaires	1 065	9 857
Dépôts à terme	2 001	10 001
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	3 066	19 857

Au 31 décembre 2017, la Société détient deux dépôts à terme à échéance en janvier 2018 dont les valeurs nominales respectives sont de 7 000 K€ et 3 000 K€.

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)	31/12/2017		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	190	190	-	190	-
Autres créances	3 578	3 578	-	3 578	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	19 857	19 857	10 001	9 857	-
Total actifs	23 626	23 626	10 001	13 625	-
Dettes financières non courantes	708	708	-	-	708
Dettes financières courantes	305	305	-	-	305
Dérivé passif	-	-	-	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 402	2 402	-	-	2 402
Total passifs	3 415	3 415	-	-	3 415

(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)	31/12/2016		31/12/2017	
	Intérêts	Variation de juste valeur	Intérêts	Variation de juste valeur
Passifs				
Passifs évalués à la juste valeur : dérivés passifs	-	-	-	1 756
Passifs évalués au coût amorti : emprunts obligataires	-	-	(3 145)	-
Passifs évalués au coût amorti : avances	(19)	-	(31)	-

Note 8 : Capital

	31/12/2016	31/12/2017
Capital (en milliers d'euros)	1 245	2 693
Nombre d'actions dont	6 223 501	13 463 413
Actions ordinaires	6 223 501	13 463 413
Valeur nominale (en euros)	0,20 €	0,20 €

Capital social

Au 31 décembre 2017, le capital social est fixé à la somme de 2 692 682,60 €.

Il est divisé en 13 463 413 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.

Evolution du capital social

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 €.

Exercice 2017

La Société a procédé à plusieurs placements privés générant une augmentation de capital de 962 K€ et une prime d'émission de 20 779 K€ se décomposant ainsi :

- En avril 2017 :
 - un placement privé d'un montant de 3,2 M€ par l'émission de 1 117 449 actions nouvelles au prix unitaire de 2,85 €. Cette opération a généré une augmentation de capital de 223 K€ et une prime d'émission de 2 961 K€.
 - une augmentation de capital souscrite par le management de la Société de 550 K€ par l'émission de 192 982 actions nouvelles au prix unitaire de 2,85 €. Cette opération a généré une augmentation de capital de 39 K€ et une prime d'émission de 511 K€.

- En octobre 2017 :
 - un placement privé d'un montant de 10,4 M€ par l'émission de 1 989 000 actions nouvelles au prix unitaire de 5,25 €. Cette opération a généré une augmentation de capital de 398 K€ et une prime d'émission de 10 044 K€.
 - un placement privé d'un montant de 7,6 M€ par l'émission de 1 513 000 actions nouvelles au prix unitaire de 5 €. Cette opération a généré une augmentation de capital de 303 K€ et une prime d'émission de 7 262 K€.

Par ailleurs, 630 obligations détenues par Bracknor Fund Limited (cf. note 10.5) ont été remboursées en actions nouvelles générant l'émission de 2 412 481 actions d'une valeur nominale de 0,20 €, soit une augmentation de capital de 482 K€ et une prime d'émission de 6 339 K€.

Enfin, suite à l'exercice de BSPCE au cours de l'exercice, le capital social a été augmenté de 3 K€ par émission de 15 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,20 €.

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 2017, au titre de ce contrat, 29 909 actions propres ont été comptabilisées en déduction des capitaux propres et 190 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
		31/12/2016	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2017	
BSA _{2015D}	10/07/2015	189 748	-	-	-	189 748	189 748
Total		189 748	-	-	-	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
BSA ₂₀₁₇	21/07/2017	72 000	28/11/2021	3,30 €	59,95%	-0,62%	K€153

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2016	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2017	
BSA ₂₀₁₅	04/08/2015	48 000	-	-	-	48 000	48 000
BSA ₂₀₁₇	21/07/2017	-	72 000	-	-	72 000	72 000
Total		48 000	72 000	-	-	120 000	120 000

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
BSA ₂₀₁₇	1/3 au 21/07/2017	1/3 au 21/07/2018	1/3 au 21/07/2019

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
BSPCE ₂₀₁₇₋₁	21/07/2017	227 000	21/07/2017	3,30 €	54,07%	-0,53%	K€347
BSPCE ₂₀₁₇₋₂	21/07/2017	127 000	21/07/2017	3,30 €	57,25%	-0,65%	K€421

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2016	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2017	
BSPCE ₂₀₁₅₋₁	22/05/2015	167 000	-	(15 000)	-	152 000	152 000
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	23/09/2015	384 500	-	-	-	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
BSPCE ₂₀₁₇₋₁	21/07/2017	-	227 000	-	-	227 000	227 000
BSPCE ₂₀₁₇₋₂	21/07/2017	-	127 000	-	-	127 000	127 000
Total		611 200	354 000	(15 000)	-	950 200	950 200

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
BSPCE ₂₀₁₇₋₁	1/3 au 21/07/2017	1/3 au 21/07/2018	1/3 au 21/07/2019
BSPCE ₂₀₁₇₋₂	1/3 au 21/07/2017	1/3 au 21/07/2018	1/3 au 21/07/2019

Charge de paiement fondé sur des actions comptabilisée au titre des exercices présentés

Type	31/12/2016				31/12/2017			
	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 ₂₀₁₇	-	-	-	-	153	-	153	153
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	2 429	1 191	904	2 095	2 429	2 095	335	2 429
BSPCE ₂₀₁₅₋₃	78	36	31	67	78	67	11	78
BSPCE ₂₀₁₅₋₄	83	-	59	59	83	59	19	78
BSPCE ₂₀₁₇₋₁	-	-	-	-	347	-	188	188
BSPCE ₂₀₁₇₋₂	-	-	-	-	421	-	184	184
Total			994				891	

Note 10 : Emprunts et dettes financières

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2017
Avances remboursables	797	661
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	23	-
Dettes financières - location financement	94	46
Dettes financières non courantes	913	708
Avances remboursables	96	228
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	30	23
Dettes financières - location financement	44	47
Concours bancaires courants	5	7
Dettes financières courantes	176	305
Total dettes financières	1 090	1 013

Réconciliation valeur de remboursement / valeur au bilan

(montants en milliers d'euros)	Valeur de remboursement		Coût amorti	Valeur au bilan au 31/12/2017
	31/12/2016	31/12/2017		
Avances remboursables	999	966	(77)	889
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	53	23	-	23
Dettes financières - location financement	138	94	-	94
Concours bancaires courants	5	7	-	7
Total dettes financières	1 196	1 090	(77)	1 013

Ventilation des dettes financières par échéance, en valeur de remboursement

Les échéances des dettes financières s'analysent comme suit:

(montants en milliers d'euros)	31/12/2017	Non courant		
		Courant < 1 an	De 1 à 5 ans	> 5 ans
Avances remboursables	966	226	740	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	23	23	-	-
Dettes financières - location financement	94	47	46	-
Concours bancaires courants	7	7	-	-
Total dettes financières	1 090	303	786	

10.1 Avances remboursables

Le tableau ci-dessous présente l'évolution des avances remboursables :

(montant en milliers d'euros)	OSEO - Quinolía	OSEO - Maculia	OSEO- Sarcob	BPI - BIO 101	Total
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
Au 31 décembre 2016	177	-	188	528	893
(+) Encaissement	-	-	52	-	52
(-) Remboursement	(73)	-	(13)	-	(86)
Subventions	-	-	(5)	-	(5)
Charges financières	10	-	6	18	35
Au 31 décembre 2017	114	-	228	546	889

Ventilation des avances remboursables par échéance, en valeur de remboursement

(montant en milliers d'euros)	OSEO - Quinolía	OSEO- Sarcob	BPI - BIO 101	Total
Au 31 décembre 2017	119	247	600	966
Part à moins d'un an	119	52	55	226
Part d'un an à 5 ans	-	195	545	740
Part à plus de 5 ans	-	-	-	-

Avance remboursable OSEO – projet « Quinolía »

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 une 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 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, le 26 juin 2017.

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.

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 2015	83	100	183
(+) Encaissement	-	-	-
(-) Remboursement	(30)	(100)	(130)
Au 31 décembre 2016	53	-	53
(+) Encaissement	-	-	-
(-) Remboursement	(30)	-	(30)
Au 31 décembre 2017	23	-	23

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 2017	23
Part à moins d'un an	23
Part d'un an à 5 ans	-
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
Au 31 décembre 2015	150
(+) Encaissement	-
(-) Remboursement	(150)
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.

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 2015	174	43	131	-
(+) Souscription	-			
(-) Remboursement	(36)			
Au 31 décembre 2016	138	44	94	-
(+) Souscription	-			
(-) Remboursement	(44)			
Au 31 décembre 2017	94	47	46	-

En 2015, la Société a conclu un contrat de location financement d'une durée de 3 ans relatif à un système HPLC (spectromètre).

10.5 Emprunts obligataires

(montants en milliers d'euros)	ORNANEBSA
Au 31 décembre 2016	-
(+) Encaissement	6 000
(-) Décote BSA	(532)
(-) Dérivé passif	(1 792)
(+/-) Impact du coût amorti	3 145
(-) Remboursement	-
(-) Conversion	(6 822)
Au 31 décembre 2017	-

Emission d'Obligations Remboursables en Numéraire ou en Actions Nouvelles ou Existantes assorties de Bons de Souscription d'Actions (« ORNANEBSA ») au profit de Bracknor Fund Limited

Le 3 avril 2017, la Société a signé un contrat d'ORNANEBSA avec Bracknor Fund Limited permettant une levée de fonds potentielle de 15 M€, à la discrétion de la Société.

Le Conseil d'administration a décidé l'émission :

- D'une première tranche de 300 ORNANEBSA ainsi que de 30 ORNANE au titre de la commission d'engagement le 15 mai 2017 ;
- D'une deuxième tranche de 300 ORNANEBSA le 7 juillet 2017.

La Société a ainsi la possibilité d'émettre 900 bons d'émission supplémentaires au profit de Bracknor Fund Limited, susceptibles de donner lieu à un emprunt obligataires d'un montant maximum additionnel de 9 M€ sous réserve que la précédente tranche émise soit intégralement remboursée.

Caractéristiques des ORNANE

Les ORNANE ont les caractéristiques suivantes :

- Valeur nominale : 10 K€
- Maturité : 12 mois
- Absence d'intérêts
- Modalités de conversion selon les modalités suivantes : $N = CA / CP$ où
 - N correspond au nombre d'actions pouvant être souscrites ;
 - CA correspond à la valeur nominale des ORNANE converties ;
 - CP correspond à 92% (i.e. décote de 8%) du plus bas des 10 cours quotidiens moyens pondérés par les volumes de l'action de la Société précédant immédiatement la date de demande de conversion et au minimum égal à la valeur nominale de l'action (0,20 €).

Il est également précisé que la Société a la possibilité de procéder au remboursement en trésorerie selon la formule suivante : $(CA / CP) \times$ Cours de bourse moyen pondéré à la date de conversion.

Caractéristiques des BSA

Les BSA émis peuvent être exercés pendant une période de 5 ans à compter de leur date d'émission. Chaque BSA donne droit à souscrire à une action nouvelle de la Société selon un prix d'exercice fixe déterminé à la date d'émission.

