



DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2018

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

Le présent Document de Référence a été déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 22 mai 2019 conformément à l'article 212-13 de son règlement général. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

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

Quelles opportunités offre le développement de Biophytis aux Etats-Unis ?

Les Etats-Unis sont le premier marché pharmaceutique au monde, qui a permis le développement d'une industrie des biotechnologies très dynamique. Nous avons souhaité bénéficier de cet environnement et nous y établir, en menant le développement clinique et réglementaire de nos candidats médicaments, dès 2016.

Nous avons créé en 2018 une équipe de développement médical à Boston, où notre Directeur Médical, Samuel Agus, est basé. Cette équipe est en charge du développement médical, clinique et réglementaire de nos candidats médicaments aux Etats-Unis, en particulier de Sarconeos, notre candidat médicament le plus avancé. L'étude SARA de Phase 2 dans la Sarcopénie se déroule essentiellement aux Etats-Unis, où nous ouvrons actuellement une vingtaine de centres cliniques. Nous préparons l'étude MYODA dans la Myopathie de Duchenne, qui se pourrait se dérouler dans plusieurs centres cliniques aux Etats-Unis et en Europe, régions où nous avons eu le statut de médicament orphelin en 2018.

Nous avons par ailleurs renforcé notre conseil d'administration avec la venue de Monsieur Eric Rowinsky en 2018, et de Madame Jean Franchi en 2017, administrateurs connaissant bien les biotechnologies américaines, et en complétant la direction administrative et financière avec la venue de Dan Schneiderman, en charge de la communication financière de la société et de la Direction financière de la filiale américaine.

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

Le développement clinique de Sarconeos dans la Sarcopénie a franchi une étape l'an dernier avec le recrutement des premiers patients en Europe et aux Etats-Unis dans l'étude de phase 2b SARA-INT. Nous avons ouvert plus de 14 centres cliniques à ce jour, essentiellement aux Etats-Unis et en Belgique, sur un total d'une trentaine de centres cliniques que nous prévoyons d'ouvrir dans ces deux pays. Nous envisageons par ailleurs d'ouvrir des centres cliniques additionnels dans au moins deux autres pays en Europe, en particulier en France et en Italie dès que nous aurons les autorisations.

Nous terminons actuellement l'étude observationnelle SARA-OBS cette année qui a permis de recruter plus de 200 patients sarcopéniques en Europe et aux Etats-Unis dans 11 centres cliniques. Nous avons pu confirmer qu'avec nos critères d'inclusion, nous recrutons des patients sarcopéniques qui sont considérés comme étant des marcheurs lents, à risque de perte de mobilité. Les premiers patients de cette étude ont déjà été inclus dans l'étude SARA-INT. La sarcopénie étant une nouvelle maladie et son diagnostic récent, le recrutement est complexe et nous ajusterons le nombre final de centres en fonction de son avancement et des moyens de la société.

Sarconeos est le candidat médicament de notre portefeuille le plus avancé et celui qui porte aujourd'hui l'essentiel de la valeur de la société. Nous poursuivons son développement dans la sarcopénie car nous pensons avoir le candidat médicament le plus avancé dans cette indication. Nous sommes actuellement une des sociétés les plus actives dans les congrès scientifiques, ayant présenté nos résultats au travers de posters ou conférences plénières à la SCWD en 2018 ou à l'ICFSR en 2019. En l'absence de traitement et avec le vieillissement de la population, les cliniciens sont à la recherche d'un traitement efficace, complémentaire à l'exercice physique.

Quand pensez-vous pouvoir démarrer le développement clinique de Sarconeos dans la myopathie de Duchenne ?

Le développement de Sarconeos dans la myopathie de Duchenne est l'opportunité de valoriser et dérisquer l'investissement déjà réalisé sur ce produit, et d'accélérer sa mise sur le marché dans cette indication pédiatrique, orpheline. Après avoir obtenu le statut de médicament orphelin en 2018 en Europe et aux Etats-Unis, nous avons sollicité l'avis scientifique de la FDA et de l'EMA sur le plan de développement clinique proposé.

Le programme clinique MYODA prévoit une première étude de phase 1-2 dans laquelle nous envisageons de recruter des enfants atteints de myopathie de Duchenne, ambulants et non ambulants, et de mesurer la sécurité et l'efficacité de doses croissantes d'une formulation pédiatrique de Sarconeos. Nous espérons ainsi pouvoir vérifier que Sarconeos non seulement permet de ralentir la perte de mobilité et de force, mais aussi de ralentir la perte de capacité respiratoire, conformément aux résultats sur des modèles animaux présentés au congrès MYOLOGY en 2019. Ralentir l'apparition d'une insuffisance respiratoire est en effet vital dans cette maladie.

Nous prévoyons de déposer cette année les demandes d'autorisation de démarrer cette étude en Europe et aux Etats-Unis.

Quelle est l'importance de Macuneos dans le développement de Biophytis ?

Le développement clinique de Macuneos dans la DMLA sèche a été repoussé, alors que nous avons priorisé le développement de Sarconeos dans un souci de concentration de nos investissements. Nous avons néanmoins poursuivi la consolidation de nos connaissances scientifiques sur le mécanisme d'action très original de ce produit et confirmant son potentiel dans plusieurs modèles animaux de la DMLA ou de la maladie de Stargardt, et avons présenté ces résultats à l'ARVO en 2019. Nous avons finalisé la formulation du produit et le dossier préclinique réglementaire qui nous permettra de démarrer l'étude clinique MACA-PK au moment opportun.

Ce programme est pour Biophytis un relais de croissance, qui nous permettra de créer de la valeur lorsque Sarconeos aura démontré son efficacité thérapeutique et aura été licencié.

Table des matières

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | PERSONNES RESPONSABLES | 13 |
| 1.1 | RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE | 13 |
| 1.2 | ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE | 13 |
| 1.3 | RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE | 13 |
| 2 | CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES | 14 |
| 2.1 | COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES | 14 |
| 2.2 | COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS | 14 |
| 3 | INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES | 15 |
| 3.1 | INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES | 15 |
| 4 | FACTEURS DE RISQUE | 17 |
| 4.1 | RISQUES LIES AUX PRODUITS DE LA SOCIETE | 19 |
| 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> | 19 |
| 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> | 21 |
| 4.1.3. | <i>Des interactions avec d'autres médicaments pourraient retarder ou empêcher la commercialisation des produits de la Société</i> | 21 |
| 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> | 22 |
| 4.1.5. | <i>L'absence de produits du même type sur le marché de Sarconeos et Macuneos génère de nombreuses inconnues</i> | 22 |
| 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> | 22 |
| 4.1.7. | <i>La commercialisation des produits de la Société pourrait ne pas être un succès</i> | 23 |
| 4.1.8. | <i>La Société est dépendante d'un nombre limité de fournisseurs et prestataires</i> | 24 |
| 4.1.9. | <i>Risques liés à la dépendance vis-à-vis d'hommes clés</i> | 25 |
| 4.1.10. | <i>La stratégie de développement de la Société pourrait dépendre de sa capacité à gérer sa croissance interne</i> | 25 |
| 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> | 26 |
| 4.1.12. | <i>La Société pourrait rencontrer des difficultés dans le recrutement de patients pour ses études cliniques</i> | 26 |
| 4.2 | RISQUES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES | 27 |
| 4.2.1 | <i>Risques liés à un cadre réglementaire contraignant et évolutif</i> | 27 |
| 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> | 28 |
| 4.2.3 | <i>Risques liés au remboursement et déremboursement des médicaments et traitements</i> | 30 |
| 4.2.4 | <i>Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits</i> | 30 |
| 4.2.5 | <i>Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés potentiels</i> | 31 |
| 4.2.6 | <i>Risques liés à la protection des données personnelles</i> | 31 |
| 4.3 | RISQUES LIES A LA PROPRIETE INTELLECTUELLE DE LA SOCIETE | 32 |
| 4.3.1 | <i>La protection offerte par les brevets et droits de propriété intellectuelle est incertaine</i> | 32 |
| 4.3.2 | <i>La Société ne peut garantir l'absence de violation de droits de propriété intellectuelle à son encontre</i> | 34 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 4.3.3 | <i>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.....</i> | 34 |
| 4.3.4 | <i>La Société pourrait ne pas être en mesure de protéger ses droits de propriété intellectuelle dans toutes les juridictions.....</i> | 35 |
| 4.3.5 | <i>La Société pourrait enfreindre les droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers</i> | 36 |
| 4.4 | RISQUES INDUSTRIELS LIES A L'UTILISATION DE PRODUITS DANGEREUX POUR LA SANTE ET/OU POUR L'ENVIRONNEMENT ... | 37 |
| 4.5 | RISQUES FINANCIERS..... | 38 |
| 4.5.1 | <i>Risque de dilution</i> | 38 |
| 4.5.2 | <i>Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles.....</i> | 39 |
| 4.5.3 | <i>Risques liés à l'utilisation future des déficits reportables.....</i> | 39 |
| 4.5.4 | <i>Risques liés au Crédit d'Impôt Recherche.....</i> | 40 |
| 4.5.5 | <i>Risques liés aux avances remboursables et subventions publiques</i> | 40 |
| 4.5.6 | <i>Risques liés aux autres sources de financement.....</i> | 41 |
| 4.6 | ASSURANCE ET COUVERTURE DES RISQUES | 42 |
| 4.7 | RISQUES DE MARCHE | 46 |
| 4.7.1 | <i>Risques de liquidité.....</i> | 46 |
| 4.7.2 | <i>Risques de change.....</i> | 47 |
| 4.7.3 | <i>Risque de crédit.....</i> | 47 |
| 4.7.4 | <i>Risques de taux d'intérêt.....</i> | 47 |
| 4.7.5 | <i>Risques sur actions.....</i> | 47 |
| 4.8 | FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES | 48 |
| 5 | INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR | 49 |
| 5.1 | HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE..... | 49 |
| 5.1.1 | <i>Dénomination sociale de la Société.....</i> | 49 |
| 5.1.2 | <i>Lieu et numéro d'enregistrement de la Société.....</i> | 49 |
| 5.1.3 | <i>Date de constitution et durée.....</i> | 49 |
| 5.1.4 | <i>Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable</i> | 49 |
| 5.1.5 | <i>Etablissement principal</i> | 49 |
| 5.1.6 | <i>Historique de la société.....</i> | 49 |
| 5.2 | INVESTISSEMENTS | 54 |
| 5.2.1 | <i>Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices.....</i> | 54 |
| 5.2.2 | <i>Principaux investissements en cours de réalisation.....</i> | 55 |
| 5.2.3 | <i>Principaux investissements réalisés.....</i> | 55 |
| 6 | APERÇU DES ACTIVITES | 56 |
| 6.1 | NOTRE PORTEFEUILLE CLINIQUE | 58 |
| 6.1.1 | <i>Sarconeos (BIO101).....</i> | 59 |
| 6.1.2 | <i>Macuneos (BIO201).....</i> | 60 |
| 6.2 | NOTRE STRATEGIE | 61 |
| 6.3 | NOS CANDIDATS-MEDICAMENTS | 62 |
| 6.3.1 | <i>Sarconeos (BIO101).....</i> | 62 |
| 6.3.2 | <i>Macuneos (BIO201).....</i> | 78 |
| 6.3.3 | <i>Portefeuille préclinique et de découvertes</i> | 83 |
| 6.4 | CONCURRENCE | 83 |
| 6.5 | FABRICATION ET APPROVISIONNEMENT | 85 |
| 6.6 | ORGANISATION DE LA SOCIETE..... | 85 |
| 6.6.1 | <i>Organisation.....</i> | 86 |
| 6.6.2 | <i>Comité Scientifique.....</i> | 88 |
| 7 | ORGANIGRAMME | 90 |
| 7.1 | ORGANIGRAMME DE LA SOCIETE | 90 |
| 7.2 | FILIALES ET PARTICIPATIONS | 90 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 7.3 | FLUX FINANCIERS DU GROUPE | 91 |
| 8 | PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS..... | 92 |
| 8.1 | PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS..... | 92 |
| 8.1.1 | <i>Propriétés immobilières louées</i> | 92 |
| 8.1.2 | <i>Autres immobilisations corporelles</i> | 93 |
| 8.2 | QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES | 93 |
| 9 | EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT | 94 |
| 9.1 | PRESENTATION GENERALE..... | 94 |
| 9.1.1 | <i>Présentation générale</i> | 94 |
| 9.2 | COMPARAISON DES COMPTES DES DEUX DERNIERS EXERCICES | 94 |
| 9.2.1 | <i>Formation du résultat opérationnel et du résultat net</i> | 94 |
| 9.2.2 | <i>Analyse du bilan</i> | 98 |
| 10 | TRESORERIE ET CAPITAUX..... | 101 |
| 10.1 | INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT | 101 |
| 10.1.1 | <i>Financement par le capital</i> | 101 |
| 10.1.2 | <i>Financement par le crédit d'impôt recherche</i> | 102 |
| 10.1.3 | <i>Financement par avances remboursables et subventions</i> | 102 |
| 10.1.4 | <i>Financement par emprunts</i> | 103 |
| 10.1.5 | <i>Engagements hors bilan</i> | 108 |
| 10.2 | FLUX DE TRESORERIE..... | 109 |
| 10.2.1 | <i>Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles</i> | 109 |
| 10.2.2 | <i>Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements</i> | 109 |
| 10.2.3 | <i>Flux de trésorerie liés aux activités de financement</i> | 110 |
| 10.3 | CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT | 110 |
| 10.4 | RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX..... | 110 |
| 10.5 | SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS..... | 110 |
| 11 | RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INDUSTRIELLE | 111 |
| 11.1 | CONTRATS DE COLLABORATION DE RECHERCHE | 111 |
| 11.2 | BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS..... | 112 |
| 11.2.1 | <i>Politique de protection de la propriété industrielle</i> | 112 |
| 11.2.2 | <i>Brevets et demandes de brevets dont la Société est propriétaire ou licenciée</i> | 113 |
| 11.2.3 | <i>Litiges</i> | 116 |
| 11.3 | ACCORDS D'EXPLOITATION ET DE LICENCES | 116 |
| 11.4 | CONTRATS RELATIFS A LA PROPRIETE DES BREVETS | 117 |
| 11.5 | CONTRAT DE TRANSFERT DES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE DU PRESIDENT-DIRECTEUR GENERAL..... | 118 |
| 11.6 | AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INDUSTRIELLE | 118 |
| 11.6.1 | <i>Les Marques</i> | 118 |
| 11.6.2 | <i>Les Noms de domaine</i> | 120 |
| 12 | INFORMATION SUR LES TENDANCES..... | 122 |
| 12.1 | PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE | 122 |
| 12.2 | TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE | 122 |
| 13 | PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE | 123 |
| 14 | ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE..... | 124 |
| 14.1 | DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS..... | 124 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 14.1.1 | <i>Composition du Conseil d'administration</i> | 124 |
| 14.1.2 | <i>Autres mandats sociaux</i> | 126 |
| 14.1.3 | <i>Biographies des administrateurs</i> | 127 |
| 14.1.4 | <i>Direction de BIOPHYTIS BRESIL</i> | 129 |
| 14.1.5 | <i>Direction de BIOPHYTIS INC.</i> | 130 |
| 14.2 | CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE | 130 |
| 14.3 | ENGAGEMENTS DE CONSERVATION PAR LES ADMINISTRATEURS ET LES MEMBRES DE LA DIRECTION GENERALE | 130 |
| 15 | REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE DES DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS | 131 |
| 15.1 | REMUNERATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX | 131 |
| 15.2 | SOMMES PROVISIONNEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, RETRAITES ET AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES MANDATAIRES SOCIAUX | 140 |
| 15.3 | ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT, BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS, OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS OU AUTRES TITRES ATTRIBUES AUX MANDATAIRES SOCIAUX | 142 |
| 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..... | 143 |
| 15.5 | PRETS ET GARANTIES ACCORDES AUX DIRIGEANTS | 143 |
| 16 | FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION | 144 |
| 16.1 | DIRECTION DE LA SOCIETE..... | 144 |
| 16.2 | INFORMATIONS SUR LES CONTRATS LIANT LES DIRIGEANTS ET LA SOCIETE..... | 144 |
| 16.3 | CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE | 144 |
| 16.3.1 | <i>Conseil d'administration</i> | 144 |
| 16.3.2 | <i>Comités spécialisés</i> | 146 |
| 16.3.3 | <i>Comité d'audit</i> | 147 |
| 16.3.4 | <i>Comité Scientifique</i> | 149 |
| 16.3.5 | <i>Comité de Rémunérations et de Gouvernance</i> | 151 |
| 16.3.6 | <i>Censeurs</i> | 152 |
| 16.4 | DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE | 153 |
| 16.5 | CODE D'ETHIQUE | 156 |
| 17 | SALARIÉS | 157 |
| 17.1 | NOMBRE DE SALARIES ET REPARTITION PAR FONCTION | 157 |
| 17.1.1 | <i>Organigramme opérationnel à la date du présent Document de référence</i> | 157 |
| 17.1.2 | <i>Nombre de salariés et répartition des effectifs</i> | 157 |
| 17.1.3 | <i>Clauses principales des contrats de travail</i> | 157 |
| 17.2 | PARTICIPATIONS ET STOCK OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION | 158 |
| 17.3 | PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE | 159 |
| 17.4 | CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION | 159 |
| 18 | PRINCIPAUX ACTIONNAIRES | 160 |
| 18.1 | REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE | 160 |
| 18.2 | ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION..... | 161 |
| 18.3 | DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES | 161 |
| 18.4 | CONTROLE DE LA SOCIETE | 161 |
| 18.5 | ACCORDS POUVANT ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTROLE..... | 161 |
| 18.6 | ÉTAT DES NANTISSEMENTS D' ACTIONS DE LA SOCIETE | 162 |
| 19 | OPERATIONS AVEC DES APPARENTÉS | 163 |
| 19.1 | CONVENTIONS INTRA-GROUPE | 163 |
| 19.2 | OPERATIONS AVEC LES APPARENTES..... | 163 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 19.3 | RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018..... | 165 |
| 20 | INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ | 168 |
| 20.1 | COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN NORMES IFRS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018..... | 168 |
| | <i>Etat de situation financière consolidée.....</i> | <i>168</i> |
| | <i>Compte de résultat consolidé</i> | <i>169</i> |
| | <i>Etat du résultat global consolidé.....</i> | <i>169</i> |
| | <i>Etat de variation des capitaux propres consolidés</i> | <i>170</i> |
| | <i>Etat des flux de trésorerie consolidés</i> | <i>171</i> |
| | <i>Notes aux états financiers consolidés.....</i> | <i>172</i> |
| 20.2 | INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA | 211 |
| 20.3 | ETATS FINANCIERS | 211 |
| 20.4 | VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES ANNUELLES | 211 |
| 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 2018</i> | <i>211</i> |
| 20.5 | DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES | 215 |
| 20.6 | INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES ET AUTRES : COMPTES CONDENSES CONSOLIDES ETABLIS EN NORMES IFRS AU 31 MARS 2019 – NON AUDITES | 216 |
| 20.7 | POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES | 236 |
| 20.7.1 | <i>Dividendes et réserves distribués par la Société au cours des trois derniers exercices.....</i> | <i>236</i> |
| 20.7.2 | <i>Politique de distribution.....</i> | <i>236</i> |
| 20.8 | PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE | 236 |
| 20.9 | CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE | 237 |
| 20.10 | ETATS FINANCIERS | 237 |
| 20.11 | VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES ANNUELLES | 237 |
| 21 | . INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES..... | 238 |
| 21.1 | CAPITAL SOCIAL | 238 |
| 21.1.1 | <i>Montant du capital social.....</i> | <i>238</i> |
| 21.1.2 | <i>Titres non représentatifs du capital.....</i> | <i>238</i> |
| 21.1.3 | <i>Etat des nantissements, garanties et sûretés pesant sur les actions de la Société</i> | <i>238</i> |
| 21.1.4 | <i>Acquisition par la Société de ses propres actions</i> | <i>239</i> |
| 21.1.5 | <i>Capital potentiel</i> | <i>241</i> |
| 21.1.6 | <i>Capital autorisé</i> | <i>247</i> |
| 21.1.7 | <i>Informations sur le capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option</i> | <i>253</i> |
| 21.1.8 | <i>Historique du capital social.....</i> | <i>253</i> |
| 21.2 | ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS..... | 257 |
| 21.2.1 | <i>Objet social</i> | <i>257</i> |
| 21.2.2 | <i>Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction</i> | <i>257</i> |
| 21.2.3 | <i>Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société</i> | <i>266</i> |
| 21.2.4 | <i>Modalités de modification des droits des actionnaires</i> | <i>267</i> |
| 21.2.5 | <i>Assemblées générales d'actionnaires.....</i> | <i>267</i> |
| 21.2.6 | <i>Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.....</i> | <i>270</i> |
| 21.2.7 | <i>Offres publiques.....</i> | <i>271</i> |
| 21.2.8 | <i>Stipulations particulières régissant les modifications du capital.....</i> | <i>271</i> |
| 22 | CONTRATS IMPORTANTS | 272 |
| 22.1 | CONTRATS DE PRESTATION DE SERVICES, CONTRATS DE RECHERCHE ET COLLABORATION..... | 272 |
| 22.1.1 | <i>Contrat de prestations de recherches.....</i> | <i>272</i> |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 22.1.2 | <i>Contrats de recherche et collaboration</i> | 272 |
| 22.1.3 | <i>Contrats d'exploitation</i> | 272 |
| 22.1.4 | <i>Règlements de copropriété</i> | 272 |
| 22.1.5 | <i>Convention d'occupation temporaire du domaine public</i> | 273 |
| 22.1.6 | <i>Contrats de prestation de services relatif à la plateforme de données cliniques SARA</i> | 273 |
| 22.2 | SUBVENTIONS, AIDES ET CONTRATS DE FINANCEMENT | 274 |
| 22.3 | AUTRES CONTRATS | 274 |
| 23 | INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS | 276 |
| 24 | DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC | 277 |
| 25 | INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS | 278 |
| 26 | ANNEXES | 279 |
| 26.1 | COMPTES ANNUELS DE LA SOCIETE ETABLIS POUR L'EXERCICE CLOS AU 31 DECEMBRE 2018 | 279 |
| | <i>Bilan – Actif</i> | 279 |
| | <i>Bilan – Passif</i> | 280 |
| | <i>Compte de résultat</i> | 281 |
| | <i>Annexe des comptes annuels</i> | 282 |
| 26.2 | RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS 2018 | 304 |
| 26.3 | PROPRIETE INTELLECTUELLE | 308 |