Traitement comptable

Conformément à IAS 39, la composante dette est évaluée selon la méthode du coût amorti.

L'option de conversion est comptabilisée en dérivé passif et est évaluée à la juste valeur, avec enregistrement des variations de cette juste valeur en résultat conformément à IAS 39.

Option de conversion	Tranche 1		Tranche 2	
	A l'émission (15/05/2017)	31/12/2017	A l'émission (07/07/2017)	31/12/2017
Nombre d'obligations en circulation	330	-	300	-
Nombre d'actions pouvant être souscrites	1 330 645	n/a	1 027 397	n/a
Prix d'exercice	2,48 €	n/a	2,92 €	n/a
Terme attendu	1 mois	n/a	1 mois	n/a
Volatilité	39,87%	n/a	41,02%	n/a
Taux sans risque	-0,75%	n/a	0,67%	n/a
Valeur du dérivé (en K€)	710	-	1 046	-
Variation de la juste valeur au cours de la période (en K€)		(710)		(1 046)

* net des frais liés à l'émission

Au regard d'IAS 39, la décote de 8% est assimilée à une prime de remboursement implicite constatée en charge financière.

Au 31 décembre 2017, l'intégralité des ORNANE_{T1} et _{T2} ont été remboursées en actions nouvelles, générant l'émission de 2 412 481 actions (1 385 085 actions dans le cadre des ORNANE_{T1} et 1 027 396 actions dans le cadre des ORNANE_{T2}).

Les BSA émis dans le cadre de ce contrat sont comptabilisés à la juste valeur à la date d'émission en instruments de capitaux propres conformément à IAS 32.

BSA	Tranche 1	Tranche 2
	A l'émission (15/05/2017)	A l'émission (07/07/2017)
Nombre de BSA	225 225	205 959
Prix d'exercice	3,33 €	3,64 €
Terme attendu	3 ans	3 ans
Volatilité	53,73%	54,17%
Taux sans risque	-0,58%	-0,48%
Valeur de l'instrument de capitaux propres (en K€)	215	306

* net des frais liés à l'émission

Au 31 décembre 2017, l'intégralité des BSA_{T1} BSA_{T2} sont en circulation.

Les frais liés à l'émission des ORNANEBSA sont affectés à la composante dette, au dérivé et à l'instrument de capitaux propres au prorata de leurs valeurs respectives.

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.

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	31/12/2016	31/12/2017
Age de départ à la retraite	Départ volontaire entre 65 et 67 ans	
Conventions collectives	Commerce de détail et de gros alimentaire	Industrie pharmaceutique
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA)	1,31%	1,30%
Table de mortalité	INSEE 2015	INSEE 2017
Taux de revalorisation des salaires	2,00%	2,00%
Taux de turn-over	Moyen	Moyen
Taux de charges sociales		
Cadres	44,5%	44,5%
Non Cadres	n/a	n/a

Il est précisé que la Société a procédé à un changement de convention collective au cours de l'exercice 2017.

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 2015	25
Coûts des services passés	6
Coûts financiers	1
Ecart actuariel	17
Au 31 décembre 2016	48
Coûts des services passés	70
Coûts financiers	1
Ecart actuariel	(5)
Au 31 décembre 2017	114

Note 12 : Passifs courants

12.1 Dettes fournisseurs

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2017
Fournisseurs recherche et développement	1 554	2 033
Fournisseurs frais généraux	366	369
Total dettes fournisseurs	1 920	2 402

La hausse de la dette vis-à-vis des fournisseurs de recherche et développement est cohérente avec la progression des frais d'études et recherches, en lien notamment avec le programme clinique SARA et l'accélération des études non cliniques du programme MACA.

12.2 Dettes fiscales et sociales

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2017
Personnel et comptes rattachés	242	375
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	347	478
Autres impôts, taxes et versements assimilés	133	265
Total dettes fiscales et sociales	722	1 118

12.3 Autres créiteurs et dettes diverses

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2017
Jetons de présence	54	87
Autres	40	26
Total autres créiteurs et dettes diverses	94	113

Note 13 : Détails des charges et produits par fonction

13.1 Frais de recherche et développement

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2017
Charges de personnel	(1 789)	(2 104)
Autres achats et charges externes	(4 817)	(7 312)
Divers	(182)	(177)
Frais de recherche et développement	(6 788)	(9 593)
Crédit d'impôt recherche	1 604	2 545
Subventions	62	5
Subventions	1 667	2 550
Frais de recherche et développement, nets	(5 121)	(7 043)

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)	31/12/2016	31/12/2017
Charges de personnel	(1 145)	(1 257)
Autres achats et charges externes	(1 572)	(1 576)
Divers	(103)	(32)
Frais généraux et administratifs	(2 820)	(2 865)

13.3 Charges de personnel

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2017
Salaires et charges sociales	(1 940)	(2 470)
Paievements fondés sur des actions	(994)	(891)
Charges de personnel	(2 934)	(3 361)

Note 14 : Produits et charges financiers, nets

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2017
Autres charges financières	(33)	(118)
Coût amorti des emprunts obligataires (1)	-	(3 145)
Variation de la juste valeur du dérivé passif (1)	-	1 756
Autres produits financiers	22	7
(Pertes) et gains de change	(1)	0
Total produits et charges financiers	(13)	(1 501)

(1) Cf. Note 10.5 Emprunts obligataires

Note 15 : Impôts sur les bénéfices

Le montant total des déficits fiscaux au 31 décembre 2017 est estimé à 34 558 K€, composés :

- De déficits fiscaux français indéfiniment reportables pour 34 200 K€ ;
- De déficits fiscaux de la filiale américaine pour 354 K€ ;
- De déficits fiscaux de la filiale brésilienne pour 4 K€.

Le taux d'impôt applicable à :

- Biophytis est le taux en vigueur en France, soit 33,33%. Ce taux diminuera progressivement à compter de 2018 pour atteindre 25% à compter de 2022.
- Instituto Biophytis Do Brasil est le taux en vigueur au Brésil, soit 34%.
- Biophytic Inc. est le taux en vigueur aux Etats-Unis, soit 21%.

En application des principes décrits en Note 2.19, 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)	31/12/2016	31/12/2017
Résultat net	(7 954)	(11 409)
Impôt consolidé	-	-
Résultat avant impôt	(7 954)	(11 409)
Taux courant d'imposition en France	33,33%	33,33%
Impôt théorique au taux courant en France	2 651	3 803
Différences permanentes	530	1 167
Paiement en actions	(331)	(297)
Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différé	(2 849)	(4 650)
Différences de taux d'imposition	(0)	(23)
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)	31/12/2016	31/12/2017
Décalages temporaires	16	47
Déficits reportables	6 855	11 474
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés actif	6 871	11 521
Décalages temporaires	(332)	(364)
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés passif	(332)	(364)
Total net des éléments ayant une nature d'impôts différés	6 539	11 156
Impôts différés non reconnus	(6 539)	(11 156)
Total net des impôts différés	-	-

Note 16 : Résultat par action

	31/12/2016	31/12/2017
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	6 202 616	9 188 179
Résultat net de l'exercice	(7 954)	(11 409)
Résultat de base par action (€/action)	(1,28)	(1,24)
Résultat dilué par action (€/action)	(1,28)	(1,24)

Note 17 : Parties liées

17.1 Rémunérations des mandataires sociaux et du management

(montants en milliers d'euros)	31/12/2016	31/12/2017
Rémunérations fixes dues	719	737
Rémunérations variables dues	86	174
Avantages en nature	12	20
Jetons de présence	54	87
Paiements fondés sur des actions	994	856
Total rémunération des dirigeants	1 864	1 874

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est octroyé aux mandataires sociaux et au management.

17.2 Opérations avec Metabrain

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 1er 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 2017 ayant pour objet la prorogation du contrat pour une durée supplémentaire de douze mois, sans engagement supplémentaire de commande. *

Au titre de ce contrat, la Société a encouru une charge de 189 K€ au cours de l'exercice 2016 et de 182 K€ au cours de l'exercice 2017.

Note 18 : Engagements hors bilan

18.1 Baux commerciaux

Locations immobilières

France :

Adresse	Université Pierre et Marie Curie - 4, place Jussieu - 75005 Paris
Durée	15 décembre 2016 – 15 décembre 2018, renouvelable par avenant
Redevance annuelle	90 700,50 € HT

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 31/12/2017	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	15/12/2018	78	87	-	-

18.2 Engagements au titre des dettes financières

Engagements reçus

Emprunt	Garanties reçues	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2017
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	23

Engagements donnés

Emprunt	Engagements donnés	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2017
Avance remboursable OSEO - projet "Quinolnia"	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	119
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 inférieur à 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 - 8 727 K€ et - 6 633 K€ aux 31 décembre 2017 et 2016.

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 2018 :

- Dépôt d'une demande de désignation de médicament orphelin pour Sarconeos dans la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et présentation de MYODA, le nouveau programme de développement clinique de Sarconeos dans la DMD.

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 2017 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 2017

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International

ERNST & YOUNG et Autres

Biophytis

Exercice clos le 31 décembre 2017

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
Société anonyme au capital de 2 692 682,60€
R.C.S

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

ERNST & YOUNG et Autres

Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense Cedex
S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Biophytis

Exercice clos le 31 décembre 2017

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société Biophytis,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Biophytis relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2017, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

Fondement de l'opinion**■ Référentiel d'audit**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l’audit des comptes consolidés » du présent rapport.

■ **Indépendance**

Nous avons réalisé notre mission d’audit dans le respect des règles d’indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2017 à la date d’émission de notre rapport, et notamment nous n’avons pas fourni de services interdits par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Observation

Sans remettre en cause l’opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le paragraphe « Continuité d’exploitation » de la note 2 de l’annexe des comptes consolidés qui expose les hypothèses sous-tendant l’application du principe de continuité d’exploitation.

Justification des appréciations

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations les plus importantes auxquelles nous avons procédé, selon notre jugement professionnel, ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués, sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues et sur la présentation d’ensemble des comptes.

Les appréciations ainsi portées s’inscrivent dans le contexte de l’audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n’exprimons pas d’opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

Vérification des informations relatives au groupe données dans le rapport de gestion

Nous avons également procédé, conformément aux normes d’exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du conseil d’administration.

Nous n’avons pas d’observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d’entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d’établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu’adopté dans l’Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu’elle estime nécessaire à l’établissement de comptes consolidés ne comportant pas d’anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d’erreurs.

Lors de l’établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d’évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d’exploitation et d’appliquer la convention comptable de continuité d’exploitation, sauf s’il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d’administration.

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

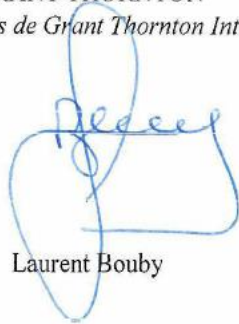
Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- ▶ il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- ▶ il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- ▶ il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;
- ▶ il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- ▶ il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;
- ▶ concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 25 avril 2018

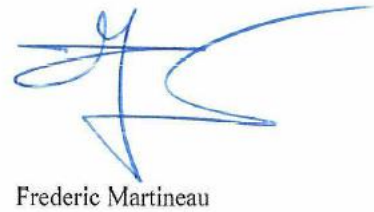
Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International



Laurent Bouby

ERNST & YOUNG et Autres



Frederic Martineau

20.5 DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES

La date des dernières informations financières est le 31 décembre 2017.

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 2017.

20.9 RAPPORT DE GESTION

Le Rapport de Gestion (tel que défini dans la Section 26) doit s'entendre de l'ensemble des documents figurant dans le Document de Référence et les informations précisées ci-après conformément au tableau de concordance de la Section 26.

20.9.1 **Activité de la Société au cours de l'exercice écoulé**

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017, la Société a poursuivi son activité de développement de candidats médicaments innovants pour traiter des maladies dégénératives liées à l'âge, sans traitement, en se focalisant sur ces candidats Sarconeos et Macuneos.

- **Les différentes étapes du programme clinique SARA ont continué de s'enchaîner conformément au programme décrit en 2016, en particulier :**
 - Obtention des résultats définitifs de 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 2b SARA-INT.
 - Obtention de l'autorisation des autorités réglementaires pour conduire l'étude clinique SARA-OBS dans la sarcopénie et ouvrir 9 centres cliniques aux Etats-Unis, en Belgique, en France, et en Italie. SARA-OBS est une étude clinique observationnelle de 6 mois, réalisée sur plus de 300 patients atteints de sarcopénie. La mobilité et la qualité musculaire des patients sont évaluées sur la base des critères suivants : vitesse de marche sur 400 mètres, test de marche de 6 minutes, mobilité (test SPPB), force musculaire (grip test), masse musculaire et marqueurs plasmatiques de l'anabolisme musculaire. Les données de SARA-OBS fourniront une meilleure caractérisation de la population cible du traitement Sarconeos. Après obtention de leur consentement, les patients ayant participé à l'étude SARA-OBS seront inclus dans l'étude de phase 2b SARA-INT.
 - Obtention de l'approbation de la FDA (Food and Drug Agency, USA), puis de l'AFMPS (agence réglementaire belge) pour lancer l'étude interventionnelle de phase 2b SARA-INT de Sarconeos dans la sarcopénie. Les objectifs de SARA-INT sont : évaluer l'innocuité et l'efficacité de deux doses de BIO101 (175 mg b.i.d. et 350 mg b.i.d.) administrées par voie orale pendant 26 semaines contre placebo au sein d'une population d'hommes et de femmes âgés de plus de 65 ans avec un risque d'incapacité motrice ; et estimer l'effet du traitement, à savoir, l'amélioration de la fonction physique et la diminution du risque d'incapacité motrice, après un traitement de six mois contre placebo au sein de la population cible. L'étude doit réunir 334 personnes signalant une perte de fonction physique au cours des 6-12 derniers mois et considérées comme à/en risque d'incapacité motrice.

- **Une nouvelle opportunité thérapeutique a été identifiée pour Sarconeos :**
 - La communication intitulée « Sarconeos démontre une nette amélioration des fonctions musculaires et des propriétés anti-fibrotiques chez le modèle animal de la dystrophie musculaire de Duchenne » a été présentée au congrès international de la World Muscle

Society en octobre à Saint Malo, en France. Ces résultats démontrent l'efficacité de Sarconeos dans l'amélioration de la fonction musculaire dystrophique et dans la prévention de l'apparition de fibroses. Ce qui ouvre la voie à une nouvelle solution thérapeutique pour les patients atteints de DMD.

- En conséquence, le professeur Thomas Voit, spécialiste des maladies pédiatriques, a rejoint le Comité Scientifique de Biophytis pour participer à la conception du programme clinique MYODA dans la DMD. Le Dr Voit est le directeur du Centre de recherche biomédicale (BRC) du Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust et de l'Institute of Child Health, University College London. Précédemment, le Professeur Voit était Directeur Médical et Scientifique de l'Institut de Myologie (Hôpital La Pitié Salpêtrière).

La mise en place du programme clinique MACA a été accélérée pour permettre le lancement de la première étude du programme : MACA-PK, en 2018 :

- L'ensemble des études non-cliniques réglementaires ont été achevées,
- La formulation définitive a été mise au point, et la mise en place du scale-up industriel et de la chaîne de production/approvisionnement a été engagée,
- Le design de MACA-PK a été finalisé : il s'agit d'une étude clinique de phase I/IIa, dont le protocole a été optimisé pour étudier la sécurité, la pharmacocinétique, et la pharmacodynamique de Macuneos, chez des volontaires sains dans un centre clinique en Belgique (SAD), puis chez des patients atteints de DMLA sèche recrutés dans 7 centres ophtalmologiques en France, en Belgique, et en Grande Bretagne (MAD).

20.9.2 Présentation des résultats de la Société

La Société a préparé ses états financiers consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 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 2017.

En raison de la cotation des actions de la Société sur Euronext Growth 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 2017, 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 ;
- IFRIC 22 - Transactions en monnaies étrangères et contrepartie anticipée ; et
- IFRIC 23 - Incertitude relative aux traitements fiscaux.

Les Commissaires aux comptes de la Société informeront l'Assemblée dans leurs rapports sur les comptes annuels et consolidés dont les textes vous seront lus après ce rapport, sur les résultants de leur revue des comptes qui vous sont présentés.

Les aspects importants des comptes sont décrits ci-dessous:

● **Présentation des comptes annuels**

La société n'a pas réalisé de chiffre d'affaires au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2017, tout comme au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Le résultat courant avant impôts de l'exercice clos le 31 décembre 2017 fait apparaître une perte de (11.827.000) euros contre une perte de (8.849.000) euros lors de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Le résultat financier de l'exercice clos le 31 décembre 2017 se traduit par un déficit de (83.000) euros contre un déficit de (283.000) euros lors de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Le résultat d'exploitation de l'exercice clos le 31 décembre 2017 fait apparaître un déficit de (11.744.000) euros contre un déficit de (8.566.000) euros lors de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Les dépenses de fonctionnement de l'exercice clos le 31 décembre 2017 s'élèvent à 11.514.000 euros contre 8.397.000 euros lors de l'exercice clos le 31 décembre 2016 incluant :

- Achat de matières premières et autres approvisionnements : 232.000 euros ;
- Autres achats et charges externes : 8.974.000 euros ;
- Impôts, taxes et versements assimilés : 232.000 euros ;
- Salaires et traitements : 1.431.000 euros ; et
- Charges sociales : 645.000 euros.

Le résultat net imposable de l'exercice clos le 31 décembre 2017 est égal à (9.284.000) euros contre (7.247.000) euros pour l'exercice précédent.

● **Présentation des comptes consolidés**

Le résultat net et le résultat avant impôts consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2017 font apparaître une perte de (11.409.000) euros contre une perte de (7.954.000) euros lors de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Le résultat financier consolidé de l'exercice clos le 31 décembre 2017 se traduit par une perte de (1.501.000) euros contre un déficit de (13.000) euros lors de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Le résultat opérationnel consolidé de l'exercice clos le 31 décembre 2017 fait apparaître un déficit de (9.908.000) euros contre un déficit de (7.942.000) euros lors de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Les dépenses de recherche et développement de l'exercice clos le 31 décembre 2017 s'élèvent à 7.043.000 contre 5.121.000 euros lors de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Les frais généraux et administratifs de l'exercice clos le 31 décembre 2017 atteignent un montant de 2.865.000 euros contre 2.820.000 euros lors de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

20.9.3 Les progrès réalisés ou les difficultés rencontrées par la Société

Financement :

En avril : une augmentation de capital souscrite par plusieurs investisseurs privés et le management, d'un montant de 3,7 M€, a été réalisée par l'émission de 1.310.431 actions nouvelles au prix unitaire de 2,85 €,

Simultanément : mise en place d'une ligne de financement pouvant atteindre 15 M€, avec Bracknor Fund, sous la forme de 5 tranches de 3 M€ d'Obligations Remboursables en Numéraire ou en Actions Nouvelles ou Existantes assorties de BSA (ORNANEBSA),

En mai : tirage de la première tranche des bons d'émission d'obligations remboursables en numéraires et/ou en actions nouvelles et/ou existantes d'un montant nominal de 3M€ ; la totalité des obligations a été convertie en 1.385.085 actions,

En juillet : tirage d'une deuxième tranche de bons d'émission d'obligations remboursables en numéraires et/ou en actions nouvelles et/ou existantes d'un montant nominal de 3M€ ; la totalité des obligations a été convertie en 1.027.396 actions,

Le 10 octobre : réalisation d'une augmentation de capital de 10,4 M€ par un placement privé et l'émission de 1.989.000 actions ordinaires nouvelles au prix unitaire de 5,25 euros au profit d'investisseurs qualifiés,

Le 31 octobre : réalisation d'une augmentation de capital de 7,5 M€ par un placement privé et l'émission de 1.513.000 actions ordinaires nouvelles au prix unitaire de 5,00 euros au profit d'investisseurs qualifiés.

Ressources Humaines :

La Société a poursuivi ses efforts en vue du développement d'une équipe complète, multidisciplinaire, partageant l'ambition biotech. A cette fin, l'effectif a été porté à 22 personnes, et 6 nouvelles recrues doivent intégrer la société au premier trimestre 2018. Les nouvelles arrivées concernent essentiellement les équipes de recherche et de développement clinique.

La Société a procédé à sa première élection de délégués du personnel au mois de juillet 2017.

20.9.4 Activités de la Société en matière de recherche et de développement

L'objet de la Société est la recherche et le développement de nouveaux candidats médicaments, dont les principales avancées ont été décrites au paragraphe 1.

La Société a mené une politique active de communication des résultats de ses travaux dans les congrès scientifiques réunissant les spécialistes des domaines thérapeutiques de la Société :

- Avril 2017 : Présentation de 4 travaux scientifiques et cliniques au congrès ICFSR 2017,
- Septembre 2017 : Présentation de résultats positifs de Sarconeos dans un modèle de la dystrophie musculaire de Duchenne au congrès international de la World Muscle Society 2017,

- Septembre 2017 : Présentation de travaux scientifiques sur Macuneos dans la protection de la rétine au congrès Euretina 2017,
- Décembre 2017 : Présentation de plusieurs travaux scientifiques et cliniques sur Sarconeos au congrès SCWD 2017.

La Société a par ailleurs déposé deux demandes de brevets au cours de l'exercice :

- Avril 2017 : Dépôt de la demande de brevet n°17 53775 pour un nouveau composé au grade pharmaceutique (copropriété avec SORBONNE UNIVERSITÉ),
- Août 2017 : Dépôt de la demande de brevet n°17 58071 pour l'usage d'une famille de composés dans le traitement des myopathies (copropriété avec SORBONNE UNIVERSITÉ).

20.9.5 Evolution prévisible de la situation de la Société et perspectives d'avenir

L'évolution prévisible en 2018 porte sur 3 volets :

Poursuite du plan clinique SARA (dans la sarcopénie), et conduite de l'étude interventionnelle de phase 2b SARA-INT : le processus d'obtention des autorisations réglementaires est en cours, et la société prévoit d'inclure le premier patient au deuxième trimestre 2018. En conséquence, la période d'administration pourrait aboutir au premier semestre 2019, suivie par la publication de résultats préliminaires à l'été 2019.