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 2017, présentés aux paragraphes 20.1 et 27.1, ainsi que les rapports du commissaire aux comptes afférent, présentés dans le document de référence enregistré auprès de l'AMF le 23 juillet 2018 sous le numéro R.18-058.

- Les comptes établis en normes IFRS et les comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2016, présentés aux paragraphes 20.1 et 27.1, 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.

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 20 mai 2019

« 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 Général Adjoint
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 : Tour First, TSA 14444, 92037 Paris-La Défense Cedex

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. Olivier BOCHET

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 2018 figurant à la section 20.1 « Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 » 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 | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---|-------------------|-------------------|
| TOTAL ACTIF | 25 947 | 21 862 |
| Actifs non courants | 2 512 | 2 506 |
| <i>dont immobilisations incorporelles</i> | 2 009 | 1 910 |
| <i>dont immobilisations corporelles</i> | 313 | 295 |
| <i>dont autres actifs financiers non courants</i> | 190 | 301 |
| Actif courants | 23 435 | 19 356 |
| <i>dont autres créances</i> | 3 578 | 4 950 |
| <i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i> | 19 857 | 14 406 |
| TOTAL PASSIF | 25 947 | 21 862 |
| Total des capitaux propres | 21 188 | 7 006 |
| <i>Capitaux Propres, part du groupe</i> | 21 219 | 7 037 |
| <i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i> | (31) | (31) |
| Passifs non courants | 822 | 6 572 |
| <i>dont engagements envers le personnel</i> | 114 | 189 |
| <i>dont dettes financières non courantes</i> | 708 | 6 383 |
| Passifs courants | 3 937 | 8 284 |
| <i>dont dettes financières courantes</i> | 305 | 1 816 |
| <i>dont provisions</i> | 0 | 75 |
| <i>dont dettes fournisseurs et comptes rattachés</i> | 2 401 | 4 866 |
| <i>dont dettes fiscales et sociales</i> | 1 118 | 1 400 |
| <i>dont autres créditeurs et dettes diverses</i> | 113 | 127 |

| Comptes de résultat simplifiés (en milliers d'euros) Normes IFRS | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|-------------------|-------------------|
| Produits opérationnels | - | - |
| <i>dont chiffre d'affaires net</i> | - | - |
| Charges opérationnelles | (9 908) | (13 861) |
| Résultat opérationnel | (9 908) | (13 861) |
| Résultat financier (1) | (1 501) | (198) |
| Résultat net | (11 409) | (13 987) |
| <i>Résultat net par action</i> | <i>(1,24)</i> | <i>(1,04)</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 | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|-------------------|-------------------|
| Flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles | (8 727) | (12 057) |
| <i>Dont capacité d'autofinancement</i> | <i>(8 872)</i> | <i>(13 268)</i> |
| <i>(-) Dont variation du BFR</i> | <i>(145)</i> | <i>(1 211)</i> |
| Flux de trésorerie lié aux activités d'investissement | (122) | (104) |
| Flux de trésorerie lié aux activités de financement (1) | 25 643 | 6 771 |
| Incidence des variations des cours de devises | (3) | (61) |
| Variation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie | 16 791 | (5 451) |
| Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture | 3 066 | 19 857 |
| Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture | 19 857 | 14 406 |

(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 | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|-------------------|-------------------|
| + Dettes financières non courantes | 708 | 6 383 |
| + Dettes financières courantes | 305 | 1 816 |
| - Trésorerie et équivalents de trésorerie | (19 857) | (14 406) |
| Total endettement net (1) | (18 844) | (6 207) |

(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 :

| Paragraphe | 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 |
| 4.1.12 | | La Société pourrait rencontrer des difficultés dans le recrutement de patients pour ses essais cliniques |
| 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 |
| 4.2.5 | | Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits |

| Paragraphe | Typologies de risque | Risques |
|------------|--|---|
| 4.2.6 | | Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés potentiels |
| 4.2.7 | | Risques liés à la protection des données personnelles |
| 4.3.1 | Risques liés à la propriété intellectuelle | La protection offerte par les brevets et droits de propriété intellectuelle est susceptible d'être remise en cause |
| 4.3.2 | | La Société ne peut garantir l'absence de violation de droits de propriété intellectuelle à son encontre |
| 4.3.3 | | 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 |
| 4.3.4 | | La Société pourrait ne pas être en mesure de protéger ses droits de propriété intellectuelle dans toutes les juridictions |
| 4.3.5 | | La Société pourrait enfreindre les droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers |
| 4.4 | | Risques industriels liés à l'utilisation de produits dangereux pour la santé et/ou pour l'environnement |
| 4.5.1 | Risques financiers | Risque de dilution |
| 4.5.2 | | Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles |
| 4.5.3 | | Risques liés à l'utilisation future des déficits reportables |
| 4.5.4 | | Risques liés au Crédit d'Impôt Recherche |
| 4.5.5 | | Risques liés aux avances remboursables et subventions publiques |
| 4.5.6 | | Risques liés aux autres sources de financement |
| 4.6 | Assurance et couverture des risques | |
| 4.7.1 | Risques de marché | Risques de liquidité |
| 4.7.2 | | Risques de change |
| 4.7.3 | | Risque de crédit |
| 4.7.4 | | Risques de taux d'intérêt |
| 4.7.5 | | Risques sur actions |
| 4.8 | 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 raison du coût de développement d'un candidat-médicament, la Société doit prioriser le développement de certains produits et/ou le traitement de certaines maladies bien qu'il n'y ait aucune certitude sur le succès des études ou sur les chances de commercialisation de ces produits.

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 :

| Candidat | Indication | Programme | Préclinique | Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 |
|------------------------------|------------|-----------|---|--|---|---------|
| Sarconeos (BIO101) | Sarcopenia | SARA |  |  |  | |
| | DMD | MYODA |  |  | | |
| Macuneos (BIO201) | DMLA sèche | MACA |  | | | |
| | Stargardt | |  | | | |

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.

De plus, la Société pourrait demander l'appellation de médicament orphelin pour certains futurs candidats-médicaments, mais pourrait ne pas être en mesure d'obtenir cette appellation ou de maintenir les avantages associés à la désignation de médicament orphelin, y compris l'exclusivité commerciale, ce qui pourrait entraîner une réduction de ses revenus, le cas échéant. Dans l'Union européenne, la désignation de médicament orphelin permet de bénéficier d'incitations financières telles que la réduction ou la dispense de certains et dix ans d'exclusivité commerciale après l'approbation du médicament ou du produit biologique. Aux États-Unis, la désignation de médicament orphelin donne droit à des incitatifs financiers tels que des subventions pour les coûts des essais cliniques, des avantages fiscaux et des dispenses de frais de demande d'autorisation.

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.

D'autres entreprises cherchent à mettre au point des traitements pour prévenir ou traiter les maladies liées au vieillissement par diverses voies biologiques. Par exemple, en ce qui concerne la sarcopénie, plusieurs sociétés pharmaceutiques mettent au point diverses modalités technologiques dans des domaines thérapeutiques similaires.

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. De plus, à ce stade du développement des candidats médicaments, il n'est pas possible d'anticiper les potentiels effets secondaires indésirables qu'auront ces candidats médicaments.

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.

De plus, si l'un des candidats-médicaments de la Société obtient l'approbation réglementaire, d'autres concurrents pourraient entrer sur le marché avec des versions génériques de ce médicament, ce qui pourrait entraîner une baisse importante des ventes du produit concerné.

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.

De plus, la Société ne bénéficie pas, pour le moment, d'une force de vente. Par conséquent, une fois l'AMM obtenue pour l'un de ses candidats-médicaments, elle devra développer au sein de son organisation interne un service commercial ou faire appel à des partenaires afin d'être en mesure de commercialiser ses produits.

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.