Poursuite du plan clinique MACA (dans la DMLA), et lancement de l'étude de phase 1/2a MACA-PK : le processus d'obtention des autorisations réglementaires est en cours, et la phase SAD (Single Ascending Dose) de l'étude pourra commencer à l'été. Les résultats de la SAD sont attendus avant la fin de l'année 2018.

Préparation du programme clinique MYODA (dans la Dystrophie Musculaire de Duchenne), et lancement au second semestre 2018 : le plan clinique de Sarconeos dans la DMD est en cours de mise au point avec les cliniciens et la CRO ; il est prévu de commencer par une première étape de validation de l'innocuité et de la pharmacocinétique du candidat médicament chez des patients (jeunes atteints de DMD, de 2 à 18 ans) : MYODA-PK. MYODA-PK pourrait être lancée au second semestre 2018.

20.9.6 Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires au regard du volume et de la complexité des affaires

Au cours de l'exercice 2017, la situation financière de la Société s'est renforcée :

- les capitaux propres de la Société s'élèvent à 21.187.000 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 contre 4.519.000 euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2016 ;
- la trésorerie active de la Société s'élève à 20.047.000 pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 contre 3.165.000 euros pour l'exercice clos au 31 décembre 2016 ; et
- le passif financier s'élève à 1.013.000 euros (inférieur à 5% des capitaux propres) pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 contre 1.089.000 euros

(inférieur à 25% des capitaux propres) pour l'exercice clos au 31 décembre 2016.

Bien qu'ayant renforcé ses équipes, la Société maintient une structure légère composée pour l'essentiel d'un effectif réduit de professionnels expérimentés, experts dans leurs domaines respectifs, qui coordonnent un réseau de sous-traitants spécialisés, contractualisés pour répondre au besoin du calendrier des programmes de développement, et qui conduisent les travaux de recherche en partenariat avec des établissements publics sur la base de contrats courts renouvelés par avenants.

La Société est en mesure de financer son activité pour l'exercice à venir, et dispose de l'équipe de direction appropriée pour l'encadrer.

20.9.7 Description des principaux risques et incertitudes

La Société fait face à plusieurs risques plus complètement développés dans le document de référence. Bien que la Société n'ait pas à ce stade de raison de penser que la probabilité que ces risques se matérialisent soit élevée, et qu'elle ait pris, sur la base des informations en sa possession et des pratiques usuelles en la matière pour des sociétés similaires, les mesures appropriées pour éviter qu'ils se matérialisent, il convient néanmoins de mentionner les risques suivants :

- Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles

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 Sarconeos 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.

- Risques liés au crédit impôt recherche

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.

- 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), dpar le recours à des emprunts bancaires et obligataires, d'obtention d'aides publiques à l'innovation et de remboursement de créances de CIR.

Le groupe continuera d'avoir des besoins de financement importants dans le futur 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.

20.9.8 Amortissements et dépenses visés à l'article 39.4 du Code général des impôts

En application de l'article 223 quater du Code général des impôts, le montant des dépenses somptuaires et charges non déductibles visées à l'article 39-4 de ce code s'élève à EUR 0 € au titre des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017, la Société n'a également procédé à aucune réintégration fiscale de frais généraux visée à l'article 39.5 du Code général des impôts.

20.9.9 Informations sur les délais de paiement

Conformément aux articles L. 441-6-1 et D. 441-4 du Code de commerce, et en application de l'arrêté en date du 20 mars 2017, vous trouverez ci-dessous, sous forme de tableau, la décomposition des délais de paiement de nos fournisseurs faisant apparaître (i) les factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu et (ii) les factures reçues ayant connu un retard de paiement au cours de l'exercice.

Nous ne présentons pas la décomposition des délais de paiements clients en l'absence de créances clients dans les comptes clos au 31 décembre 2017.

31/12/2017	0 jour	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)	Total
(A) Tranche de retard de paiement							
Nombres de factures concernées	95	X				56	1,541,370
Montant total des factures concernées (TTC)	739,059	498,743	180,766	-	122,802	802,311	
Pourcentage du montant total des achats de l'exercice	8%	5%	2%	-	1%	9%	
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées							
Nombre de factures exclues	0	0	0	0	0	0	
Montant total des factures exclues	0	0	0	0	0	0	
(C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délai légal - article L. 441-6 ou article L. 443-1 du Code de commerce)							
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	- Délais contractuels : (préciser) - Délais légaux (préciser)						

	2017	2016
Achats de matière premières et autres appro.	232,341	231,353
Autres achats et charges externes	8,974,009	6,232,695
	9,206,350	6,464,048

31/12/2016	0 jour	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)	Total
(A) Tranche de retard de paiement							
Nombres de factures concernées	71	X				32	848,232
Montant total des factures concernées (TTC)	527,749	61,908	92,962	7,068	158,545	320,483	
Pourcentage du montant total des achats de l'exercice	6%	1%	1%	0%	2%	3%	
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées							
Nombre de factures exclues	0	0	0	0	0	0	
Montant total des factures exclues	0	0	0	0	0	0	
(C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délai légal - article L. 441-6 ou article L. 443-1 du Code de commerce)							
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	- Délais contractuels : (préciser) - Délais légaux (préciser)						

20.9.10 **Tableau des résultats**

Nature des indications	Exercice 2013	Exercice 2014	Exercice 2015	Exercice 2016	Exercice 2017
I - CAPITAL DE FIN D'EXERCICE					
a) Capital social	753 927	753 927	1 239 100	1 244 700	2 692 682
b) Nombre d'actions émises	753 927	753 927	6 195 501	6 223 501	13 463 413
c) Nombre d'obligations convertibles en actions	-	-	-	-	-
II - OPERATIONS ET RESULTATS DE L'EXERCICE					
a) Chiffre d'affaires hors taxes	5 976	5 847	7 286	-	-
b) Bénéfices avant impôt, amortissements et provisions	(437 311)	(404 932)	(2 505 507)	(8 481 021)	(11 486 395)
c) Impôts sur les bénéfices	(215 822)	(153 104)	(453 882)	(1 604 291)	(2 544 801)
d) Bénéfices après impôts, amortissements et provisions	(394 015)	(536 512)	(2 874 787)	(7 247 084)	(9 283 880)
e) Montant des bénéfices distribués	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
III - RESULTAT PAR ACTION					
a) Bénéfice après impôts, mais avant amortissements et provisions	(0,31)	(0,36)	(0,33)	(1,36)	(0,66)
b) Bénéfice après impôts, amortissements et provisions	(0,52)	(0,71)	(0,46)	(1,16)	(0,69)
c) Dividende versé à chaque action	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
IV - PERSONNEL					
a) Nombre de salariés	8	8	7	13	18
b) Montant de la masse salariale	426 560	450 332	730 584	1 202 495	1 431 177
c) Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de (Sécurité Sociale, œuvre, etc.)	154 140	205 115	366 902	551 750	645 047

20.9.11 **Montant des prêts à moins de deux années consenties par la Société, à titre accessoire à son activité principale, à des microentreprises, des PME ou à des entreprises de taille intermédiaire avec lesquels elle entretient des liens économiques le justifiant conformément à l'article L.511-6, 3 bis, alinéa 2 du Code monétaire et financier**

Néant.

20.9.12 **Injonctions ou sanctions pécuniaires pour pratiques anticoncurrentielles prononcées par l'Autorité de la concurrence conformément à l'article L.464-2 du Code de commerce**

Néant.

20.9.13 **Prises de participation et prises de contrôle**

Conformément aux dispositions des articles L.233-6 et L.247-1 du Code de commerce, il est précisé que la Société n'a pris aucune participation significative ou aucun contrôle dans des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français au cours de l'exercice 2017.

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 2.692.682,60 euros divisé en 13.463.413 actions ordinaires de 0,20 € de nominal chacune, entièrement libérées.

L'évolution du capital social et du nombre d'actions en circulation au cours de l'exercice est décrite au paragraphe 20.1 « Etat de variation des capitaux propres » du présent Document de Référence, ainsi que dans la Note 8.1 « Variation des capitaux propres » du paragraphe 27.1 du présent Document de Référence.

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 mai 2018 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 : 3.500.000 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 le autorités de marché et aux époques que les 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 mai 2018 :

- 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 2017, 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 2017 sont les suivantes (uniquement dans le cadre du contrat de liquidité susvisé) :

- Titres achetés	185 510 pour 723 729,86 €
Valeur nominale	0,20 €
Cours moyen des achats	3,9013 €
Nombre d'actions vendues	193 722 pour 815 281,79 €
Cours moyen des ventes	4,2085 €
Nombre d'actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice	29 909
Valeur évaluée au cours moyen d'achat	29 909 titres à 5.290042 € soit 116 683,98 €

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	BSPCE ₂₀₁₇	BSA ₂₀₁₇
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	Christine BALDUCCI, Louis GUIBOUT, Mathilde LATIL, Marie-Noëlle LY, Maria GUETSOVA, Carole BATARD, Sissi ON, Delphine LINARD, Stanislas VEILLET, René LAFONT, Jean-Christophe MONTIGNY, Susanna DEL SIGNORE, Waly DIOH, Philippe DUPONT et Pierre J. DILDA	Jean-Gérald GALVEZ, Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH, Nadine COULM et Jean FRANCHI
Date de l'Assemblée Générale	22 mai 2015	27 mai 2015	27 mai 2015	27 mai 2015	16 juin 2016	16 juin 2017	16 juin 2017
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	21 juillet 2017	21 juillet 2017

Type de titres	BSPCE ₁₋₂₀₁₅	BSPCE ₂₋₂₀₁₅	BSA _{2015D}	BSA ₂₀₁₅	BSA Bracknor	BSPCE ₂₀₁₇	BSA ₂₀₁₇
					par le Conseil d'administration en date du 3 avril 2017		
Nature de l'action à souscrire	Action ordinaire						
Prix d'émission	N/A	N/A	0,60 €	0,80 €	N/A	N/A	0,30 €
Valeur unitaire comptabilisée en IFRS	N/A	N/A	N/A	8,88€	N/A	N/A	2,12€
Valeur comptabilisée dans les comptes IFRS	238k €	1.214k €	N/A	480k €	N/A	226k €	143k €
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 les BSPCE ₂₋₂₀₁₅ attribués le 15 mars 2016	6 €	8,40 €	3,33 €	3,30 €	3,30 €
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	1 BSPCE ₂₀₁₇ donne droit à 1 action	1 BSA ₂₀₁₇ 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	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

Type de titres	BSPCE ₁₋₂₀₁₅	BSPCE ₂₋₂₀₁₅	BSA _{2015D}	BSA ₂₀₁₅	BSA Bracknor	BSPCE ₂₀₁₇	BSA ₂₀₁₇
Conditions générales d'exercice	Etre salarié ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date d'exercice	Etre salarié ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date d'exercice	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 et le 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	Etre salarié ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date d'exercice	A concurrence (i) de 33,33 % entre la date de souscription et le 1 ^{er} anniversaire de la date de souscription, (ii) 66,66% entre le 1 ^{er} anniversaire et le 2 ^{ème} anniversaire de la date de souscription et au plus tard à compter de la date de souscription
		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 et le 2 ^{ème} anniversaire de la date d'émission et (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				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 et le 2 ^{ème} anniversaire de la date d'émission, (iii) de 100 % à compter du 2 ^{ème} anniversaire de la date d'émission et au plus tard 4 ans à compter de la date d'émission	