Sarconeos (BIO101) est une purification pharmaceutique de la 20-hydroxyecdysone, qui est dérivée du *Stemmacantha carthamoides* Willd, une plante cultivée en Chine. Il y a un nombre limité de producteurs de cette plante et de fournisseurs de matériel végétal et la Société doit tenir compte du délai nécessaire pour cultiver des quantités suffisantes de cette plante pour répondre à ses besoins. À l'heure actuelle, la Société a un seul fournisseur pour les quantités de plantes dont elle a besoin pour ses essais cliniques. La Société n'a pas conclu de contrat d'approvisionnement à long terme avec ce fournisseur. Elle dispose d'un lot de Sarconeos (BIO101) conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication pour son essai clinique de phase 2b SARA-INT en cours.

La Société pense pouvoir obtenir des quantités suffisantes jusqu'à l'approbation réglementaire et/ou l'autorisation de commercialisation pour ses programmes cliniques SARA et MYODA grâce à sa chaîne d'approvisionnement actuelle. Si son fournisseur actuel n'est pas en mesure de fournir des quantités suffisantes pour produire Sarconeos (BIO101) en vue d'essais cliniques futurs, la capacité de la Société à obtenir l'approbation réglementaire pour Sarconeos (BIO101) serait affectée et, dans la mesure où elle obtiendrait l'approbation réglementaire, le développement commercial de Sarconeos (BIO101) serait compromis. Afin de résoudre ce problème, la Société évalue d'autres méthodes de production de la 20-hydroxyecdysone afin d'optimiser la chaîne d'approvisionnement.

Macuneos (BIO201) est une purification de la norbixine de qualité pharmaceutique, dérivée des graines de *Bixa orellana* L., une plante traditionnellement utilisée à des fins médicinales en Amazonie. Bien que cette plante soit plus largement disponible, il existe un nombre limité de fournisseurs de matériel végétal qui pourraient répondre à l'exigence de qualité de la Société. Pour le moment, la Société n'a qu'un seul fournisseur pour les quantités de plantes dont elle aura besoin pour son programme clinique MACA. Aucun contrat d'approvisionnement à long terme avec ce fournisseur n'a été conclu. Afin de résoudre les difficultés potentielles d'approvisionnement, la Société évalue d'autres méthodes de production de norbixine.

Le partenaire de fabrication sous contrat pour Sarconeos (BIO101) et Macuneos (BIO201) est Patheon, une filiale de Thermo Fisher Scientific, située en Allemagne. Aucun contrat de fabrication à long terme avec Patheon ou tout autre fabricant n'a été conclu.

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 et également respectivement Président-Directeur Général et directeur scientifique, Jean-Christophe MONTIGNY, Directeur Général adjoint, Dan SCHNEIDERMAN, directeur financier aux Etats-Unis et Samuel AGUS, directeur médical.

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

Au 31 décembre 2018, la Société emploie 30 salariés à temps plein. 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 (et notamment de ses protocoles et des Bonnes Pratiques Cliniques) 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.

4.1.12 La Société pourrait rencontrer des difficultés dans le recrutement de patients pour ses études cliniques

La réalisation des essais cliniques conformément à leurs protocoles dépend, entre autres, du recrutement d'un nombre suffisant de patients qui participent à l'étude jusqu'à sa conclusion.

Le recrutement des patients dépend de nombreux facteurs, notamment des critères d'admissibilité des patients définis dans le protocole et de la taille de la population de patients nécessaire à l'analyse des principaux paramètres de l'essai.

De plus, les essais cliniques de la Société peuvent être en concurrence avec d'autres essais cliniques pour des candidats-médicaments dans les mêmes domaines thérapeutiques, et cette concurrence réduira le nombre et les types de patients à la disposition de la Société.

En outre, la conduite d'essais cliniques dans des pays étrangers présente une difficulté supplémentaire dans le recrutement des patients due aux différences des systèmes de santé, aux différences de culture et à la complexité du traitement administratif du recrutement.

Des retards dans le recrutement des patients pourraient entraîner une augmentation des coûts ou affecter le calendrier ou les résultats des essais cliniques prévus, ce qui pourrait empêcher la réalisation de ces essais et affecter négativement la capacité de la Société à assurer le développement de ces candidats-médicaments.

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.

Par exemple, le nouveau règlement européen sur les essais cliniques des médicaments à usage humain publié au Journal officiel de l'Union européenne le 27 mai 2014 entrera bientôt en vigueur et pourrait avoir un impact sur la procédure administrative que la Société doit suivre afin d'obtenir l'approbation réglementaire pour ses candidats 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 effet, le succès des études précliniques et des essais cliniques préliminaires ne garantit pas le succès des études cliniques subséquentes et les résultats des études précliniques ou des études *in vivo* et *in vitro* peuvent ne pas être prédictifs des résultats des études cliniques chez les humains.

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.

Les investigateurs des essais cliniques peuvent agir à titre de conseillers scientifiques ou de consultants pour la Société et peuvent recevoir une rémunération en espèces ou en actions en contrepartie de ces services. Si ces relations et toute rémunération y afférente donnent lieu à des conflits d'intérêts potentiels ou réels, ou si un organisme de réglementation conclut que la relation financière peut avoir influé sur l'interprétation de l'essai, l'intégrité des données produites peut être mise en doute et l'utilité de l'essai clinique lui-même peut être compromis, ce qui pourrait entraîner un retard ou le rejet de la demande de commercialisation.

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.

De plus, si les candidats-médicaments de la Société sont approuvés, ils seront soumis à des exigences réglementaires permanentes en matière de fabrication, d'étiquetage, d'emballage, d'entreposage, de publicité, de promotion, d'échantillonnage, de tenue de dossiers, de réalisation d'études post-commercialisation et de présentation de renseignements sur l'innocuité, l'efficacité et autres renseignements post-commercialisation imposées par les autorités de santé.

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 règlementaires 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 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 assurancielle 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.

4.2.5 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.

4.2.6 Risques liés à la protection des données personnelles

En vertu du règlement de l'UE et notamment du Règlement général sur la protection des données n° 2016/679 ("RGPD"), entré en vigueur le 25 mai 2018 et relatif à la protection des données personnelles, la Société a l'obligation légale de signaler toute violation de la sécurité des données personnelles aux autorités compétentes. Le règlement de l'UE sur la protection des données impose un délai court (72 heures) pour la notification des violations des données à caractère personnel et exige la communication de la violation à la personne concernée si la violation est "susceptible d'entraîner un risque élevé pour les droits et libertés des personnes physiques" (article 34 du RGPD). Pour satisfaire à ces exigences, la Société doit mettre en œuvre des procédures internes spécifiques à suivre en cas de violation, qui lui permettront a) de contenir et de faire cesser la violation, b) d'évaluer le risque pour les personnes concernées, c) de notifier et, éventuellement, de communiquer aux personnes concernées la violation, d)

d'enquêter et de réagir à cette violation. L'exécution de ces processus implique des coûts substantiels en ressources et en temps.

De plus, en tant que responsable du traitement, la Société doit s'assurer contractuellement que ses sous-traitants ont mis en place des procédures de sécurité conformes avec le RGPD. La Société sera également exposée à un risque de perte ou de litige et à une responsabilité potentielle pour toute violation de la sécurité des données personnelles dont elle est responsable du traitement. Les coûts des processus susmentionnés ainsi que les pénalités juridiques, les dommages-intérêts possibles et les poursuites judiciaires qui pourraient découler d'un manquement peuvent être considérables et avoir une incidence négative sur la réputation et avoir une incidence négative importante sur les activités, les résultats d'exploitation et la situation financière de la Société.

4.3 RISQUES LIÉS À LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE DE LA SOCIÉTÉ

4.3.1 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 États-Unis et dans d'autres pays clés (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 des dites 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.

4.3.2 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.

4.3.3 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.

4.3.4 La Société pourrait ne pas être en mesure de protéger ses droits de propriété intellectuelle dans toutes les juridictions

Le dépôt et la protection des brevets de ses candidats-médicaments et de ses marques dans tous les pays et juridictions du monde seraient démesurément coûteux.

De plus, les lois de certains pays étrangers ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle dans la même mesure que les lois françaises. Par conséquent, la Société pourrait ne pas être en mesure d'empêcher des tiers de développer ses inventions ou d'utiliser ses marques dans certains pays étrangers, ou de vendre ou d'importer des produits fabriqués au moyen de ses inventions ou commercialisés sous des marques identiques ou similaires en France ou ailleurs. Les délais prévus par la loi pour demander la protection d'un brevet ou d'une marque dans un pays étranger sont fondés sur les dates de priorité de chacune des demandes de brevet ou des dépôts de marque.

De nombreuses entreprises ont rencontré d'importants problèmes de protection et de défense des droits de propriété intellectuelle dans certains pays étrangers. Les systèmes juridiques de certains pays, en particulier des pays en développement, ne favorisent pas l'application des brevets et d'autres formes de protection de la propriété intellectuelle, en particulier ceux relatifs aux produits biopharmaceutiques ou aux biotechnologies. La Société pourrait rencontrer des difficultés à mettre fin à la contrefaçon de ses brevets. Par exemple, de nombreux pays étrangers imposent des licences obligatoires en vertu desquelles le titulaire d'un brevet doit accorder des licences à des tiers. Dans ces pays, les brevets peuvent n'apporter qu'un bénéfice limité ou nul. La protection par brevet doit en fin de compte être recherchée pays par pays, ce qui est un processus long et coûteux dont les résultats sont incertains. Par conséquent, la Société peut choisir de ne pas demander de brevet dans certains pays.

En outre, des changements dans les lois et les décisions judiciaires rendues par les juridictions françaises ou de pays étrangers peuvent avoir une incidence sur la capacité de la Société à obtenir une protection adéquate de sa technologie. Par conséquent, les efforts de la Société pour assurer la protection de ses droits de propriété intellectuelle partout dans le monde pourraient être insuffisants.

4.3.5 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.

4.4 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.

De plus, la conformité aux lois et règlements environnementaux applicables peut être coûteuse, et les lois et règlements environnementaux actuels ou futurs peuvent nuire aux efforts de recherche, de développement de produits et de fabrication de la Société.

4.5 RISQUES FINANCIERS

4.5.1 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) (i) en 2017, dans le cadre de l'émission d'une des tranches d'obligations remboursables en numéraire ou en actions nouvelles ou existantes (ORNANE), et (ii) en 2018, dans le cadre de l'émission d'obligations.

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 2.061.909 actions nouvelles, générant alors une dilution égale à 15,31%, sur la base du capital existant à ce jour et à 13,28%, sur la base du capital pleinement dilué. Ces taux de dilution s'entendent avant émission des 3 dernières tranches d'ORNANEBSA. Le tableau ci-dessous permet de visualiser la dilution restant à venir au titre de cet instrument.

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

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

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

Le tableau ci-dessous présente les dilutions potentielles additionnelles dans le cas du tirage d'une nouvelle tranche d'ORNANEBSA, ou dans le cas du tirage 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 | 0,83 | 0,85 | 0,82 | 0,84 |
| Après émission, conversion, et exercice complet des 3 tranches restantes | 0,62 | 0,66 | 0,60 | 0,63 |

4.5.2 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 2018, les pertes cumulées selon les comptes établis en normes IFRS sur les deux derniers exercices clos s'élèvent à un montant total de 25.395 K€ dont une perte de 13.987 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.

4.5.3 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 2018, après prise en compte de la perte nette dégagée sur l'exercice, le Groupe dispose de déficits reportables s'élevant à 58.282 K€. Ils se composent :

- de déficits fiscaux français indéfiniment reportables pour 51.393 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 1.458 K€,
Aux Etats-Unis, les déficits fiscaux sont reportables pendant 20 ans à compter de leur date de constitution.

- de déficits fiscaux de la filiale brésilienne pour 1 K€

Au Brésil, le déficit fiscal suit un régime dégressif : le déficit reportable est plafonné à 30% du déficit cumulé de l'année précédente.

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

4.5.4 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 2018 est de 3.133 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.

4.5.5 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 | 229 | - |
| BPI France - Projet SARCOB – caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament | 260 | 78 | 182 |
| BPI France – Projet BIO101 – production des lots cliniques, phase préclinique réglementaire et clinique de BIO101 pour le traitement de l'obésité sarcopénique | 1 100 | 110 | 990 |
| TOTAL | 1 589 | 417 | 1 172 |

* hors frais éventuels à la charge de la Société

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.

4.5.6 Risques liés aux autres sources de financement

La Société a besoin de ressources financières importantes afin de couvrir les coûts liés au développement préclinique et clinique des candidats médicaments existants et à la recherche et au développement de nouveaux candidats médicaments

La Société pourrait rechercher des sources de financement additionnelles dans le futur par offre au public et/ou placement privé et/ou par emprunt.

Les ressources financières nécessaires à l'activité de la Société peuvent ne pas être disponibles au moment où la Société en a besoin ou à des termes et conditions peu avantageux pour la Société. Dans pareils cas, la Société pourrait se voir contrainte à repousser, limiter, réduire ou cesser certaines études précliniques ou cliniques ou autres activités de recherche.

En outre, dans l'hypothèse où la Société émettrait de nouveaux titres, la participation des actionnaires de la Société dans son capital pourrait être diluée (se référer au paragraphe 4.4.1 ci-dessus). Dans l'hypothèse où la Société aurait recours au financement par emprunt, il est possible qu'un tel financement implique certaines restrictions qui limiteraient les activités de la

Société et, en cas d'insolvabilité, les créanciers seraient remboursés avant que les actionnaires ne reçoivent partie de l'actif de la Société.

Le 10 septembre 2018, la Société a conclu un contrat de financement et un contrat d'émission obligataire avec Kreos Capital V (UK) Ltd. Aux termes de ces contrats, Kreos a souscrit pour 10 millions d'euros d'obligations à émettre par la Société en quatre tranches de 2.5 millions d'euros chacune. Les deux premières tranches ont été émises en septembre 2018, une troisième tranche a été émise en décembre 2018 et la dernière tranche a été émise en mars 2019. A chaque tranche s'applique un taux d'intérêt annuel de 10% et doit être remboursée en 36 échéances mensuelles de 320.004 €, à compter d'avril 2019. Dans le cadre de la première tranche, la Société a émis 442.477 bons de souscription d'actions au profit de Kreos.

Si la Société n'est pas en mesure de rembourser sa dette dans les conditions prévues, elle devra chercher un moyen de la refinancer, ce qui pourrait avoir un effet préjudiciable sur les ressources financières de la Société. De plus, ces contrats imposent à la Société certaines restrictions quant à ses opérations : elle ne doit pas vendre ou aliéner ses actifs, contracter des dettes supplémentaires, grever ses actifs de privilèges et verser des dividendes.

4.6 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 63.531 euros HT et 68.938 euros HT au cours des exercices clos les 31 décembre 2017 et 31 décembre 2018.

La Société estime que ces polices d'assurance couvrent de manière adaptée les risques assurables inhérents à ses activités et que sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activité. La Société n'envisage pas de difficulté particulière pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions du marché.

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

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

| Police d'assurance | Assureur | Risques couverts | Montant des garanties | Expiration/Durée |
|-------------------------|----------|--|-----------------------|--|
| Multirisques Entreprise | AXA | Locaux situés UPMC Bâtiment Cassan 4 place Jussieu 75005 Paris | | En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée annuelle avec respect d'un préavis de deux |

| Police d'assurance | Assureur | Risques couverts | Montant des garanties | Expiration/Durée |
|--|-----------------|--|---|---|
| | | 1) Incendie et événements assimilés 2) Catastrophes naturelles 3) Événements naturels 4) Dégâts des eaux 5) Vol – vandalisme : détériorations immobilières 6) Vol – vandalisme : dommages mobiliers 7) Bris de glaces 8) Responsabilité en tant qu'occupant 9) Défense amiable ou judiciaire 10) Garantie des matériels (dommages électriques et bris) | 1) 150.000 € 2) 150.000 € 3) 150.000 € 4) 50.000 € 5) Garanti 6) 30.000 € 7) 25.000 € 8) Garanti 9) Garanti 10) 75.810 € | (2) mois avant la date d'échéance anniversaire du contrat, soit le 1 ^{er} janvier. |
| Responsabilité Civile de l'entreprise | CNAHardy | <u>RC avant livraison des produits ou réception des travaux</u> 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 | <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 (2) 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 |
|---|-----------------|---|--|------------------------------|
| | | <p>7. C/ atteintes accidentelles à l'environnement ; dommages corporels, matériels et immatériels consécutifs confondus</p> <p>RC après livraison des produits ou réception des travaux</p> <p>8. Tous dommages garantis confondus (corporels, matériels et immatériels)</p> <p>9. Garantie USA/Canada</p> <p>10. Défense/Recours</p> | <p>8. 5.000.000 €/année d'assurance</p> <p>9. Garantie acquise</p> <p>10. 50.000 €</p> <p>Franchise générale 5.000 €</p> | |
| 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-Mars 2019 |
| 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-Mars 2019 |
| RC Essais thérapeutiques SARA OBS Belgique | CNAHardy | 1.Responsabilité civile essais thérapeutiques | 1 Par patient : 400.000 € Par protocole 3.000.000 € | Septembre 2016-Mars 2019 |
| RC Essais thérapeutiques SARA OBS USA | Medmarc | 1.Responsabilité civile essais thérapeutiques | 1 Par patient : 5.000.000 USD | Février 2017- Avril 2019 |
| RC Essais thérapeutiques SARA INT France | CNAHardy | 1.Responsabilité civile essais thérapeutiques | 1 Par patient : 1.000.000 € Par protocole 6.000.000 € | Décembre 2017- Décembre 2019 |
| RC Essais thérapeutiques SARA INT Italie | CNAHardy | 1.Responsabilité civile essais thérapeutiques | 1 Par patient : 1.000.000 € Par protocole 7.500.000 € | Décembre 2017- Décembre 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- Décembre 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 € | Janvier 2018- Décembre 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 | 1.000.000 € | En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée à chaque échéance de paiement de prime, le 19 aout de chaque année. |
| Bris de machines | AXA | Spectromètre Agilent | 314.927 € | En cours Durée d'un (1) an avec tacite reconduction. Possibilité de résiliation anticipée à chaque échéance de paiement de prime, le 1 ^{er} janvier de chaque année. |

4.7 RISQUES DE MARCHE

4.7.1 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 12.690.488 euros au 31 décembre 2018 contre 9.592.977 au 31 décembre 2017.

Au 31 décembre 2018, le Groupe disposait de trésorerie et d'équivalents de trésorerie pour 14 406 K€

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.

4.7.2 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.

4.7.3 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 2018, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 14.406 k€, dont 5.000.000€ 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.

4.7.4 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.

4.7.5 Risques sur actions

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

4.8 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. A la suite d'une enquête ouverte par l'Autorité des Marchés Financiers (AMF) le 14 juin 2016, la Société et son Directeur Général font l'objet d'une procédure en cours devant la Commission des sanctions de l'AMF.

Se référer à la section 20.7

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.

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.

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 M€ dont 2 M€ auprès des actionnaires historiques (Seventure Partners, 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 Pharmaceutiques.

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 de Pierre Dilda (PhD, Université Paris V) au poste de Directeur de la Recherche et du Professeur Roger A. Fielding (Tufts University) 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.

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 Pierre et Marie Curie de Sorbonne Université (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 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.

Juin 2017 : nomination de Madame Jean Franchi (ex-Genzyme) au poste d'administrateur pour une durée de 3 ans.

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 de 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 : présentation de résultats scientifiques au congrès d'ophtalmologie ARVO 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 : Renouvellement des mandats de Monsieur Stanislas Veillet, Monsieur Jean-Gérard Galvez et Madame Nadine Coulm en qualité d'administrateur pour une durée de 3 ans, et nomination de Monsieur Dimitri Batsis et Monsieur Eric Keith Rowinsky en qualité

d'administrateur pour une durée de 3 ans, 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.

Nomination de Madame Jean Franchi et de Madame Nadine Coulm en qualité de membre du comité d'audit ;

Nomination de Monsieur Dimitri Batsis et de Monsieur Jean-Gérard Galvez en qualité de membre du comité de rémunérations et de gouvernance ;

Renouvellement du mandat de Monsieur Stanislas Veillet en qualité de Président-Directeur Général pour la durée de son mandat d'administrateur.

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

Septembre 2018 : sécurisation du financement de la Société par la conclusion d'une convention de prêt, d'un contrat d'émission d'obligations et d'un acte de nantissement de fonds de commerce avec Kreos Capital V (UK) Limited. Les 10.000.000 d'obligations remboursables en numéraire, d'1 € de valeur nominale chacune, pour un montant total de 10.000.000 € sont divisées en quatre tranches d'un montant de 2.500.000 € chacune (les « Obligations »), remboursables sur 3 ans à compter du 1 avril 2019. La première tranche des Obligations est assortie de 442.477 bons de souscription d'actions (les « OBSA_{2018-A2-Kreos} »), d'une durée de 7 ans pour un prix d'exercice de 2,67 euros. Les quatre tranches d'obligations ont été émises.

Novembre 2018 : Nomination de Monsieur Daniel Schneiderman au poste de Directeur Financier de Biophytis Inc. (Cambridge, MA, USA). L'effectif de Biophytis Inc. est porté à 6 personnes pour notamment accompagner les projets cliniques et réglementaires aux USA.

Décembre 2018 : présentation de résultats scientifiques sur Sarconeos à la SCWD 2018.

Février 2019 : plusieurs présentations de résultats scientifiques et cliniques au congrès ICFSR 2019.

Mars 2019 : plusieurs présentations sur les effets de Sarconeos dans la myopathie de Duchenne au congrès Myologie 2019.

Mars 2019 : Dépôt de deux demandes de brevets sur les effets des Phytoecdysones et leurs dérivés pour leur utilisation dans certains traitements.

Avril 2019 : démission de Monsieur Jean-Gérard Galvez de son mandat d'administrateur. Nomination de Monsieur Eric Rowinsky au comité de rémunérations et gouvernance.

Mai 2019 : dépôt public du prospectus F-1 auprès de la Securities Exchange Commission (SEC).

5.2 INVESTISSEMENTS

5.2.1 Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices

Montants en milliers d'euros

31/12/2017

31/12/2018

| | | |
|---|------------|-----------|
| Immobilisations incorporelles | 4 | 23 |
| Immobilisations corporelles | 123 | 89 |
| <i>dont matériel et outillage*</i> | 82 | 31 |
| <i>* y compris en contrat de location financement</i> | | |

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 2019.

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 ACTIVITES

Nous sommes une société de biotechnologie spécialisée dans le développement de thérapeutiques nouvelles qui ralentissent les processus dégénératifs associés au vieillissement et améliorent les résultats fonctionnels chez les patients souffrant de maladies liées à l'âge. Notre but est de devenir une société de biotechnologie de premier rang dans le domaine émergent de la science du vieillissement, en proposant, à un nombre croissant de patients qui en ont besoin, des traitements qui changeront leur vie. Plusieurs maladies dégénératives associées au vieillissement ont été identifiées au cours du dernier siècle, notamment la sarcopénie et la DMLA. La physiopathologie de ces maladies n'est pas encore bien connue, et nous manquons de solutions thérapeutiques efficaces. Selon les Nations unies, la population mondiale de personnes âgées de plus de 60 ans doublera d'ici 2050, passant d'environ 962 millions en 2017 à 2,1 milliards. Nous pensons que le besoin de thérapeutiques efficaces pour les maladies liées à l'âge ira grandissant tout au long du XXI^e siècle. En outre, les coûts des soins de santé, y compris les coûts associés aux traitements et aux soins de longue durée pour ces maladies, elles-mêmes associées à l'actuelle évolution démographique, devraient augmenter proportionnellement étant donné que des solutions de traitement efficaces font actuellement défaut. Nous sommes d'avis qu'il est de la plus haute importance de développer des traitements pour ralentir la progression des maladies et réduire le risque d'invalidité grave associée aux maladies liées à l'âge.

Au fur et à mesure que nous vieillissons, nos performances physiques, visuelles et cognitives déclinent progressivement. Ceci est en partie dû à l'accumulation des nombreux stress biologiques, physiologiques et environnementaux auxquels nous sommes exposés durant notre existence. Chez certains individus, le déclin fonctionnel peut être beaucoup plus rapide, en partie en raison de processus dégénératifs affectant des cellules, des tissus et des organes spécifiques. Au cours de l'évolution, les cellules, les tissus et les organismes ont développé des moyens ou voies naturels pour contrer et compenser les effets des nombreux stress auxquels ils sont confrontés. Cette capacité naturelle à compenser le stress et à rester fonctionnel, appelée résilience biologique, se dégrade avec le temps. Un tel déclin de la résilience biologique est responsable de l'accélération des processus dégénératifs et de la défaillance de la performance fonctionnelle, lesquelles peuvent conduire à leur tour à une invalidité grave, à une diminution de l'espérance de vie en bonne santé et enfin au décès. Notre approche thérapeutique cherche à cibler et à activer les principales voies de la résilience biologique qui peuvent compenser et protéger contre les effets de multiples stress biologiques et environnementaux incluant des stress inflammatoires, oxydatifs, métaboliques ou génétiques, menant à des maladies liées à l'âge.

Nous concentrons nos efforts pour caractériser et développer notre principal candidat-médicament, Sarconeos (BIO101), une petite molécule administrée par voie orale pour le traitement de maladies neuromusculaires. Sarconeos (BIO101) est constitué de 20-hydroxyecdysone purifiée, dérivée de plantes, et de qualité pharmaceutique. Nous avons terminé les études précliniques de toxicité chronique et d'innocuité pharmacologique ainsi qu'un essai clinique de Phase 1 chez des volontaires sains qui sont nécessaires à la poursuite du développement clinique de Sarconeos (BIO101). A ce jour, nos résultats indiquent que Sarconeos (BIO101) stimule la résilience biologique et l'anabolisme musculaires dans des modèles cellulaires et préserve la force, la mobilité ainsi que la capacité respiratoire dans des modèles animaux de maladies neuromusculaires. Bien que nous soyons dans des phases précoces de développement, nous pensons que ces résultats justifient de nouvelles investigations et le développement clinique de Sarconeos (BIO101) chez des patients atteints de maladies neuromusculaires.

L'indication initiale pour laquelle nous tentons d'obtenir une autorisation est la sarcopénie, une dégénérescence des muscles squelettiques liée à l'âge, caractérisée par la perte de masse et

de fonction musculaire chez les personnes âgées (≥ 65 ans), entraînant une réduction de la mobilité, ou déficience motrice, et, à terme, un risque accru de problèmes de santé et de décès. À l'heure actuelle, aucun médicament n'a été autorisé pour traiter la sarcopénie, qui selon nous affecte environ 100 millions de personnes âgées dans le monde. Nous testons actuellement Sarconeos (BIO101) dans le cadre d'un essai clinique de phase 2b mondial, randomisé, multicentrique, en double aveugle contre placebo (SARA INT), sur 334 patients atteints de sarcopénie. Le premier patient de l'essai clinique SARA INT de phase 2b a été recruté en mai 2018 et nous prévoyons de terminer le recrutement durant le second semestre 2019 et d'obtenir les résultats finaux au cours du premier semestre 2020.

Nous développons également Sarconeos (BIO101) pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne ou DMD, une maladie génétique neuromusculaire rare frappant les enfants de sexe masculin, caractérisée par une dégénérescence musculaire accélérée et responsable d'une perte de mobilité, d'une défaillance respiratoire et de cardiomyopathie entraînant une mort prématurée. A ce jour, les options thérapeutiques sont très limitées contre la DMD, qui affecte environ un nouveau-né de sexe masculin sur 5 000 (environ 20 000 nouveaux cas par an dans le monde). En 2018, nous avons obtenu de la FDA et de l'Agence européenne des médicaments (EMA), la désignation, pour Sarconeos, de médicament orphelin (BIO101) pour le traitement de la DMD. Nous prévoyons de présenter à la FDA une demande d'autorisation de IND et des demandes d'essais cliniques aux organismes de réglementation concernés en Europe au cours du second semestre 2019, pour ensuite commencer, sous réserve de l'autorisation réglementaire, le développement clinique d'une formulation pédiatrique orale de Sarconeos (BIO101) pour le traitement de la DMD dans le cadre de notre programme clinique MYODA, utilisant une conception d'essai clinique homogène avec des critères d'efficacité clinique composites, dès 2020.

Notre deuxième candidat-médicament, Macuneos (BIO201), est une petite molécule administrée par voie orale pour le traitement de maladies de la rétine. Il s'agit de norbixine purifiée dérivée de plantes, de qualité pharmaceutique. Sur la base d'études précliniques, nous pensons que Macuneos (BIO201) stimule la résilience biologique et protège la rétine contre les dommages phototoxiques entraînant une perte de vision. L'indication initiale pour laquelle nous tentons d'obtenir une autorisation est la DMLA sèche, un trouble oculaire courant chez les personnes de plus de 50 ans, qui affecte la vision centrale, porte atteinte aux fonctions telles que la lecture, la conduite automobile et la reconnaissance faciale, et a un impact majeur sur la qualité de vie ainsi que la capacité à vivre de façon indépendante. À l'heure actuelle, aucun traitement n'a été autorisé pour le traitement de la DMLA sèche, dont nous pensons qu'elle affecte environ 145 millions de personnes dans le monde. Nous prévoyons de tenir avec les organismes de réglementation concernés en Europe, au cours du second semestre 2019, des réunions sur notre plan de développement clinique d'un traitement pour la DMLA, commençant avec un essai clinique de phase 1 (MACA PK) sur des sujets volontaires sains.

Sur la base de nos études précliniques, nous pensons que Macuneos (BIO201) peut aussi traiter potentiellement la maladie de Stargardt, qui partage plusieurs caractéristiques avec la DMLA. La maladie de Stargardt est la forme la plus courante de dégénérescence maculaire héréditaire, qui se développe habituellement durant l'enfance et conduit à une perte de vision et, dans certains cas, à la cécité. Nous prévoyons d'explorer le développement clinique de Macuneos (BIO201) pour le traitement de la maladie de Stargardt après notre essai de sécurité de phase 1 MACA PK.

Sujet à notre conclusion d'accords de commercialisation avec le CNRS concernant deux demandes de brevet récemment déposées, qui sont décrites ci-après comme familles de brevets S8 et S9, nous détenons des droits de commercialisation exclusifs par le biais de licences pour chacun de nos candidats médicaments. Nous prévoyons actuellement de développer nos candidats-médicaments par le biais de preuve de concept clinique, ou POC

(généralement en Phase 2), puis rechercher des opportunités de licence et / ou de partenariat pour un développement clinique plus poussé par l'approbation réglementaire et la commercialisation.