Type de titres	BSPCE ₁₋₂₀₁₅	BSPCE ₂₋₂₀₁₅	BSA _{2015D}	BSA ₂₀₁₅	BSA Bracknor	BSPCE ₂₀₁₇	BSA ₂₀₁₇
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)	354.000	72.000
Nombre de bons exerçables à la date de ce jour	152.000	296.133	189.748	48.000	431.184	354.000	72.000
Nombre de bons exercés à la date de ce jour	43.000	Aucun	80.666	6.000	Aucun	Aucun	Aucun
Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites	152.000	444. 200 ⁽¹⁾	189.748	48.000	431.184	354.000	72.000
Total	152.000	444. 200 ⁽¹⁾	189.748	48.000	431.184	354.000	72.000

(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	BSPCE ₂₀₁₇
Stanislas VEILLET	Président - Directeur Général	58.500	198.800	N/A	N/A	148.000
René LAFONT	Fondateur - salarié	58.500	39.700	N/A	N/A	29.000
Jean-Christophe MONTIGNY	Salarié	63.000	106.000	N/A	N/A	79.000
Philippe GUILLET	Salarié	N/A	39.700	N/A	N/A	N/A
	Salarié	N/A	20.000	N/A	N/A	15.000

Waly DIOH						
Philippe DUPONT	Salarié	N/A	20.000	N/A	N/A	15.000
Pierre DILDA	Salarié	N/A	N/A	20.000	N/A	15.000
Susanna Del Signore	Salarié	N/A	N/A	N/A	39.700	29.000
Christine BALDUCCI	Salariée	N/A	N/A	N/A	N/A	3.000
Louis GUIBOUT	Salarié	N/A	N/A	N/A	N/A	3.000
Mathilde LATIL	Salariée	N/A	N/A	N/A	N/A	3.000
Marie-Noelle LY	Salariée	N/A	N/A	N/A	N/A	3.000
Maria GUETSOVA	Salarié	N/A	N/A	N/A	N/A	3.000
Carole BATARD	Salariée	N/A	N/A	N/A	N/A	3.000
Sissi ON	Salarié	N/A	N/A	N/A	N/A	3.000
Delphine LINARD	Salariée	N/A	N/A	N/A	N/A	3.000
Total attribués		195.000 (dont 152.000 en vigueur à ce jour)	424.200 (dont 384 500 en vigueur à ce jour)	20.000	39.700	354.000
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 16 juin 2017 mettent fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée.

⁽²⁾ Il est précisé que Monsieur Jean-Christophe MONTIGNY a exercé 15.000 BSPCE1-2015 le 27 septembre 2017 et par conséquent, il existe 152.000 BSPCE2017 en vigueur à la date du présent document de référence

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	BSA ₂₀₁₇
Nadine COULM	Administrateur	18.000	N/A	N/A	18.000
Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	Administrateur	18.000	N/A	N/A	18.000
Jean-Gérard GALVEZ	Administrateur	18.000	N/A	N/A	18.000
Jean FRANCHI	Administrateur	N/A	N/A	N/A	18.000
		N/A	189.748	N/A	N/A

Anciens titulaires d'Obligations Biophytis _{2015D}				
Bracknor	N/A	N/A	431.184	N/A
Total attribués	54.000 (dont 48.000 en vigueur à ce jour)	189.748	431.184	72.000
BSA non encore attribués ⁽¹⁾	0	0	N/A	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 16 juin 2017 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
- Pour les prochaines émissions de BSA au profit des administrateurs, la Société publiera les éléments justifiant l'émission de ces BSA à la juste valeur.

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 ORNANE et l'exercice de la totalité des BSA Bracknor.	0,76%	0,69%

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 330 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 (i) l'Assemblée Générale en date du 16 mai 2018 statuant à titre ordinaire (« **AGO** ») et (ii) l'Assemblée Générale en date du 4 juin 2018 (« **AGE** ») statuant à titre extraordinaire sont synthétisées ci-dessous :

Résolutions	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
6 ^{ème} Résolution de l'AGE	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) : 3 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros **	Note 1	26 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 3 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros
7 ^{ème} Résolution de l'AGE	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) : 3 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros **	-	26 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 3 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros
8 ^{ème} Résolution de l'AGE	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) : 3 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 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) : 3 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros
9 ^{ème} Résolution de l'AGE	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) : 3 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 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) : 3 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros

Résolutions	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
10 ^{ème} Résolution de l'AGE	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) : 3 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 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) : 3 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros
11 ^{ème} Résolution de l'AGE	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) : 3 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 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) : 3 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros
12 ^{ème} Résolution de l'AGE	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	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 de l'AGE	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 269.268,20 euros	Conformément aux dispositions des articles L.3332-19 et L.3332-20 du Code de travail	18 mois	-	-
15 ^{ème} Résolution de l'AGO	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)
16 ^{ème} Résolution de l'AGE	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
17 ^{ème} à 20 ^{ème} Résolutions de l'AGE	Délégation de compétence et autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission de BSA ₂₀₁₈ , BSPCE ₂₀₁₈ , d'actions gratuites (AGA ₂₀₁₈), d'options de souscription et/ou d'achat d'actions (Options ₂₀₁₈), au profit de catégories de bénéficiaires ****	400.000 € pour chacune des 11 ^{ème} à 14 ^{ème} Résolutions ***	Note 2	18 mois	Non	400.000 € pour chacune des 11 ^{ème} à 14 ^{ème} Résolutions ***

* Le montant nominal du plafond des augmentations de capital autorisé s'imputera sur le montant du plafond global autorisé de 3 500 000 euros dans la 14^{ème} Résolution de l'AGE.

** 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 40 000 000 euros dans la 14^{ème} Résolution de l'AGE.

*** 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 17^{ème} à 20^{ème} Résolutions de l'AGE,
- dans le cadre de l'usage des délégations octroyées par les 6^{ème} à 13^{ème} Résolutions de l'AGE, et
- en application de toute convention conclue à la suite de l'usage, antérieurement à l'AGE, de toute délégation octroyée par toute décision antérieure à l'AGE, et dont l'exécution se poursuivrait postérieurement à l'AGE.

**** Catégories de bénéficiaires des délégations de la 8^{ème} Résolution de l'AGE et des 17^{ème} à 20^{ème} Résolutions de l'AGE :

L'allocation des titres (8^{ème} Résolution de l'AGE) 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 Euronext Growth 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 BSA₂₀₁₈ (17^{ème} Résolution de l'AGE) 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 BSPCE₂₀₁₈ (18^{ème} Résolution de l'AGE) 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 AGA₂₀₁₈ (19^{ème} Résolution de l'AGE) est réservée au profit de salariés et mandataires sociaux.

L'allocation des Options₂₀₁₈ (20^{ème} Résolution de l'AGE) 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 BSA₂₀₁₈, BSPCE₂₀₁₈, Options₂₀₁₈) :

1. Le prix d'exercice des BSA₂₀₁₈ : 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 BSPCE₂₀₁₈ 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 des dites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque BSPCE₂₀₁₈, sous réserve que les actions ordinaires à émettre lors de l'exercice des BSPCE₂₀₁₈ 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 BSPCE₂₀₁₈ 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 Options₂₀₁₈ : aussi longtemps que les actions seront admises aux négociations sur un marché boursier nord-américain et/ou sur Euronext Growth, 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 €

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	Division par 100 du nominal	NA	NA	NA	267.000	1 €	267.000 €	NA
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	NA	NA	NA	3.769.635	0,20 €	753.927 €	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
	actions ordinaires							
10 juillet 2015	Augmentation de capital – Admission sur Euronext Growth – Emission d'actions ordinaires	334.500 €	9.700.500 €	1.672.500	5.442.135	0,20 €	1.088.427 €	6 €
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	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
	25 bons d'émission d'obligations							
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
10 octobre 2017	Augmentation de capital	397.800€	10.044.450	1.989.000	11.935.413	0,20	2.387.082,60	5,25€
26 octobre 2017	Augmentation de capital – Exercice de 15.000 BSPCE ₁₋₂₀₁₅	3.000€	27.900	15.000	11.950.413	0,20	2.390.082,60	2,06€
31 octobre 2017	Augmentation de capital	302.600	7.262.400	1.513.00	13.463.413	0,20	2.692.682,60	5

Evolution de la répartition du capital de la Société sur les 2 derniers exercices (base non diluée) :

	Au 26 février 2018		Au 31 décembre 2016	
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	0,50%	66 666	0,50%
Administrateurs ⁽²⁾	17 365	0,12%	17 365	0,12%
Fonds SEVENTURE PARTNERS	0	0,00%	482 313	0,00%
Fonds CM-CIC	0	0,00%	554 487	0,00%
Sous Investisseurs Institutionnels total	0	0,00%	1 036 800	0,00%
Stanislas VEILLET - Président - Directeur Général	1 469 271	10,91%	1 293 833	10,91%
Salarié autre que fondateurs	42 544	0,32%	25 000	0,32%
H.M Conseils ⁽³⁾	11 365	0,084%	11 365	0,084%
METABRAIN RESEARCH	0	0,00%	408 635	0,00%
Actions auto-détenues au 31 janvier 2018	34 909	0,26%	38 121	0,26%
Flottant	11 832 658	74,44%	3 325 716	74,44%
TOTAL	13 463 413	100%	6 223 501	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 suivants 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 Euronext Growth, 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 Cadre 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 a été prorogé par un avenant en date du 1^{er} août 2017 pour une durée de douze (12) mois soit jusqu'au 31 juillet 2018.

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 182.601 euros au cours de l'exercice 2017.

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.

Le Contrat d'Application n'a pas été renouvelé. La Société procède désormais par envoi à Metabrain de bons de commande. Au cours de l'exercice 2017, le montant total de l'ensemble des bons de commande s'est élevé à EUR 193.104 pour l'exercice 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 consultants

La Société a conclu plusieurs accords de consultants

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. 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.

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.

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.

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.

Au titre des contrats de consultant mentionnés ci-avant, la Société a encouru une charge de EUR 75.745 euros lors de l'exercice 2017.

22.1.5 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.

22.1.6 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 1.557.435 euros au cours de l'exercice 2017.

22.1.7 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 686.119 euros au cours de l'exercice 2017.

Il est précisé que la Société a choisi SGS pour conduire l'étude clinique MACA-PK de son candidat médicament Macuneos dans le traitement de la DLMA. MACA-PK a pour objectif l'étude de la sécurité, de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique de Macuneos chez des volontaires sains en 2017 puis chez des patients atteints de la DMLA sèche en 2018. Un accord de principe a été conclu et un contrat est en cours de formalisation.

22.1.8 Contrats de prestation de services relatif à la plateforme de données cliniques SARA

a) Contrat BlueCompanion SARA DATA

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 SARA DATA** »).

Le Contrat BlueCompanion SARA DATA a été conclu avec effet rétroactif au 1^{er} juin 2016 et prendra fin au 31 décembre 2017.

Au titre du Contrat BlueCompanion SARA DATA, 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 SARA DATA prévoit une clause de confidentialité des informations échangées au cours de l'exécution du contrat, pour la durée du Contrat BlueCompanion SARA DATA et deux (2) années à compter de son expiration.

Le Contrat BlueCompanion SARA DATA prévoit expressément que l'intégralité des droits de propriété intellectuelle des développements réalisés par BlueCompanion dans le cadre du Contrat BlueCompanion SARA DATA sera cédée à Biophytis au fur et à mesure.

Par un avenant en date du 22 décembre 2017, la durée du Contrat BlueCompanion SARA DATA a été prolongée jusqu'au 31 décembre 2018.

b) Contrat BlueCompanion SARA INT

La Société et BlueCompanion ont conclu un contrat de prestation de services relatif à une seconde plateforme numérique (le « **Contrat BlueCompanion SARA-INT** »).

Le Contrat BlueCompanion SARA-INT a été conclu avec effet rétroactif au 1^{er} septembre 2017 et prendra fin au 30 juin 2019.

Au titre du Contrat BlueCompanion SARA-INT, BlueCompanion assiste la Société en vue de concevoir, développer et déployer une plateforme numérique dans le cadre de l'étude SARA-INT afin de permettre à la Société de collecter et analyser les données nécessaires au développement de Sarconeos.

Le Contrat BlueCompanion SARA-INT prévoit une clause de confidentialité des informations échangées au cours de l'exécution du contrat, pour la durée du Contrat BlueCompanion SARA-INT et deux (2) années à compter de son expiration.

Le Contrat BlueCompanion SARA-INT prévoit expressément que l'intégralité des droits de propriété intellectuelle des développements réalisés par BlueCompanion dans le cadre du Contrat BlueCompanion SARA-INT sera cédée à Biophytis au fur et à mesure.

Au titre des Contrats BlueCompanion SARA-DATA et BlueCompanion SARA-INT, la Société a encouru une charge de 260.800 euros au cours de l'exercice 2017.

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 ¹³⁰	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) ¹³¹ En cours	30.04.2018	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.

¹³⁰ Lorsque les versements des subventions/prêts sont prévus par tranche ou échéancier

**23 INFORMATIONS
DÉCLARATIONS
D'INTÉRÊTS** **PROVENANT
D'EXPERTS ET** **DE TIERS,
DÉCLARATIONS**

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 *Euronext Growth* 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.

SORBONNE UNIVERSITÉ, Université Pierre et Marie Curie (Paris VI)

SORBONNE UNIVERSITÉ 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, SORBONNE UNIVERSITÉ 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.

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.

27 ANNEXES

27.1 COMPTES ANNUELS DE LA SOCIETE ETABLIS POUR L'EXERCICE CLOS AU 31 DECEMBRE 2017

Bilan – Actif

BIOPHYTIS	Notes	31/12/2017			31/12/2016
		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					
Concessions, brevets, droits similaires	3.1	2 406	397	2 009	2 125
Autres immobilisations incorporelles					
IMMOBILISATIONS CORPORELLES					
Terrains					
Constructions					
Installations techniq., matériel, outillage	3.1	185	55	130	69
Autres immobilisations corporelles	3.1	102	38	64	49
Immobilisations en cours					
Avances et acomptes					
IMMOBILISATIONS FINANCIERES					
Autres participations	3.2	296	296	-	-
Créances rattachées à des participations	3.2	603	603	-	-
Autres immobilisations financières	3.2	0		0	0
TOTAL ACTIF IMMOBILISE		3 592	1 390	2 202	2 244
STOCKS ET EN-COURS					
Matières premières, approvisionnements					
Produits intermédiaires et finis					
Marchandises					
Avances, acomptes versés/commandes		-	-	-	112
CREANCES					
Créances clients & cptes rattachés					
Autres créances	4	3 693	372	3 321	2 581
Capital souscrit et appelé, non versé					
DIVERS					
Valeurs mobilières de placement	6	138	-	138	147
Disponibilités	6	20 026	-	20 026	3 134
COMPTES DE REGULARISATION					
Charges constatées d'avance	7	235	-	235	144
TOTAL ACTIF CIRCULANT		24 092	372	23 720	6 118
Prime de remboursement des obligations					
Ecart de conversion actif		25	-	25	
TOTAL ACTIF		27 709	1 761	25 947	8 362

Bilan – Passif

BIOPHYTIS				
Bilan - Passif en K€		Notes	31/12/2017	31/12/2016
CAPITAUX PROPRES				
Capital social ou individuel	8		2 693	1 245
Primes d'émission, de fusion, d'apport	8		43 727	19 123
Ecarts de réévaluation			-	-
Réserve légale			-	-
Réserves statutaires ou contractuelles			-	-
Réserves réglementées			-	-
Autres réserves			-	-
Report à nouveau			(15 840)	(8 592)
RESULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)			(9 284)	(7 247)
Subventions d'investissements			-	-
Provisions réglementées			-	-
TOTAL CAPITAUX PROPRES			21 296	4 528
AUTRES FONDS PROPRES				
Produits des émissions de titres participatifs			-	-
Avances conditionnées	11		966	999
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES			966	999
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES				
Provisions pour risques	10		25	-
Provisions pour charges			-	-
TOTAL PROVISIONS			25	-
DETTES				
Emprunts obligataires convertibles	12			
Autres emprunts obligataires				
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	13		23	53
Concours bancaires courants			7	5
Emprunts, dettes fin. Divers			0	0
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	14		2 401	1 918
Dettes fiscales et sociales	14		1 117	721
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	14		-	40
Autres dettes	14		87	54
COMPTES DE REGULARISATION				
Produits constatés d'avance	7		26	32
TOTAL DETTES			3 661	2 823
Ecarts de conversion passif			-	11
TOTAL PASSIF			25 947	8 362

Compte de résultat

BIOPHYTIS		31/12/2017	31/12/2016
Compte de résultat en K€	Notes	12 mois	12 mois
PRODUITS D'EXPLOITATION			
Ventes de marchandises		-	-
Production vendue		-	-
CHIFFRE D'AFFAIRES NET			
<hr/>			
Production stockée		-	-
Subventions d'exploitation		-	10
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges		20	12
Autres produits		5	0
<hr/>			
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION		25	21
<hr/>			
CHARGES D'EXPLOITATION			
Achats de marchandises		-	-
Variation de stock de marchandises		-	-
Achats matières premières, autres approvisionnements		232	231
Variations de stock de matières premières et approvisionnements		-	-
Autres achats et charges externes		8 974	6 233
Impôts, taxes et versements assimilés		232	179
Salaires et traitements		1 431	1 202
Charges sociales		645	552
DOTATIONS D'EXPLOITATION			
Dotations aux amortissements sur immobilisations		167	136
Dotations aux provisions sur actif circulant		-	-
Dotations aux provisions pour risques et charges		-	-
Autres charges		87	54
<hr/>			
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION		11 769	8 587
<hr/>			
RESULTAT D'EXPLOITATION		(11 744)	(8 566)
<hr/>			
Produits financiers	17	134	59
Charges financières	17	217	342
<hr/>			
RESULTAT FINANCIER		(83)	(283)
<hr/>			
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS		(11 827)	(8 849)
<hr/>			
Produits exceptionnels		-	-
Charges exceptionnelles	18	2	2
<hr/>			
RESULTAT EXCEPTIONNEL		(2)	(2)
<hr/>			
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise			
Impôts sur les bénéfices	19	(2 545)	(1 604)
<hr/>			
BENEFICE OU PERTE DE L'EXERCICE		(9 284)	(7 247)

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 2017.

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 2017 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 26 mars 2018.

1.1 Information relative à la Société et à son activité

Créée en septembre 2006, la société Biophytis 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.

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

Janvier 2017

- Regroupement de l'ensemble des effectifs de la Société sur le campus Jussieu de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), partenaire scientifique historique de la Société.

Mars 2017

- La Société confirme le bon profil pharmacocinétique chez le sujet sain âgé, la fenêtre thérapeutique du produit Sarconeos, et précise les posologies qui seront retenues pour l'essai clinique de phase 2b SARA-INT.
- Ouverture des premiers centres cliniques dans le cadre de l'étude observationnelle SARA-OBS en Europe et début du recrutement des patients.

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 »)

Mai 2017

- Approbation de l'ouverture de deux centres cliniques par les autorités réglementaires américaines et début du recrutement de patients sarcopéniques aux Etats-Unis.
- Emission d'une 1^{ère} tranche de 300 Obligations Remboursables en Numéraire ou en Actions Nouvelles ou Existantes (ORNANEs) ainsi que de 30 ORNANE au titre de la commission d'engagement au profit de Bracknor Fund. Les ORNANEs sont assorties de l'émission de 225 225 BSA.
Ces 330 obligations ont été intégralement remboursées par l'émission de 1 385 085 actions.

Juillet 2017

- Emission d'une 2^{ème} tranche de 300 Obligations Remboursables en Numéraire ou en Actions Nouvelles ou Existantes (ORNANEs), d'une valeur nominale totale de 3,0 M€, assortie de l'émission de 205 959 BSA, au profit de Bracknor Fund.
Ces 300 obligations ont été intégralement remboursées par l'émission de 1 027 396 actions.

Octobre 2017

- Réalisation d'un placement privé de 10,4 M€ auprès d'investisseurs institutionnels en Europe et aux Etats-Unis par l'émission de 1 989 000 actions nouvelles au prix unitaire de 5,25 €.
- Obtention de l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) pour démarrer aux Etats-Unis l'étude interventionnelle de phase 2b SARA-INT du candidat médicament Sarconeos dans la sarcopénie.
- Réalisation d'un placement privé de 7,5 M€ par l'émission de 1 513 000 actions nouvelles au prix unitaire de 5 €.

Décembre 2017

- Obtention de l'autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) pour conduire en Belgique l'étude interventionnelle de phase 2b SARA-INT du candidat médicament Sarconeos dans la sarcopénie.

1.3 Evénements postérieurs à la clôture

Mars 2018 :

- Dépôt d'une demande de désignation de médicament orphelin pour Sarconeos dans la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et présentation de MYODA, le nouveau programme de développement clinique de Sarconeos dans la DMD.

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 9 284 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 pour 20 M€ ;
- L'utilisation possible de la ligne de financement mise en place avec Bracknor Fund Limited et pouvant donner lieu à un financement additionnel de 9 M€.

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.

Contrat de liquidité

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 Frais d'augmentation de capital

Les frais d'augmentation de capital et d'apport sont directement imputés sur le montant des primes d'émission et d'apport. Il est précisé que les frais relatifs aux ORNANES sont maintenus en charges (cf. note 2.11).

2.9 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.

2.10 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.

2.11 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.

2.12 Instruments financiers – ORNANE

Un instrument financier ne répondant pas à la définition des capitaux propres est classé dans une rubrique intermédiaire entre les capitaux propres et les dettes, dès lors qu'en application des clauses du contrat et des conditions économiques de l'émission, le remboursement de l'instrument est sous le contrôle exclusif de l'émetteur.

Chaque tranche de l'ORNANE est comptabilisée à la date d'émission en autres fonds propres. Les frais relatifs à cet instrument financier sont immédiatement pris en charge.

2.13 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.

2.14 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.