Nous avons développé nos deux candidats-médicaments Sarconeos (BIO101) et Macuneos (BIO201), ainsi qu'un portefeuille préclinique de produits de seconde génération, permettant de prolonger la protection industrielle de notre technologie, à savoir BIO103 et BIO203, par le biais d'une plateforme de découverte de médicaments en collaboration avec l'université de la Sorbonne, à Paris, en fondant notre travail sur des plantes médicinales. Les plantes sont d'importantes sources de petites molécules, appelées métabolites secondaires, qui sont produites en tant que mécanisme de défense face à différents stress environnementaux, notamment les attaques de la part d'espèces prédatrices et pathogènes (p. ex. les insectes, les bactéries et les champignons). Notre plateforme de découverte de médicaments est fondée sur une approche de pharmacologie inverse qui teste un ensemble de métabolites secondaires bioactifs ainsi que des analogues chimiques qui ont été synthétisés lors de sélections phénotypiques de différentes maladies liées à l'âge. Notre objectif à long terme est de faire progresser le domaine de la science du vieillissement en découvrant et en développant sans cesse de nouveaux candidats-médicaments qui traitent les maladies liées à l'âge en stimulant les voies de résilience biologique impliquées dans le processus du vieillissement et/ou des maladies liées à l'âge.

Nous avons constitué une équipe exécutive formée de scientifiques, de cliniciens et de chefs d'entreprise possédant une solide expérience en biotechnologie et en développement clinique de médicaments. Notre cofondateur et PDG, Stanislas Veillet, a occupé de nombreux postes dans le secteur de la biotechnologie, des produits pharmaceutiques et des produits nutritionnels. Il possède un doctorat en génétique, et est l'auteur de plus d'une douzaine de brevets. Notre autre cofondateur et directeur scientifique, René Lafont, est un biochimiste (École normale supérieure), professeur émérite et ancien doyen de la faculté de Sciences de la vie à la Sorbonne. Il a signé plus de 170 publications scientifiques ainsi qu'une douzaine de brevets, et est également chevalier de l'Ordre des Palmes académiques et lauréat de la Karlson Foundation en Allemagne. Notre directeur médical, le Dr Samuel Agus, détient un doctorat en médecine, est un neurologue certifié par le conseil possédant une formation académique en biostatistique et bio-informatique, et a plus de 15 années d'expérience en développement clinique dans le secteur pharmaceutique.

6.1 NOTRE PORTEFEUILLE CLINIQUE

Nous développons actuellement un portefeuille de programmes ciblant les voies de résilience biologique qui ralentissent les processus dégénératifs associés au vieillissement et améliorent les résultats fonctionnels des patients souffrant de maladies liées à l'âge. Notre portefeuille actuel de candidats-médicaments est illustré ci-dessous.

| Candidat | Indication | Programme | Préclinique | Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 |
|------------------------------|------------|-----------|---|--|---|---------|
| Sarconeos (BIO101) | Sarcopenia | SARA |  |  |  | |
| | DMD | MYODA |  |  | | |
| Macuneos (BIO201) | DMLA sèche | MACA |  | | | |
| | Stargardt | |  | | | |

6.1.1 Sarconeos (BIO101)

Nous développons Sarconeos (BIO101) pour certaines maladies neuromusculaires, dont la sarcopénie et la DMD. Ces deux maladies ont des origines et des processus physiopathologiques différents qui aboutissent à une dégénération musculaire. Toutefois, celles-ci ainsi que d'autres affections responsables d'atrophie musculaire, ont en commun l'altération des processus cellulaires et moléculaires clés tels que le métabolisme énergétique, la fonction mitochondriale, la prolifération des cellules souches et un affaiblissement de la résilience biologique qui sont médiées par de multiples voies de transduction intracellulaires. Nous pensons que Sarconeos (BIO101) cible le tissu musculaire et stimule plusieurs fonctions essentielles notamment la synthèse protéique, la régénération, la production d'énergie qui pourraient être responsables d'une amélioration de la fonction musculaire et de la préservation de la force, de la mobilité et des capacités respiratoires dans des situations de dégénérescence musculaires.

Sarcopénie (le programme clinique SARA)

La sarcopénie est une dégénérescence des muscles squelettiques liée à l'âge. C'est l'une des principales causes de déficience motrice chez les personnes âgées, caractérisée par une diminution de la force, de l'équilibre et de la capacité à se tenir debout et/ou à marcher. La déficience motrice entraîne une perte de l'indépendance et un accroissement du risque de problèmes de santé, d'hospitalisation et de décès. Nous avons observé l'activité de Sarconeos (BIO101) sur la fonction cellulaire et la performance musculaire dans des modèles cellulaires et chez des animaux présentant une atrophie musculaire liée à l'âge. Forts des résultats encourageants d'un essai clinique de phase 1 (SARA PK) sur 54 volontaires sains, nous avons entamé un essai clinique de phase 2b mondial, randomisé, multicentrique, en double aveugle contre placebo (SARA INT) sur 334 patients atteints de sarcopénie. Nous avons recruté le premier patient de l'essai clinique de phase 2b SARA INT en mai 2018 et prévoyons de terminer le recrutement en 2020.

En supposant que nos essais cliniques atteignent des objectifs satisfaisants aux yeux de la FDA, l'EMA et d'autres autorités réglementaires nationales et que Sarconeos (BIO101) obtient l'autorisation de mise sur le marché, nous pensons que Sarconeos (BIO101) présente un important potentiel commercial pour le traitement de la sarcopénie qui possède une forte prévalence chez les personnes âgées de plus de 65 ans (de 6 à 22%). À l'heure actuelle, aucun médicament n'a été autorisé pour traiter la sarcopénie et aucun candidat médicament n'est en essai clinique de Phase 3. Nous pensons que Sarconeos (BIO101) est à ce jour le seul candidat médicament en cours d'essais clinique de Phase 2 pour le traitement de la sarcopénie. Pour le moment il n'existe pas de traitement standard pour la sarcopénie. Plusieurs tentatives ont été réalisées avec de potentiels candidats médicaments mais ceux-ci n'ont à ce jour pas démontré d'efficacité significative en ce qui concerne la force et la mobilité dans des essais cliniques de grande envergure avec des patients atteints de sarcopénie. Sur la base de nos discussions avec les agences réglementaires, notamment la FDA et l'EMA, des critères de mobilité fonctionnelle doivent être remplis afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la sarcopénie. Du fait de son potentiel mécanisme d'action et au vu des résultats précliniques accumulés, nous croyons que Sarconeos (BIO101) cible directement le tissu musculaire, améliore des fonctions cellulaires essentielles et par conséquent a le potentiel pour améliorer significativement la fonction musculaire et la mobilité et ainsi obtenir une autorisation de mise sur le marché.

DMD (le programme clinique MYODA)

La DMD est une maladie génétique neuromusculaire chez les enfants de sexe masculin, caractérisée par une dégénérescence accélérée des muscles, et responsable d'une perte de mobilité, d'une défaillance respiratoire et de cardiomyopathie, conduisant à une mort prématurée. C'est la forme la plus courante de dystrophie musculaire chez les enfants. La DMD est provoquée par des mutations du gène de la dystrophine, lesquelles entraînent l'absence de dystrophine fonctionnelle, une protéine cytosquelettique qui protège les cellules musculaires. Nous avons observé un effet positif sur la fonction musculaire, la mobilité et la fonction respiratoire (cette dernière étant une invalidité majeure durant la phase tardive de la progression de la DMD) dans un modèle de souris mdx atteintes de DMD qui ont été traitées par Sarconeos (BIO101). En 2018, nous avons obtenu de la FDA et de l'Agence européenne des médicaments (EMA), pour Sarconeos (BIO101), la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la DMD. Nous prévoyons de présenter à la FDA une demande d'autorisation de IND et des demandes d'essais cliniques aux organismes de réglementation concernés en Europe au cours du second semestre 2019, pour ensuite commencer, sous réserve d'une autorisation réglementaire, le développement clinique dans le cadre du programme clinique MYODA, utilisant une conception d'essai clinique homogène avec des critères d'efficacité clinique composites. Nous avons tenu, en octobre 2018, une réunion pré-IND avec la FDA, et, en décembre 2018, une réunion de consultation scientifique avec le CHMP de l'EMA. Sous réserve d'une autorisation réglementaire, nous prévoyons d'entamer un essai POC clinique mondial, multicentrique, en double aveugle contre placebo (MYODA) sur environ 48 patients atteints de DMD, afin de tester la sécurité et l'efficacité de Sarconeos (BIO101).

En supposant que nos essais cliniques atteignent des critères d'efficacité satisfaisants aux yeux de la FDA, l'EMA et d'autres autorités réglementaires nationales et que Sarconeos (BIO101) obtient l'autorisation de mise sur le marché, nous pensons qu'il existe un marché potentiel pour Sarconeos (BIO101) dans la DMD avec environ 20 000 nouveaux cas par année dans le monde. À l'heure actuelle, il n'y a aucun traitement pour la DMD et les options thérapeutiques sont limitées. Dans de nombreux pays, les corticoïdes sont le traitement médicamenteux standard. Toutefois, les corticoïdes ne font que ralentir la progression de la faiblesse musculaire et retarder de quelques années la perte de la déambulation. Ils sont par ailleurs associés avec des effets secondaires et ne sont généralement pas recommandés pour de longues périodes de traitement. Il existe deux thérapies ciblées (c.-à-d., des thérapies ciblant une mutation spécifique de la dystrophine par saut d'exon) sur le marché (une aux États-Unis et une en Europe). Ces thérapies ne ciblant qu'une mutation spécifique du gène, ne peuvent traiter qu'approximativement 13% de la population globale de patients atteints de DMD. Nous pensons que Sarconeos (BIO101) peut traiter tous les stades de la progression de la DMD, chez les patients ambulants et non-ambulants, indépendamment de la mutation génétique, et être utilisé en complément des thérapies ciblées actuelles et autres thérapies géniques en cours de développement.

6.1.2 Macuneos (BIO201)

DMLA sèche (le programme clinique MACA)

La DMLA est une dégénérescence de la macula – la partie centrale de la rétine – liée à l'âge. C'est la principale cause de perte de vision irréversible et de cécité chez les personnes de plus de 50 ans. Environ 85 à 90 % des patients atteints de DMLA souffrent de sa forme sèche (atrophique) appelée DMLA sèche, dont nous pensons qu'elle affecte environ 145 millions de personnes dans le monde. La DMLA sèche affecte la vision centrale et perturbe différentes fonctions ayant un effet sur la qualité de vie et la capacité à vivre de façon indépendante, comme la lecture, la conduite automobile et la reconnaissance faciale. La prévalence de DMLA sèche augmente de façon significative avec l'âge.

Nous avons observé que Macuneos (BIO201) protège la rétine contre les dommages photo-oxydatifs dus à l'accumulation d'A2E (un produit de dégradation issu du cycle du pigment visuel) dans des modèles cellulaires et des modèles animaux de DMLA sèche et de la maladie de Stargardt. Nous avons terminé les études de toxicologie animale chronique et aiguë à l'appui de nos demandes d'autorisation d'IND et d'essais cliniques. Nous prévoyons de tenir des réunions d'avis scientifique avec les organismes de réglementation concernés en Europe durant le second semestre 2019, portant sur le plan de développement clinique d'un traitement pour la DMLA sèche, commençant par un essai clinique de phase 1 (MACA PK) sur des volontaires sains. Nous attendons de l'essai clinique de phase 1 MACA PK qu'il évalue la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de Macuneos (BIO201).

En supposant que nos essais cliniques atteignent des objectifs satisfaisants aux yeux de la FDA, l'EMA et d'autres autorités réglementaires nationales et que Macuneos (BIO201) obtient l'autorisation de mise sur le marché, nous pensons que Macuneos (BIO201) présente un important potentiel commercial pour le traitement de la DMLA sèche. Les options thérapeutiques pour la DMLA sèche ne sont pas simples, puisqu'aucune thérapie n'est actuellement autorisée pour ralentir ou inverser la progression de la maladie. Nous pensons que Macuneos (BIO201) a des caractéristiques favorables, notamment son administration par voie orale et son utilisation pour traiter les patients atteints de DMLA sèche intermédiaire risquant de développer des troubles visuels graves associés à l'atrophie géographique et à la DMLA humide.

Sur la base des résultats de nos études sur des cellules et des animaux, Macuneos (BIO201) peut aussi être efficace pour traiter la maladie de Stargardt, la forme la plus courante de dégénérescence maculaire juvénile héréditaire. La physiopathologie de la maladie de Stargardt est semblable à celle de la DMLA, en ceci qu'elle est également caractérisée par une dégénérescence accélérée de la rétine.

6.2 NOTRE STRATEGIE

Nous sommes une société de biotechnologie au stade clinique axée sur le développement de thérapeutiques nouvelles qui améliorent les résultats fonctionnels chez les patients souffrant de maladies liées à l'âge. Notre objectif est de faire de Biophytis une société de biotechnologie de premier rang spécialisée dans le ciblage de voies de résilience biologique qui ralentissent les processus dégénératifs associés à la progression des maladies liées à l'âge, afin d'améliorer la vie de millions de patients dont les options de traitement sont limitées ou inexistantes. Nous envisageons actuellement de développer nos candidats médicaments jusqu'à la preuve de concept clinique (Phase 2), puis rechercher des opportunités de licence et/ou de partenariat pour un développement clinique plus poussé par l'approbation réglementaire et la commercialisation. Pour atteindre cet objectif, nous mettons en œuvre les stratégies suivantes :

- Faire la démonstration de la preuve de concept (POC) clinique de Sarconeos (BIO101). Nos efforts en matière de ressources et d'activités sont principalement orientés vers l'avancement du développement clinique de Sarconeos (BIO101) pour le traitement de troubles neuromusculaires, en nous concentrant initialement sur la sarcopénie. Notre but est de démontrer l'efficacité de la POC de Sarconeos (BIO101) pour traiter la sarcopénie dans notre essai clinique de phase 2b en cours, SARA INT. Une fois cet objectif atteint, nous avons l'intention de rechercher des possibilités de partenariat, de manière à ce que Sarconeos (BIO101) fasse l'objet d'une étude de confirmation. Nous pensons que cette indication revêt une grande valeur et que le fait d'établir la POC clinique pourra aider à attirer des partenaires pour un développement et une mise en marché ultérieurs.

- Entamer le développement clinique de (BIO101) pour le traitement de la DMD. Nos efforts sont également concentrés sur l'avancement du développement de Sarconeos (BIO101) pour le traitement de la DMD, indépendamment d'une mutation génétique particulière et dans tout le spectre de la maladie. Les résultats de nos études cliniques donnent à penser que Sarconeos peut améliorer la fonction des muscles squelettiques et la fonction respiratoire. Nous prévoyons de présenter une demande d'autorisation d'IND à la FDA et des demandes d'essais cliniques aux organismes de réglementation concernés en Europe, durant le second semestre 2019, pour débiter le développement clinique en commençant avec l'étude MYODA-INT (essai clinique de Phase 1/2 preuve de concept) dès 2020 si nous obtenons les autorisations réglementaires.
- Poursuivre le développement clinique de notre deuxième candidat-médicament, Macuneos (BIO201). Nous sommes également concentrés sur la poursuite du développement de notre deuxième candidat-médicament, Macuneos (BIO201), pour le traitement de rétinopathies, en nous focalisant initialement sur la DMLA sèche. Les résultats de nos études précliniques donnent à penser qu'il peut ralentir la dégénérescence rétinienne et aide à maintenir la fonction visuelle. Nous prévoyons de tenir des réunions de consultation scientifique avec les organismes de réglementation concernés en Europe, durant le second semestre 2019, portant sur le plan de développement clinique d'un traitement pour la DMLA sèche, en commençant par un essai clinique de phase 1 (MACA PK) sur des sujets volontaires en bonne santé.
- Étendre notre présence aux États-Unis afin de soutenir le co-développement en Europe et aux États-Unis. Nous prévoyons de poursuivre l'expansion de notre société aux États-Unis et en Europe. En 2018, nous avons ouvert des bureaux à Cambridge, dans le Massachusetts, et à New York, dans l'État de New York, pour soutenir nos efforts croissants sur le plan clinique, réglementaire et opérationnel, et nous avons recruté un directeur financier et directeur médical installé aux États-Unis. Notre objectif est de continuer à élaborer nos activités cliniques et réglementaires pour soutenir les essais cliniques et obtenir les autorisations réglementaires aux États-Unis et en Europe. Nous travaillerons avec des associations de patients, des organismes de réglementation, des payeurs gouvernementaux et tiers payeurs, ainsi qu'autres parties intéressées dans les deux régions.
- Élargir notre portefeuille et explorer les partenariats et alliances stratégiques potentiels afin de maximiser la valeur de nos programmes de développement. Nous continuerons à tirer profit de nos collaborations avec des institutions scientifiques et académiques de premier rang, de manière à présenter de nouvelles demandes d'autorisation IND pour nos candidats-médicaments existants, y compris Sarconeos (BIO101), BIO103, Macuneos (BIO201) et BIO203. Nous pensons que nos candidats-médicaments peuvent s'appliquer à d'autres maladies liées à l'âge. Nous prévoyons d'explorer le potentiel commercial de nos candidats-médicaments après avoir établi la preuve de concept clinique en Phase 2.

6.3 NOS CANDIDATS-MÉDICAMENTS

6.3.1 Sarconeos (BIO101)

Notre principal candidat-médicament, Sarconeos (BIO101), est une petite molécule administrée par voie orale pour le traitement de maladies neuromusculaires. Forts de nos études cellulaires et animales, nous pensons que Sarconeos (BIO101) stimule la résilience biologique par le biais de l'activation du récepteur MAS, dont il a été démontré qu'elle préserve la force, la fonction et la mobilité musculaire lors de l'atrophie musculaire liée à l'âge. L'indication initiale pour laquelle nous tentons d'obtenir une autorisation est la sarcopénie, une dégénérescence des muscles squelettiques liée à l'âge, entraînant une perte de la fonction

musculaire et une déficience motrice et augmentant le risque d'effets indésirables sur la santé et de décès potentiel suite à des chutes, fractures ou une incapacité physique. À l'heure actuelle, aucun médicament n'a été autorisé pour la sarcopénie, qui présente une forte prévalence chez les personnes âgées de plus de 65 ans (de 6 à 22%). Nous sommes également en train de développer Sarconeos (BIO101), pour traiter la DMD, la forme la plus courante de dystrophie musculaire chez les enfants, entraînant une mortalité précoce.

Histoire et développement de Sarconeos (BIO101)

En collaboration avec Sorbonne Université à Paris, nous avons commencé nos travaux de découverte de nouveaux médicaments en nous penchant sur une classe de métabolites secondaires de plantes appelées phytoecdystéroïdes, qui sont produits par des plantes en guise de protection contre les attaques d'insectes. Les phytoecdystéroïdes sont des analogues des hormones de mue (ecdysone) d'insectes, qui protègent la plante en agissant comme perturbateurs endocriniens et/ou substances anti-appétantes. Les phytoecdystéroïdes se trouvent dans différentes plantes médicinales, partout dans le monde, et sont utilisées dans des médecines traditionnelles comme agents tonifiants ou antidiabétiques.

Nous avons utilisé une approche pharmacologique inverse en commençant par les sélections phénotypiques d'un ensemble de phytoecdystéroïdes qui avaient été regroupés pendant plus de 30 ans par des scientifiques de la Sorbonne, et des analogues chimiques que nous avons synthétisés pour leur capacité à stimuler la synthèse protéique dans les cellules musculaires. Nous avons sélectionné la 20 hydroxyecdysone pour le développement clinique, en raison de son innocuité, son activité pharmacologique et son potentiel de maintien des fonctions musculaires, notamment la mobilité, la force et la masse musculaires. Ce composé a été testé dans différentes conditions de stress, y compris le stress métabolique (modèles soumis à un régime riche en matières grasses, ou modèles diabétiques), le stress lié à l'âge (modèle de sarcopénie), et le stress lié à la génétique (modèles DMD). Ensuite, nous avons identifié sa ou ses cibles moléculaires et un mécanisme d'action.

Potentiel mécanisme d'action

Le récepteur MAS, le bras protecteur du système rénine-angiotensine (SRA)

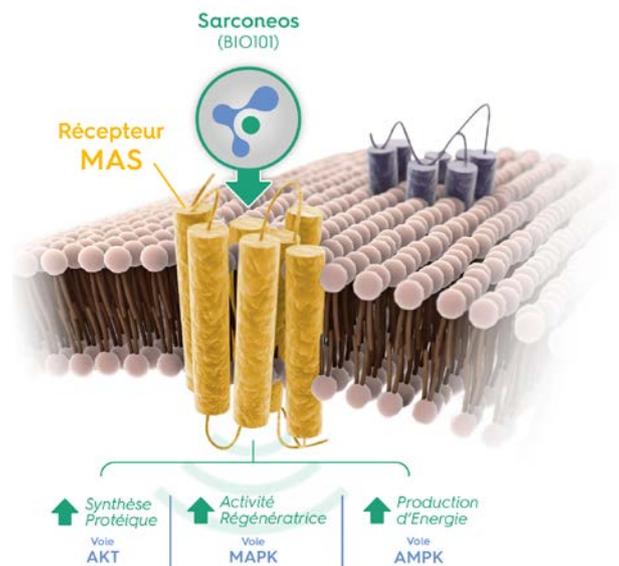
Nos études précliniques donnent à penser que Sarconeos (BIO101) active le récepteur MAS, un élément clé du système rénine-angiotensine, ou SRA. Le SRA est un système endocrinien fondamental connu pour contrôler l'équilibre des fluides et la tension artérielle, jouant un rôle clé de fonction cardiovasculaire. Il participe à la régulation du métabolisme des muscles lisses, cardiaques et squelettiques, et joue un rôle fondamental dans la fonction et la mobilité musculaires dans un contexte pathologique. Il est constitué de deux bras qui se contre-régulent l'un l'autre : (i) angiotensine II, ou Ang II, par le biais du récepteur AT 1, et (ii) angiotensine 1-7, par le biais du récepteur MAS. Il a été démontré que la concentration d'Ang II dans le sang augmente avec l'âge et chez les personnes souffrant d'atrophie musculaire, comme la sarcopénie et la cachexie. L'angiotensine 1-7, quant à elle, contrecarre de nombreuses actions de l'Ang II, y compris les effets nocifs associés à la dégénérescence musculaire.

Nous pensons que Sarconeos (BIO101) active le récepteur membranaire MAS qui déclenche trois principales voies de signalisation intracellulaires : (i) la voie PI3K/AKT/mTOR (ii) la voie MAPK/P38/JNK et potentiellement (iii) la voie AMPK/ACC. La voie AKT est connue pour être responsable de l'accroissement de la synthèse protéique, dont nous pensons qu'il est un facteur clé de la préservation de la masse musculaire. La voie MAPK est connue pour participer à la prolifération et la différenciation de cellules souches, dont nous pensons qu'elles sont un facteur clé de l'amélioration de la régénérescence musculaire. La voie AMPK est connue pour participer à la stimulation de la production d'énergie, dont nous pensons qu'elle

est un facteur clé de la force musculaire et de l'endurance améliorée. Nous avons démontré que Sarconeos (BIO101) active les principales voies de signalisation telles que la voie AKT, la voie MAPK et potentiellement la voie AMPK dans les myotubes en C2C12 et les cellules musculaires humaines par l'analyse western blot. Les voies de signalisation AKT, MAPK et AMPK ont toutes été démontrées comme déficientes dans diverses dégénérescences musculaires.

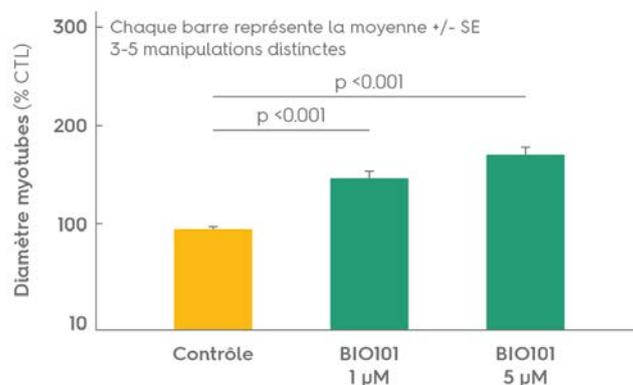
Nous avons également observé au cours de nos études précliniques que l'activation du récepteur MAS par Sarconeos (BIO101) partage de nombreuses propriétés au niveau cellulaire avec l'angiotensine 1-7. Cependant, contrairement à l'énalapril, un inhibiteur d'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), Sarconeos (BIO101) n'a pas d'impact sur la pression artérielle ni sur le rythme cardiaque dans un modèle classique d'hypertension (rat hypertendu). L'hypertension artérielle et les pathologies cardiovasculaires touchent la majorité des personnes de plus de 60 ans. Les inhibiteurs d'ACE qui diminuent la production d'angiotensine II, ainsi que les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARBs) sont très largement prescrits pour le contrôle de la pression artérielle et la prévention des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires. Les inhibiteurs d'ACE et les ARBs peuvent également être prescrits pour traiter les cardiomyopathies qui interviennent au cours du développement tardif de la DMD. Nous pensons que ceci peut représenter une importante application pour Sarconeos (BIO101) ce qui autoriserait son administration aux patients déjà traités par les inhibiteurs d'ACE et les ARBs. Les patients sarcopéniques traités par les inhibiteurs d'ACE ou les ARBs ne sont d'ailleurs pas exclus de l'essai clinique de Phase IIb SARA-INT. En revanche, les patients présentant une hypertension incontrôlée, des arythmies cardiaques, un historique d'infarctus du myocarde ou de chirurgie cardiaque majeure dans les six derniers mois sont exclus de l'essai clinique.

Le mécanisme d'action via l'activation du récepteur MAS est illustré dans le diagramme ci-dessous :



Nos données donnent à penser que Sarconeos (BIO101) élargit les myotubes, les principales unités structurales des muscles. Nous pensons que ceci est important pour limiter la perte de masse musculaire et accroître la force musculaire dans les cas d'atrophie musculaire. Comme illustré ci-dessous, les résultats d'une étude in vitro montrent que les myotubes sont plus

grands dans les cellules musculaires traitées avec Sarconeos (BIO101) en comparaison avec les cellules témoins non traitées. Les résultats ont été présentés à la conférence de la World Muscle Society (WMS), qui s'est tenue à Mendoza, en Argentine, durant le mois d'octobre 2018.



Effet de Sarconeos (BIO101) sur le diamètre de myotubes humains

Nous pensons que Sarconeos (BIO101) cible le tissu musculaire et stimule plusieurs fonctions essentielles notamment la synthèse protéique, la régénération, la production d'énergie qui pourraient être responsables d'une amélioration de la fonction musculaire et de la préservation de la force, de la mobilité et des capacités respiratoires dans des situations de dégénérescence musculaires et ce quelle que soit l'origine de la maladie. Toutefois, les maladies neuromusculaires qui ont des origines différentes, qu'elles soient liées à l'âge (sarcopénie) ou génétique (DMD), peuvent également avoir des processus physiopathologiques non-encore totalement élucidés qui pourraient limiter le potentiel thérapeutique de Sarconeos.

Sarcopénie, notre indication initiale pour Sarconeos (BIO101)

La sarcopénie est une dégénérescence des muscles squelettiques liée à l'âge, conduisant à une perte de la fonction musculaire et une déficience motrice chez les personnes âgées. La sarcopénie est caractérisée par une réduction de la force, de l'équilibre et de la capacité à se tenir debout et/ou à marcher, entraînant une perte de l'indépendance et un accroissement du risque de problèmes de santé, d'hospitalisation et, à terme, de décès. Nous pensons que Sarconeos (BIO101) présente un important potentiel commercial, car il n'y a, à l'heure actuelle, aucun médicament autorisé pour le traitement de la sarcopénie qui présente une forte prévalence chez les personnes âgées de plus de 65 ans (de 6 à 22%). À l'heure actuelle, aucun médicament n'a été autorisé pour traiter la sarcopénie.

La sarcopénie a été décrite pour la première fois en 1989 et officiellement qualifiée de maladie en 2016 lorsque lui a été attribué le code ICD-10-CM par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur la base de la Classification Internationale des Maladies (dixième révision, modifications cliniques) utilisée par les cliniciens et les systèmes de santé. A ce jour, il n'existe pas de traitement standard pour la sarcopénie, cependant il existe des recommandations quant à une activité physique modérée, telle que 30 minutes de marche quotidiennes ou des exercices de résistance musculaire. Ceux-ci exercent des effets à la fois sur le système musculaire et nerveux qui sont essentiels aux adaptations physiologiques et fonctionnelles chez les personnes âgées. Un support nutritionnel est également recommandé. Selon l'International Clinical Guidelines for Sarcopenia (ICFSR) : Détection, diagnostique et prise en charge (Dent et al., J Nutr Health Aging. 2018 ; 22(10) : 1148-1161), les effets bénéfiques très modestes d'une activité physique pour le traitement de patients atteints de sarcopénie doivent

toutefois être considérés prudemment car ils proviennent d'études réalisées avec des patients âgés soit non-sarcopéniques soit modérément atteints. L'efficacité de programmes d'activités physiques mieux structurés couplés à une supplémentation alimentaire (suivi de la prise de protéines alimentaires et/ou autres nutriments) pour le traitement de la sarcopénie est en cours d'évaluation par diverses études dont l'essai SPRINTT. Cependant, il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus pour une intervention nutritionnelle.

Durant les vingt dernières années, plusieurs interventions pharmacologiques ont été testées pour le traitement de la sarcopénie, essentiellement les inhibiteurs de myostatine. Ceux-ci n'ont à ce jour pas démontré d'efficacité significative en ce qui concerne la force et la mobilité dans des essais cliniques de grande envergure avec des patients atteints de sarcopénie et ne sont pas testés en ce moment dans des essais cliniques de Phase 3 pour le traitement de la sarcopénie. Sur la base de nos discussions avec les agences réglementaires, notamment la FDA et l'EMA, des critères de mobilité fonctionnelle doivent être remplis afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la sarcopénie. Du fait de son potentiel mécanisme d'action et au vu des résultats précliniques accumulés, nous croyons que Sarconeos (BIO101) cible directement le tissu musculaire, améliore des fonctions cellulaires essentielles et par conséquent a le potentiel pour améliorer significativement la fonction musculaire et la mobilité et ainsi obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Essai clinique de phase 2 (SARA OBS et SARA INT)

Notre essai clinique de phase 2, actuellement en cours, est composé de deux parties : (i) une étude observationnelle (SARA OBS) et (ii) un essai interventionnel (SARA INT). L'objectif de l'étude SARA OBS est de pré-recruter et confirmer la population de patients optimale pour l'essai clinique de phase 2b SARA INT. Les patients admissibles dans l'étude SARA OBS peuvent participer à l'essai clinique de phase 2b SARA INT. L'essai clinique de phase 2b évaluera la sécurité et l'efficacité de deux doses de Sarconeos (BIO101) administrés par voie orale contre un placebo pendant 26 semaines, chez 334 patients atteints de sarcopénie, âgés de plus de 65 ans et à risque de déficience motrice.