2.15 Résultat financier

Le résultat financier comprend principalement :

- des dotations aux dépréciations sur compte courant,
- 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€)	31/12/2016	Acquisitions	Cessions	31/12/2017
Autres postes d'immobilisations incorporelles	2 414	4	(12)	2 406
Total immobilisations incorporelles	2 414	4	(12)	2 406
Installations techniques, matériel et outillages industriels	107	82	(4)	185
Installations générales, agencements, aménagements	45	12	(12)	44
Matériel de bureau, informatique, mobilier	47	30	(19)	58
Total immobilisations corporelles	199	123	(36)	287
TOTAL GENERAL	2 613	128	(47)	2 693

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2016	Dotations	Reprises	31/12/2017	Valeurs nettes 31/12/2017
Autres postes d'immobilisations incorporelles	289	120	(12)	397	2 009
Total immobilisations incorporelles	289	120	(12)	397	2 009
Installations techniques, matériel et outillages industriels	37	22	(4)	55	130
Installations générales, agencements, aménagements	13	14	(12)	15	29
Matériel de bureau, informatique, mobilier	31	11	(18)	24	34
Total immobilisations corporelles	81	47	(34)	94	193
TOTAL GENERAL	369	167	(46)	491	2 202

3.2 Immobilisations financières

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2016	Augmentations	Diminutions	31/12/2017
Autres participations	296	-	-	296
Créances rattachées à des participations	603	-	-	603
Autres immobilisations financières	0	-	-	0
Total immobilisations financières	899	-	-	899

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2016	Dotations	Reprises	31/12/2017	Valeurs nettes 31/12/2017
Autres participations	296	-	-	296	-
Créances rattachées à des participations	603	-	-	603	-
Autres immobilisations financières	-	-	-	-	0
Total immobilisations financières	899	-	-	899	0

Les immobilisations financières sont constituées de :

- titres de participation et créances rattachées de la filiale Instituto Biophytis Do Brasil pour respectivement 295 K€ et 603 K€, 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 » au 31 décembre 2017 ainsi que leurs ventilations à un an au plus ou plus d'un an :

ETATS DES CREANCES (Montants en K€)	31/12/2017		
	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Créances rattachées à des participations (1)	603	-	603
Total de l'actif immobilisé	603	-	603
De l'actif circulant			
Etat - Crédit Impôt Recherche (5)	2 549	2 549	-
Etat - Crédit d'impôt compétitivité des entreprises (2)	9	9	-
Taxe sur la valeur ajoutée (3)	709	709	-
Groupe (4)	367	-	367
Produits à recevoir	4	4	-
Autres débiteurs	5	5	-
Fournisseurs débiteurs	49	49	-
Total de l'actif circulant	3 693	3 326	367
Charges constatées d'avance	235	235	-
Total général	4 531	3 561	970

- (1) Les créances rattachées à des participations correspondent aux créances détenues sur la filiale Biophytis Do Brasil.
- (2) 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.
- (3) Les créances de TVA sont relatives principalement à la TVA déductible.
- (4) Les créances groupe sont relatives à la filiale Biophytis Inc.
- (5) 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. La créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») est constitué du CIR 2017 de 2 549 K€ dont le remboursement est attendu sur 2018.

Note 5 : Détail des produits à recevoir

DETAIL DES PRODUITS A RECEVOIR (Montants en K€)	31/12/2017	31/12/2016
Autres créances		
Divers produit à recevoir	4	33
Total autres créances	4	33
Total général	4	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€)	31/12/2017	31/12/2016
Contrat de liquidité	327	245
Comptes à terme	10 001	2 001
Comptes bancaires et caisse	9 835	1 035
Total Valeurs Mobilières de Placement et Trésorerie	20 163	3 281

Le contrat de liquidité est constitué :

- d'une réserve de trésorerie pour 190 K€,
- d'actions propres pour 137 K€.

Au 31 décembre 2017, la Société détient deux dépôts à terme à échéance en janvier 2018 dont les valeurs nominales respectives sont de 7 000 K€ et 3 000 K€.

Contrat de liquidité

Suite à son introduction en bourse sur le marché Euronext Growth (anciennement 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€)	31/12/2017	31/12/2016
Prestations de recherche	182	100
Locations mobilières	2	2
Honoraires	19	18
Frais de déplacement	5	13
Assurances	25	7
Divers	2	3
Total des charges constatées d'avance	235	144

Le montant des charges constatées d'avance ne concerne que des charges d'exploitation.

Les produits constatés d'avance s'élèvent à 26 K€ au 31 décembre 2017 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.

Note 8 : Capitaux propres

8.1 Variation des capitaux propres

La variation des capitaux propres sur les exercices 2016 et 2017 s'analyse comme suit :

BIOPHYTIS Variation des capitaux propres Montant en K€	Capital Nombre d'actions	Capital	Primes d'émission	Report à nouveau	Résultat	Capitaux propres totaux
Au 31 décembre 2016	6 223 501	1 245	19 123	(8 592)	(7 247)	4 528
Affectation du résultat 2016				(7 247)	7 247	-
Résultat net 2017					(9 284)	(9 284)
Augmentation de capital	4 812 431	962	20 779			21 742
Conversion d'obligations	2 412 481	482	5 818			6 300
Exercice de BSPCE	15 000	3	28			31
Souscription de BSA			22			22
Frais relatifs à l'augmentation de capital			(2 043)			(2 043)
Au 31 décembre 2017	13 463 413	2 693	43 727	(15 840)	(9 284)	21 296

La Société a procédé à plusieurs placements privés générant une augmentation de capital de 962 K€ et une prime d'émission de 20 779 K€ se décomposant ainsi :

- En avril 2017 :
 - un placement privé d'un montant de 3,2 M€ par l'émission de 1 117 449 actions nouvelles au prix unitaire de 2,85 €. Cette opération a généré une augmentation de capital de 223 K€ et une prime d'émission de 2 961 K€.
 - une augmentation de capital souscrite par le management de la Société de 550 K€ par l'émission de 192 982 actions nouvelles au prix unitaire de 2,85 €. Cette opération a généré une augmentation de capital de 39 K€ et une prime d'émission de 511 K€.
- En octobre 2017 :
 - un placement privé d'un montant de 10,4 M€ par l'émission de 1 989 000 actions nouvelles au prix unitaire de 5,25 €. Cette opération a généré une augmentation de capital de 398 K€ et une prime d'émission de 10 044 K€.
 - un placement privé d'un montant de 7,6 M€ par l'émission de 1 513 000 actions nouvelles au prix unitaire de 5 €. Cette opération a généré une augmentation de capital de 303 K€ et une prime d'émission de 7 262 K€.

Par ailleurs, 630 obligations détenues par Bracknor Fund Limited (cf. note 12) ont été remboursées en actions nouvelles générant l'émission de 2 412 481 actions d'une valeur nominale de 0,20 €, soit une augmentation de capital de 482 K€ et une prime d'émission de 5 818 K€.

Enfin, suite à l'exercice de BSPCE au cours de l'exercice, le capital social a été augmenté de 3 K€ par émission de 15 000 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	31/12/2017	31/12/2016
Capital (en K€)	2 693	1 245
Nombre d'actions	13 463 413	6 223 501
dont Actions ordinaires	13 463 413	6 223 501
Valeur nominale (en K€)	0,20 €	0,20 €

Le capital social est fixé à la somme de 2 692 682,60 €. Il est divisé en 13 463 413 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.

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 2017, la Société détient 29 909 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 maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2016	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 €
BSA ₂₀₁₇	21/07/2017	72 000	21/07/2021	3,30 €

Type	Date d'attribution						Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2016	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2017	
BSA ₂₀₁₅	04/08/2015	48 000				48 000	48 000
BSA ₂₀₁₇	21/07/2017		72 000			72 000	72 000 *
Total		48 000	72 000	-	-	120 000	120 000

* 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 ₂₀₁₅	1/3 au 04/08/2015	1/3 au 04/08/2016	1/3 au 04/08/2017
BSA ₂₀₁₇	1/3 au 21/07/2017	1/3 au 21/07/2018	1/3 au 21/07/2019

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 €
BSPCE ₂₀₁₇₋₁	21/07/2017	227 000	21/07/2021	3,30 €
BSPCE ₂₀₁₇₋₂	21/07/2017	127 000	21/07/2021	3,30 €

Type	Date d'attribution						Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2016	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2017	
BSPCE ₂₀₁₅₋₁	22/05/2015	167 000		(15 000)		152 000	152 000
BSPCE ₂₀₁₅₋₂	23/09/2015	384 500				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 *
BSPCE ₂₀₁₇₋₁	21/07/2017		227 000			227 000	227 000 *
BSPCE ₂₀₁₇₋₂	21/07/2017		127 000			127 000	127 000 *
Total		611 200	354 000	(15 000)	-	950 200	950 200

* 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
BSPCE ₂₀₁₇₋₁	1/3 au 21/07/2017	1/3 au 21/07/2018	1/3 au 21/07/2019
BSPCE ₂₀₁₇₋₂	1/3 au 21/07/2017	1/3 au 21/07/2018	1/3 au 21/07/2019

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	Exerçables à la clôture 31/12/2017	Exerçables sous conditions	Caducs
Stanislas VEILLET	22/05/2015	BSPCE	58 500			58 500	-	
	23/09/2015	BSPCE	198 800			198 800	-	
	21/07/2017	BSPCE	148 000			49 333	98 667	
	TOTAL		405 300	-	-	306 633	98 667	-
Nadine COULM	04/08/2015	BSA	18 000			18 000	-	
	21/07/2017	BSA	18 000			6 000	12 000	
	TOTAL		36 000	-	-	24 000	12 000	-
Marie Claire JANAILHAC FRITSCH	04/08/2015	BSA	18 000		6 000	12 000	-	
	21/07/2017	BSA	18 000			6 000	12 000	
	TOTAL		36 000	-	6 000	18 000	12 000	-
Jean Gérard GALVEZ	04/08/2015	BSA	18 000			18 000	-	
	21/07/2017	BSA	18 000			6 000	12 000	
	TOTAL		36 000	-	-	24 000	12 000	-
Jean M. FRANCHI	21/07/2017	BSA	18 000			6 000	12 000	
	TOTAL		18 000	-	-	6 000	12 000	-

Note 10 : Provisions pour risques et charges

PROVISIONS (montant en K€)	31/12/2017				Montant fin exercice
	Montant début exercice	Dotations	Reprises avec objets	Reprises sans objets	
Provision pour perte de change	-	25			25
Total provisions pour risques et charges	-	25	-	-	25

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 Quinolía	OSEO Sarcob	BPI BIO 101	TOTAL
Au 31 décembre 2016	191	208	600	999
(+) Encaissement		52	-	52
(-) Remboursement	(73)	(13)	-	(86)
Au 31 décembre 2017	119	247	600	966

Avance remboursable OSEO – projet « Quinolía »

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 une somme supérieure à l'aide perçue.

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, le 26 juin 2017.

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 une 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 a due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser une somme supérieure à l'aide perçue.

Note 12 : Emprunts obligataires - ORNANEBSA

EVOLUTION DES EMPRUNTS OBLIGATAIRES (montant en K€)	ORNANEBSA
Au 31 décembre 2016	-
(+) Encaissement	6 000
(+) Commission d'engagement	300
(-) Conversion	(6 300)
Au 31 décembre 2017	-

Le 3 avril 2017, la Société a signé un contrat d'ORNANEBSA avec Bracknor Fund Limited permettant une levée de fonds potentielle de 15 M€, à la discrétion de la Société.

Le Conseil d'administration a décidé l'émission :

- D'une première tranche de 300 ORNANEBSA ainsi que de 30 ORNANE au titre de la commission d'engagement le 15 mai 2017 ;
- D'une deuxième tranche de 300 ORNANEBSA le 7 juillet 2017.

Ces tranches ont été intégralement remboursées en actions sur l'exercice.

La Société a ainsi la possibilité d'émettre 900 bons d'émission supplémentaires au profit de Bracknor Fund Limited, susceptibles de donner lieu à un emprunt obligataires d'un montant maximum additionnel de 9 M€ sous réserve que la précédente tranche émise soit intégralement remboursée.

Les ORNANE ont les caractéristiques suivantes :

- Valeur nominale : 10 K€
- Maturité : 12 mois
- Absence d'intérêts
- Modalités de conversion selon les modalités suivantes : $N = CA / CP$ où
 - N correspond au nombre d'actions pouvant être souscrites ;
 - CA correspond à la valeur nominale des ORNANE converties ;
 - CP correspond à 92% (i.e. décote de 8%) du plus bas des 10 cours quotidiens moyens pondérés par les volumes de l'action de la Société précédant immédiatement la date de demande de conversion et au minimum égal à la valeur nominale de l'action (0,20 €).

Il est également précisé que la Société a la possibilité de procéder au remboursement en trésorerie selon la formule suivante : $(CA / CP) \times$ Cours de bourse moyen pondéré à la date de conversion. Ces obligations ont été remboursées en actions ordinaires au cours de l'exercice (cf. note 8.1).

Note 13 : Emprunts auprès des établissements de crédit

EVOLUTION DES EMPRUNTS AUPRES DES ETABLISSEMENTS DE CREDIT (montant en K€)	OSEO- Prêt participatif
Au 31 décembre 2016	53
(+) Encaissement	-
(-) Remboursement	(30)
Au 31 décembre 2017	23

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.

Note 14 : Echéances des dettes à la clôture

ETATS DES DETTES (Montants en K€)	31/12/2017			
	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avances conditionnées				
Avances conditionnées	966	226	740	-
Total des avances conditionnées	966	226	740	-
Dettes financières				
Concours bancaires courants	7	7	-	-
Emprunts auprès d'établissements de crédit	23	23	-	-
Emprunts et dettes financières diverses	0	0	-	-
Total des dettes financières	30	30	-	-
Dettes d'exploitation				
Fournisseurs et comptes rattachés	2 401	2 401	-	-
Personnel et comptes rattachés	375	375	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	477	477	-	-
Taxe sur la valeur ajoutée	192	192	-	-
Autres impôts, taxes et versements assimilés	72	72	-	-
Autres dettes	87	87	-	-
Total des dettes d'exploitation	3 605	3 605	-	-
Total général	4 600	3 860	740	-

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€)	31/12/2017	31/12/2016
Emprunts auprès d'établissements de crédit		
Intérêts courus à payer	0	0
Total emprunts auprès d'établissements de crédit	0	0
Concours bancaires courants		
Frais à payer	7	5
Total concours bancaires courants	7	5
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		
Fournisseurs - Factures non parvenues	859	1 070
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	859	1 070
Dettes fiscales et sociales		
Personnel - provision congés payés	152	128
Personnel charges à payer	220	112
Charges sociales à payer	211	134
Etat - charges à payer	53	30
Total des dettes fiscales et sociales	637	404
Autres dettes	87	54
Total autres dettes	87	54
Total général	1 591	1 534

Note 16 : Transfert de charges

TRANSFERTS DE CHARGES (Montants en K€)	31/12/2017	31/12/2016
Avantages en nature accordés aux salariés	20	12
Total des transferts de charges	20	12

Note 17 : Produits et charges financiers

PRODUITS FINANCIERS (Montants en K€)	31/12/2017	31/12/2016
Produits d'intérêts	10	24
Produits sur cession d'actions propres	106	35
Gains de change	7	0
Reprise dépréciation des actions propres	11	-
Total des produits financiers	134	59

CHARGES FINANCIERES (Montants en K€)	31/12/2017	31/12/2016
Charges sur cession d'actions propres	35	100
Provision pour perte de change	25	-
Dotation pour dépréciation des actions propres	-	11
Dotation pour dépréciation des immobilisations financières	-	1
Dotation pour dépréciation des comptes courants	150	222
Charges d'intérêts	2	5
Pertes de change	4	3
Total des charges financières	217	342

Note 18 : Produits et charges exceptionnels

CHARGES EXCEPTIONNELLES (Montants en K€)	31/12/2017	31/12/2016
Pénalités, amendes, dons	-	1
Valeur nette comptable des éléments de l'actif cédés	2	1
Total des charges exceptionnelles	2	2

Note 19 : Impôts sur les bénéfices

Le montant comptabilisé en compte de résultat au titre de l'impôt sur les sociétés pour l'exercice 2017 est un produit relatif au Crédit Impôt Recherche (CIR) et s'est élevé à 2 545 K€.

Le montant des déficits fiscaux indéfiniment reportables dont dispose la Société s'établit à 34 200 K€ au 31 décembre 2017.

Le taux d'impôt applicable à Biophytis est le taux en vigueur en France, soit 33,33%. Ce taux diminuera progressivement à compter de 2018 pour atteindre 25% à compter de 2022.

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	31/12/2017				Total
		Rémunération fixe	Rémunération variable	Avantage en nature	Jetons de présence	
Mr Stanislas VEILLET	Président Directeur Général depuis le 22 mai 2015	150	50	20	-	220
Mr Jean-Gérard GALVEZ	Membre du Conseil d'Administration	-	-	-	24	24
Mme Micheline KERGOAT	Membre du Conseil d'Administration	-	-	-	-	-
Mme Nadine COULM	Membre du Conseil d'Administration	-	-	-	24	24
Mme Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH	Membre du Conseil d'Administration	-	-	-	24	24
Mme Jean M. FRANCHI	Membre du Conseil d'Administration	-	-	-	15	15
Total rémunérations des dirigeants		150	50	20	87	307

Les modalités d'allocation des parts variables sont établies en fonction de critères de performances. Pour les attributions d'instruments de capitaux propres destinées 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 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 2017 ayant pour objet la prorogation du contrat pour une durée supplémentaire de douze mois, sans engagement supplémentaire de commande.

Au titre de ce contrat, la Société a encouru une charge de 189 K€ au cours de l'exercice 2016 et de 182 K€ au cours de l'exercice 2017.

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 constituent 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	31/12/2017	31/12/2016
	Cadres	Cadres
Age de départ à la retraite	Départ volontaire entre 65 et 67 ans	
Conventions collectives	Industrie pharmaceutique	Commerce de détail et de gros alimentaire
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA)	1,30%	1,31%
Table de mortalité	INSEE 2017	INSEE 2015
Taux de revalorisation des salaires	2%	2%
Taux de turn-over	Moyen	Moyen
Taux de charges sociales	45%	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€)	31/12/2017	31/12/2016
Montant des engagements	114	48

21.2 Baux commerciaux

Locations immobilières

Adresse Université Pierre et Marie Curie - 4, place Jussieu - 75005 Paris
 Durée 15 décembre 2016 – 15 décembre 2018, renouvelable par avenant
 Redevance annuelle 90 700,50 € HT

Charges et engagements

Lieu	Contrats de location immobilière	Date de début effectif du bail	Date de fin du bail	Charges de location HC au 31/12/2017	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	15/12/2018	78	87	-	-

21.3 Engagements au titre des dettes financières

Engagements reçus (en K€)

Emprunt	Garanties reçues	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2017
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	23

Engagements donnés (en K€)

Emprunt	Engagements donnés	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2017
Avance remboursable OSEO - projet "Quinolnia"	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	119
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€)	31/12/2017	31/12/2016
Valeur d'origine	181	181
Amortissements :		
- cumuls exercices antérieurs	35	5
- dotations de l'exercice	36	30
Total	71	35
Redevances payées		
- cumuls exercices antérieurs	53	13
- redevances de l'exercice	53	39
Total	105	53
Redevances restant à payer		
- à un an au plus	53	53
- à plus d'un an et cinq ans au plus	-	53
- à plus de cinq ans	-	-
Total	53	105
Valeur résiduelle		
- à un an au plus	45	-
- à plus d'un an et cinq ans au plus	-	45
- à plus de cinq ans	-	-
Total	45	45
Montant pris en charge dans l'exercice	53	43

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 2017	Exercice 2016
Cadres	14,4	12,1
Total effectifs moyens	14,4	12,1

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)	226	(268)	94,6%	295	-	603	(3)	-	Dépréciation sur titres de participation : 295 K€ Dépréciation sur créance rattachée : 603 K€ Taux de clôture : 3,9729 Taux moyen : 3,6043
BIOPHYTIS INC (Etats-Unis)	0	(176)	100%	1	-	372	(189)	-	Dépréciation sur titres de participation : 1 K€ Dépréciation sur compte courant : 372 K€ Taux de clôture : 1,1993 Taux moyen : 1,1294

Note 24 : Honoraires des commissaires aux comptes

Montant HT en K€	31/12/2017		31/12/2016	
	GRANT THORNTON	ERNST & YOUNG	GRANT THORNTON	ERNST & YOUNG
Mission de commissariat aux comptes	43	45	36	38
Services autre que la certification aux comptes	17	17	25	261
Sous total	60	62	60	299
Autres prestations rendues				
- Fiscale	-	-	-	-
- Autres	-	-	-	-
Sous total	-	-	-	-
Total	60	62	60	299

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

BIOPHYTIS

Exercice clos le 31 décembre 2017

A l'Assemblée Générale de la société Biophytis,

OPINION

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre Assemblée Générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société **BIOPHYTIS** relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2017, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

FONDEMENT DE L'OPINION

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2017 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Observation

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.

JUSTIFICATION DES APPRECIATIONS

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations les plus importantes auxquelles nous avons procédé, selon notre jugement professionnel, ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués, sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues et sur la présentation d'ensemble des comptes.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

VERIFICATION DU RAPPORT DE GESTION ET DES AUTRES DOCUMENTS ADRESSES AUX ACTIONNAIRES

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les autres documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par l'article L. 225-37-4 du code de commerce.

Autres informations

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

RESPONSABILITES DE LA DIRECTION ET DES PERSONNES CONSTITUANT LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE RELATIVES AUX COMPTES ANNUELS

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

RESPONSABILITES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES RELATIVES A L'AUDIT DES COMPTES ANNUELS

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

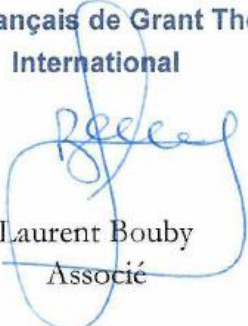
- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 25 avril 2018

Les commissaires aux comptes

Grant Thornton
Membre français de Grant Thornton
International


Laurent Bouby
Associé

Ernst & Young et Autres


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 Quignart-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 Quignart-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 Quignart-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 Quignart-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 Quignart-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 Quignart-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
FR761/¹³² - 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	

¹³² En cours de référencement

Composition alimentaire									
France									En cours de rédaction

WWW.BIOPHYTIS.COM