L'essai clinique de phase 2b SARA INT a été conçu comme continuation de l'étude SARA OBS, et les deux études partagent la même gouvernance, les critères d'inclusion, les critères d'efficacité primaires et secondaires ainsi que le système de gestion des données. Les deux essais sont dirigés par ICON Clinical Research sous la supervision du professeur Roger Fielding de la Tufts University, qui occupe les fonctions d'investigateur Principal.

Commencée en février 2017, l'étude SARA OBS a suivi 218 participants atteints de sarcopénie dans 11 centres cliniques aux États-Unis et en Europe (France, Italie et Belgique) pendant six mois. Nous avons terminé le recrutement en octobre 2018, et prévoyons la publication des résultats finaux lors d'une réunion des investigateurs en 2019.

Nous avons recruté le premier patient dans l'essai clinique de phase 2b SARA INT en mai 2018. Nous avons à ce jour 15 centres cliniques ouverts aux États Unis et en Belgique et nous nous préparons à ouvrir d'autres centres aux États Unis, en Europe et potentiellement dans d'autres pays. Les autorités réglementaires française (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, ANSM) et italienne (Agence Italienne du Médicament, AIFA) ont toutes deux souhaitée obtenir des informations complémentaires avant d'autoriser le début de l'essai clinique de Phase 2b SARA-INT sur leur territoire. Bien que nous n'ayons pas rassemblé ces informations au stade actuel de notre développement clinique, nous nous conformons aux demandes et anticipons de pouvoir soumettre les parties complémentaires de nos dossiers cliniques courant 2019 à chacune des agences afin de pouvoir initier le recrutement de patients dans l'essai clinique de Phase 2b SARA-INT dans ces pays.

Nous espérons terminer le recrutement et publier les résultats de l'essai clinique de Phase 2b SARA-INT en 2020. Les critères d'inclusion des essais cliniques de phase 2 SARA sont basés

sur un score ≤ 8 (sur 12) à une batterie de tests évaluant la performance physique (SPPB) comme indice de perte de fonction motrice. Sont prises en considération également les recommandations de la Foundation for the National Institutes of Health, qui sont résumées dans le tableau ci-dessous.

| Critères d'inclusion | Valeurs admissibles |
|---|---|
| Âge : | ≥ 65 ans |
| Somme des scores du test de vitesse de marche, du test d'équilibre et du test de lever de chaise (SPPB) (1) : | ≤ 8 (comme indice de perte de fonction motrice) |
| Résultats de la composition corporelle par DEXA pour les hommes (2) : | Indice Masse Musculaire Appendiculaire (MMA)/Indice de masse Corporelle (IMC) (3) $<0,789$ ou un indice MMA absolu $<19,75$ |
| Résultats de la composition corporelle par DEXA pour les femmes (2) : | Indice MMA/IMC $<0,512$ ou un indice MMA absolu $<15,02$ |
| Activité physique (4) : | 30 minutes d'exercice par jour |

(1) Le SPPB est un outil d'évaluation du fonctionnement des membres inférieurs chez les personnes âgées. La somme des scores SPPB comporte trois éléments (l'équilibre dans la position debout, la vitesse de marche sur 4 mètres et 5 séquences successives de levers de chaise) avec une fourchette possible de 0 à 12.

(2) L'absorptiométrie à rayons X en double énergie, ou DEXA, mesure la composition corporelle.

(3) MMA signifie masse maigre appendiculaire (c.-à-d. des membres supérieurs et inférieurs) ; et IMC signifie indice de masse corporelle

(4) Les participants à l'essai doivent faire au moins 30 minutes d'exercice par jour, 6 jours sur 7, chaque semaine. Pour contrôler l'activité physique (mobilité/invalidité), les participants à l'essai qui participent à l'étude porteront un actimètre (ADAMO), mis au point en collaboration avec la société italienne Caretek.

Le critère d'efficacité primaire de l'étude est la vitesse de marche pendant le test de marche de 400 mètres (400MWT), qui représente une mesure de la fonction de mobilité du patient. Les principaux critères d'efficacité secondaires sont : (i) le test de lever de chaise, qui l'un des critères de mobilité qui constituent le test SPPB, (ii) le nombre de personnes répondant au 400MWT, qui sont définies comme étant celles dont les résultats sont supérieurs à la valeur de référence de plus de 0,1 m/sec, et (iii) les résultats déclarés par les patients (PRO) tels qu'évalués dans le bref questionnaire sur les antécédents/résultats médicaux (Short form Health survey (SF 36), y compris le domaine de la condition physique (Physical Function domain (PF 10) du questionnaire.

Étude SARA OBS

Objectifs et conception de l'étude. L'étude SARA OBS vise à caractériser la sarcopénie chez les patients âgés de plus de 65 ans à risque de défaillance motrice. La mobilité et la performance physique de ces participants, y compris la composition corporelle, sont évaluées sur une période de six mois. Cette étude observationnelle comprend deux principales visites, l'une au moment de l'inclusion des patients et l'autre à la fin de l'étude à 6 mois, complétées par un entretien téléphonique à trois mois afin de déterminer si les participants se plaignent d'une mauvaise forme physique. L'étude SARA OBS a été conçue et structurée en tant que présélection pour l'essai clinique de phase 2b SARA INT. Les participants peuvent accepter d'être recrutés dans l'essai clinique de phase 2b SARA INT à la fin de la période d'observation. Les participants qui ne peuvent terminer l'étude SARA OBS ne sont pas admissibles dans l'essai clinique de phase 2b SARA INT.

Premiers résultats. Les caractéristiques au moment de l'inclusion des 218 participants ont été présentées en Décembre 2018 à la conférence de la *Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders*, ou SCWD, qui a eu lieu à Maastricht, aux Pays Bas, et sont résumées dans le tableau ci-dessous. Nous pensons que ces caractéristiques sont conformes à celles d'autres essais sur des patients atteints de sarcopénie, y compris les essais SPRINTT et LIFE.

Âge : 79,29
 IMC : 29,3
 SPPB : 6,12
 Vitesse de marche : <0,8 m/s
 Test de marche sur 6 minutes : 295,14
 mètres

Essai clinique de phase 2b SARA INT

Objectifs et critères d'efficacité. Les objectifs et critères d'efficacité de l'étude sont résumés ci-dessous :

| | |
|---|---|
| Objectifs : | <ul style="list-style-type: none"> Évaluer la sécurité et l'efficacité de deux doses, 175 et 350 mg 2 fois par jour de Sarconeos (BIO101) administrées par voie orale avec un repas pendant 26 semaines contre un placebo chez les participants de plus de 65 ans à risque de déficience motrice ; et Mesurer l'effet du traitement sur l'amélioration de la fonction physique et sur la diminution du risque de déficience motrice après six mois de traitement. |
| Critère d'efficacité primaire : | <ul style="list-style-type: none"> La variation par rapport à la valeur au moment de l'inclusion de la vitesse lors de la réalisation du test 400MWT |
| Principaux critères d'efficacité secondaires : | <ul style="list-style-type: none"> La variation par rapport à la valeur au moment de l'inclusion dans le temps nécessaire pour se lever d'une chaise, qui est l'un des critères de mobilité qui constituent le test ; |
| | <ul style="list-style-type: none"> Le nombre de personnes répondant au test 400MWT ; La variation par rapport à la valeur au moment de l'inclusion et l'analyse des personnes répondant au test dans le résultat standard déclaré par le patient (PRO), y compris : <ul style="list-style-type: none"> Short-form Health-survey (SF-36); et Physical Function domain (PF-10) du questionnaire SF-36. |
| Autres critères d'efficacité secondaires, tertiaires et exploratoires : | <ul style="list-style-type: none"> La variation par rapport à la valeur au moment de l'inclusion du test de marche sur 6 minutes ; La variation par rapport à la valeur au moment de l'inclusion de la MMA mesurée à l'aide de la composition corporelle par DEXA ; |
| | <ul style="list-style-type: none"> La variation par rapport à la valeur au moment de l'inclusion du score total du test SPPB ; La variation par rapport à la valeur au moment de l'inclusion s'agissant de la force musculaire des membres supérieurs et inférieurs (force de préhension/extension du genou) ; |
| | <ul style="list-style-type: none"> La variation par rapport à la valeur au moment de l'inclusion s'agissant du test de montée des escaliers ; La variation par rapport au moment de l'inclusion dans le questionnaire SarQOL (mesurant la qualité de vie des patients atteints de sarcopénie) ; |

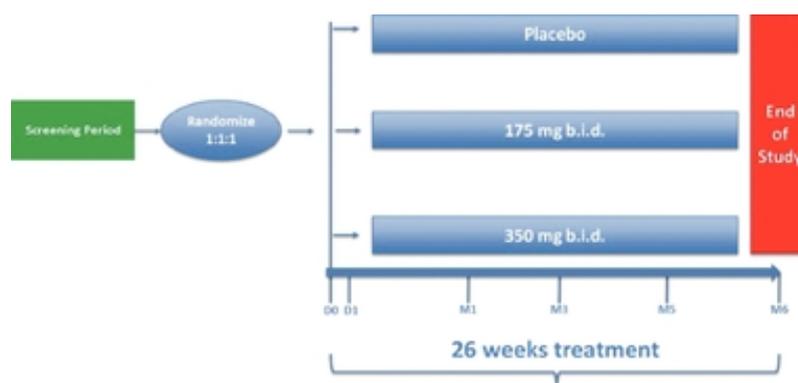
- Le taux de réussite lors de la réalisation du test 400MWT ;
- Les biomarqueurs plasmatiques, y compris les marqueurs de sécurité, les biomarqueurs du système Renine Angiotensine (rénine, aldostérone), de l'inflammation (IL-6, CRP et hsCRP), et le métabolisme musculaire (PIIINP, myoglobine, créatine kinase MM et créatine kinase MB).

En outre, deux analyses de sous-groupes prédéfinis seront réalisées :

- une « sous-population marchant à très faible vitesse », définie comme ayant une vitesse de marche $\leq 0,8$ m/s dans le test 400MWT, un composant du SPPB ; et
- une « sous-population présentant une obésité sarcopénique » définie comme ayant un pourcentage de graisse corporelle de > 25 % pour les hommes et de > 35 % pour les femmes.

Ces sous-populations représentent les patients atteints de sarcopénie qui sont exposés à un risque élevé de détérioration et de résultats défavorables. Un bienfait thérapeutique chez ces populations sera d'une importance significative, afin de prévenir une détérioration ultérieure et de réduire le risque de mauvais résultats.

Conception de l'essai : la conception de l'essai est résumée ci-dessous :



Screening period = période de sélection ; randomize = randomisation ; b.i.d. = 2 fois par jour ; 26 weeks treatment = traitement de 26 semaines ; end of study = fin de l'étude

Les participants potentiels seront sélectionnés pendant une période pouvant aller jusqu'à huit semaines avant l'inclusion dans l'essai. La phase interventionnelle comprend une consultation d'inclusion, au cours de laquelle les mesures de référence seront prises le premier jour (le traitement commençant le jour suivant), d'une consultation de sécurité à un mois, d'une consultation de suivi à trois mois avec des mesures de la sécurité et des mesures réduites en lien avec le critère d'efficacité primaire, un entretien téléphonique à cinq mois et une dernière consultation à six mois avec des mesures de la sécurité et des mesures complètes. Il pourra être demandé aux participants qui présentent une mauvaise condition physique ou une détérioration de leur condition physique de repousser la date de leur prochaine consultation programmée ou d'aller directement à la consultation de fin de l'étude.

De plus, nous conduirons une sous-étude de pharmacocinétique de population (SARA POP PK), afin d'évaluer les valeurs de pharmacocinétique après un mois, trois mois et six mois d'administration à un sous-groupe de participants, dans certains centres européens. Cette sous-étude nous permettra de déterminer les niveaux d'exposition des participants durant les différentes consultations tout en évaluant la manifestation d'événements indésirables liés aux doses administrées.

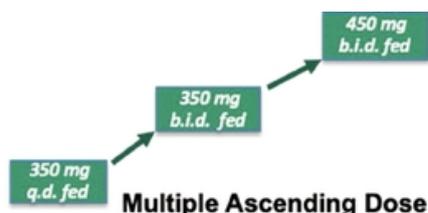
Centres cliniques. Au total, 334 participants atteints de sarcopénie à mobilité réduite seront recrutés dans plusieurs centres d'investigation clinique. A ce jour, 15 centres cliniques ont été ouverts sur les 22 qui recruteront des participants à l'essai clinique de Phase 2 SARA-INT aux États-Unis et en Belgique. Nous avons initié l'ouverture de nouveaux centres cliniques aux États-Unis, en Belgique et potentiellement dans d'autres pays afin de terminer le recrutement des patients et publier les résultats de l'essai en 2020. Nous envisageons de soumettre les éléments complémentaires de nos dossiers cliniques aux agences française et italienne afin de commencer l'essai clinique de Phase 2 SARA-INT dans ces pays en 2019.

Essai clinique de phase 1 (SARA PK)

Nous avons mené un essai clinique de phase 1 à dose croissante (SARA PK), afin d'évaluer la sécurité ainsi que les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de Sarconeos (BIO101) chez 54 sujets volontaires, jeunes et âgés, en bonne santé. Sur la base des résultats de l'essai clinique de phase 1 SARA PK, nous avons choisi les doses de 175 et de 350 mg 2 fois par jour, comme niveaux de dosage actifs sans risque pour l'essai clinique de phase 2b SARA INT.

Dose unique ascendante. Durant la phase de dose unique ascendante, ou SAD, les sujets ont reçu une dose de (BIO101) dans une fourchette allant de 100 à 1 400 mg ou un placebo. Aucun signe vital clinique anormal n'a été signalé comme événement indésirable apparu sous traitement, ou EIAT. Les événements les plus courants étaient des maux de tête, des nausées, avec un participant déclarant un événement d'intoxication alimentaire lors de la consultation de suivi, ainsi que des étourdissements posturaux (vertige). Tous les événements indésirables étaient de faible gravité et ont été résolus avant la fin de l'étude. Aucun événement indésirable grave, ou EIG, n'a été signalé durant la phase SAD.

Doses multiples ascendantes. La phase à doses multiples ascendantes, ou MAD, a été conduite avec trois doses sélectionnées de Sarconeos (BIO101), qui ont été administrées par voie orale à 30 patients, au total, divisés en trois groupes d'adultes plus âgés, entre 65 et 85 ans, pendant 14 jours. Chaque groupe comportait 8 volontaires sains ayant reçu le principe actif et deux volontaires ayant reçu un placebo par dose.



q.d. fed = administré par voie orale 1 fois par jour ; b.i.d. fed = administré par voie orale 2 fois par jour ; multiple ascending dose = doses multiples ascendantes

Aucun signe vital clinique anormal n'a été signalé comme EIAT. Les EIAT de la phase MAD sont décrits dans le tableau ci-dessous. Tous étaient de niveau faible à modéré et ont été résolus avant la fin de l'étude. Aucun EIG associé à Sarconeos (BIO101) n'a été signalé durant la phase MAD.

| <u>Dose</u> | <u>Nombre de sujets traités avec EIAT (type d'EIAT)</u> | <u>Nombre de sujets ayant pris un placebo avec EIAT</u> |
|-----------------------------|---|---|
| 350 mg 1 fois par jour..... | 2 sujets (essentiellement des plaies et douleurs aux extrémités). | 3 sujets (concernant essentiellement les tissus musculo-squelettiques et conjonctifs (mal de dos, |

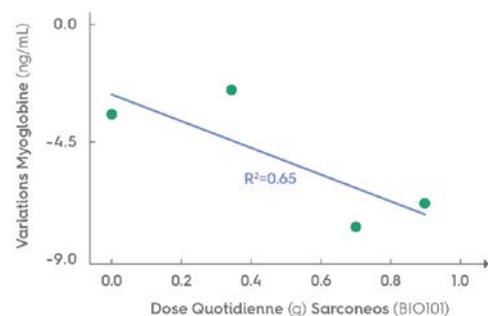
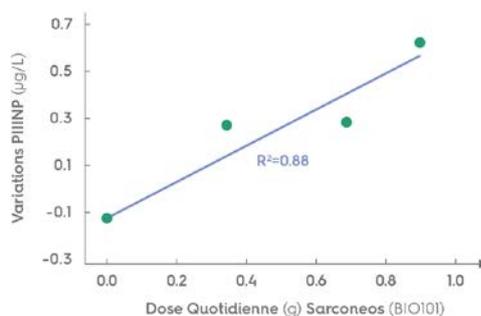
spasmes et raideur) ainsi que le système nerveux (étourdissements et maux de tête)).

- 350 mg 2 fois par jour..... 7 sujets (essentiellement des événements de nature gastro-intestinale (constipation, diarrhée et ballonnements), et concernant les tissus musculo-squelettiques et conjonctifs (mal de dos, spasmes et raideur)).
- 450 mg 2 fois par jour..... 8 sujets (essentiellement des événements de nature gastro-intestinale (constipation, diarrhée et ballonnements), et concernant les tissus musculo-squelettiques et conjonctifs (mal de dos, spasmes et raideur)) ainsi que le système nerveux (étourdissements et maux de tête)).

L'analyse pharmacocinétique a montré une demi-vie courte entre 3 et 4 heures, et un état d'équilibre atteint à partir du deuxième jour d'administration durant la phase MAD. Aucune accumulation de Sarconeos (BIO101) n'a été observée à 350 mg 1 fois par jour durant la phase MAD (ratio d'accumulation de 1.14) ; cependant, une petite accumulation a été observée à 350 et 450 mg 2 fois par jour durant la phase MAD (ratio d'accumulation de 1.31). Nous avons déterminé le dosage optimal de 175 et 350 mg 2 fois par jour à partir d'une étude de modélisation pharmacocinétique.

Nous avons également évalué les effets de Sarconeos (BIO101) sur les marqueurs pharmacodynamiques. Les résultats ont montré une tendance vers une diminution de la concentration plasmatique dans les marqueurs du catabolisme musculaire (myoglobine, créatine kinase) et les marqueurs du SRA (aldostérone et rénine). Ceci concorde avec le mécanisme d'action proposé de Sarconeos (BIO101) et avec l'activité de (BIO101) sur le SRA.

Comme illustré dans les graphiques ci-dessous, le traitement par Sarconeos (BIO101) pendant 14 jours a montré (i) un effet dose-dépendant sur la croissance et la réparation musculaires, telles que mesurées par le peptide procollagène N terminal de type III (P3NP), un marqueur courant de la croissance, de la réparation et de la fibrose musculaires, et (ii) une corrélation négative dose-dépendante d'atrophie musculaire, telle que mesurée par la myoglobine, un marqueur courant du catabolisme musculaire.



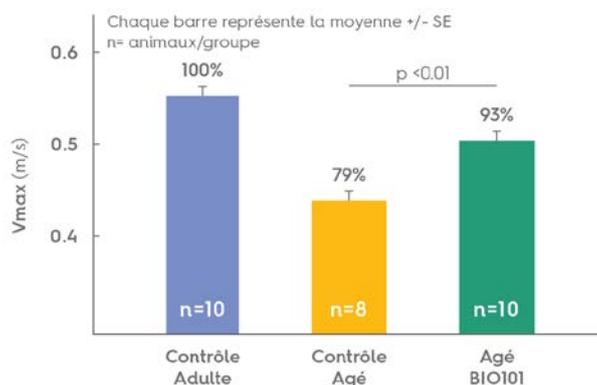
Effet du traitement par Sarconeos (BIO101) pendant 14 jours sur l'évolution des marqueurs pharmacodynamiques liés à l'anabolisme musculaire (PIINP) et au catabolisme musculaire (myoglobine). R² : coefficient de détermination

Les résultats de l'essai clinique de phase 1 SARA PK ont été rendus publics en avril 2017 dans une présentation lors de l'International Conference on Frailty & Sarcopenia Research, à Barcelone, en Espagne. Ces résultats sont conformes à un profil de médicament favorable et ont confirmé les niveaux de dosage pour l'essai clinique de phase 2b SARA INT actuellement en cours.

Développement préclinique de Sarconeos (BIO101) pour le traitement de la sarcopénie

Nous avons mené de nombreuses expérimentations in vivo sur des modèles de souris C57Bl/6J, afin d'évaluer l'activité de Sarconeos (BIO101) dans un contexte de vieillissement, en nous penchant plus particulièrement sur le régime riche en matières grasses et l'immobilisation. Les principaux résultats in vivo sont résumés ci-dessous.

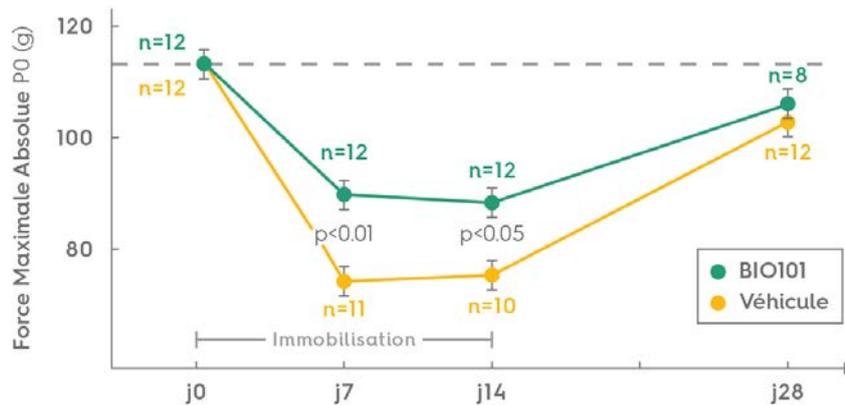
Effet bénéfique sur la mobilité. Nous avons administré Sarconeos (BIO101) à 50 mg/kg/jour ou un placebo à des souris « âgées » (âgées de 22 mois au début de l'étude) qui étaient nourries selon un régime riche en matières grasses pendant 14 semaines. Les performances des souris ont été évaluées sur un tapis roulant et une vitesse de course maximale (V_{max}) a été enregistrée après 14 semaines de traitement. Des souris « adultes » non traitées (âgées de 12 mois au début de l'étude) ont également été nourries sur la base d'un régime riche en matières grasses et ont fait l'objet du même test, afin de déterminer une vitesse de référence. Comme indiqué dans le graphique ci-dessous, les souris témoins « âgées » avaient une V_{max} inférieure d'environ 21 % à celle des souris témoins « adultes » (p<0,001). De surcroît, les résultats ont montré que les souris « âgées » traitées par Sarconeos (BIO101) ont affiché une augmentation significative de la V_{max} en comparaison avec les souris témoins « âgées » (p<0,01), compensant presque complètement la perte de mobilité due au vieillissement. Ces résultats ont été présentés en décembre 2016 à la conférence SCWD, à Berlin, en Allemagne.



Effet du traitement chronique par Sarconeos (BIO101) pendant 14 semaines sur la vitesse de course maximale chez les souris adultes et âgées

Préservation de la force musculaire après une immobilisation. Afin de modéliser l'atrophie musculaire associée à la déficience motrice, nous avons immobilisé de jeunes souris (âgées de 13 semaines) et avons commencé à administrer soit Sarconeos (BIO101) à 50 mg/kg/jour soit un placebo témoin (véhicule). Après 14 jours, nous avons retiré l'immobilisation et continué

l'administration de Sarconeos (BIO101) pendant 14 jours. La force absolue des muscles des membres postérieurs a été enregistrée à différents moments sur une période de 28 jours. Comme illustré dans le graphique ci-dessous, les souris traitées par Sarconeos (BIO101) ont montré une préservation de la force musculaire alors qu'elles étaient immobilisées, en comparaison avec celles traitées par le véhicule. Selon nous, ces résultats donnent à penser que Sarconeos (BIO101) pourrait être un traitement efficace pour préserver la fonction musculaire dans des conditions de non-utilisation ou d'immobilité.



Effet du traitement chronique par Sarconeos (BIO101) pendant 28 jours sur la force absolue des membres postérieurs chez les souris immobilisées. n représente le nombre d'animaux par groupe.

Créneau de marché

La sarcopénie est l'une des principales causes de déficience motrice chez les personnes âgées, entraînant une perte d'indépendance ainsi qu'un risque accru de problèmes de santé, d'hospitalisation et, à terme, de décès. La sarcopénie présente une forte prévalence chez les personnes âgées de plus de 65 ans (de 6 à 22%). Elle pose un problème majeur de santé publique et elle augmente régulièrement au fur et à mesure que la population mondiale vieillit. Actuellement, le seul traitement recommandé est 30 minutes d'exercice par jour pour les patients jouissant d'une mobilité suffisante, et un complément de vitamine D comme traitement générique pour les patients gériatriques. Selon nous, Sarconeos (BIO101), si la commercialisation est approuvée par les autorités réglementaires, présente un important potentiel commercial pour le traitement de la sarcopénie, car il n'existe aujourd'hui aucun médicament autorisé pour la sarcopénie.

Au cours des deux dernières décennies, d'autres sociétés ont lancé de multiples programmes de développement clinique pour traiter la sarcopénie, essentiellement avec des candidats-médicaments entrant dans l'une des deux classes suivantes : (i) les inhibiteurs de la myostatine et (ii) les SARM ou modulateurs sélectifs des récepteurs des androgènes. Dans le cadre d'études cliniques, les inhibiteurs de la myostatine ont démontré une augmentation de la masse musculaire ; cependant, ils ne semblent pas améliorer significativement la performance musculaire. Aussi bien les SARM stéroïdiens que les SARM non-stéroïdiens ont été testés comme agents thérapeutiques pour différentes pathologies, y compris les maladies atrophiées des muscles, mais ni les uns ni les autres n'ont progressé durant le développement clinique, principalement en raison de problèmes de sécurité. Nous pensons que Sarconeos (BIO101) est à ce jour le seul agent thérapeutique qui fait l'objet d'un essai clinique interventionnel de Phase 2 pour le traitement de la sarcopénie et que ce candidat médicament a le potentiel de contrecarrer la perte de mobilité qui est un élément essentiel à son autorisation par les autorités réglementaires.

Nous pensons que le principal avantage de Sarconeos (BIO101) est qu'il peut améliorer les résultats fonctionnels vitaux dans les cas de déficience motrice.

Dystrophie musculaire de Duchenne, deuxième indication pour Sarconeos (BIO101)

La DMD est une maladie neuromusculaire génétique frappant les enfants de sexe masculin, caractérisée par une dégénérescence accélérée des muscles et responsable d'une perte de mobilité, de déficience respiratoire et de cardiomyopathie, conduisant à une mort prématurée. Il s'agit de la forme la plus courante de dystrophie musculaire chez les enfants, qui affecte environ un nouveau-né de sexe masculin sur 5 000 (environ 20 000 nouveaux cas par année dans le monde entier). La DMD est provoquée par un certain nombre de mutations du gène de la dystrophine, qui entraînent l'absence ou de très faibles niveaux de dystrophine fonctionnelle, une protéine cytosquelettique qui protège les cellules musculaires.

L'absence de dystrophine dans les muscles affaiblit gravement la stabilité structurelle et membranaire des fibres musculaires. Durant la contraction et l'étirement normaux des muscles, les fibres musculaires sont endommagées et finissent par dégénérer (nécrose). Pour compenser la nécrose accrue, la régénérescence des tissus musculaires est accélérée. Ce processus se tarit rapidement et la dégénérescence musculaire s'accélère au fur et à mesure que les fibres musculaires sont remplacées par du tissu adipeux et conjonctif (fibrose), entraînant la perte de la force musculaire et de la mobilité. La DMD évolue selon une progression très bien connue, avec des symptômes qui sont semblables à ceux associés à une accélération du vieillissement. La progression de la DMD peut se résumer comme suit :

- lésions musculaires caractérisées par une perte de myofibrilles, une inflammation et une fibrose commençant à un jeune âge ;
- faiblesse des muscles des extrémités inférieures et perte progressive de fonction musculaire au cours des premières années de vie ;
- déclin de la déambulation et de la fonction respiratoire après l'âge de sept ans ;
- perte totale de la déambulation, où le recours à un fauteuil roulant est essentiel chez les pré-adolescents et les jeunes adolescents ;
- perte progressive de la fonction des extrémités supérieures pendant ou vers la fin de l'adolescence ; et
- déficience respiratoire et/ou cardiaque, entraînant la mort vers l'âge de 30 ans.

Nos plans de développement cliniques de Sarconeos (BIO101) pour le traitement de la DMD

Nous pensons qu'il existe un besoin médical en matière de DMD, auquel il faut encore répondre. Notre objectif est de présenter une demande d'autorisation d'IND et des demandes d'essais cliniques aux agences réglementaires concernées, durant le second semestre 2019, afin de promouvoir une formulation pédiatrique orale de Sarconeos (BIO101) pour la DMD dans le cadre du programme clinique MYODA mettant en œuvre un plan d'essai clinique ininterrompu (seamless) et des critères d'efficacité composites dès 2020 si nous obtenons les autorisations réglementaires nécessaires.

Nous avons ajusté en fonction du poids les doses de Sarconeos (BIO101) que nous envisageons de tester dans la population de patients pédiatriques sur la base de modélisations provenant de données animales et de l'essai de Phase 1 SARA-PK réalisé chez des participants adultes sains. La limite inférieure de la posologie est déterminée par les études d'efficacité et la limite supérieure par les marges de sécurité (toxicologie et phase 1). A faible posologie, des différences dues à la variabilité des modèles animaux (espèce, âge et taille) pourraient affecter la correspondance en termes d'efficacité entre l'animal et l'homme (à la fois chez l'adulte et l'enfant). À forte posologie, des différences de composition corporelle, d'absorption et de métabolisme entre les patients d'âges différents pourraient affecter les marges de sécurité et la tolérance. Nous ne disposons pas de données expérimentales d'innocuité, de pharmacocinétique, de pharmacodynamique ou d'efficacité provenant d'une

population pédiatrique composée d'enfants en développement (2 à 12 ans), d'adolescents (12 à 16 ans) et de jeunes adultes. L'essai clinique ininterrompu (seamless) MYODA a pour objectif de tester une gamme croissante de doses de Sarconeos (BIO101) afin d'appréhender des différences potentielles d'innocuité et d'efficacité.

Nous avons conçu notre programme clinique MYODA pour, en particulier, relever les défis connus dans le développement clinique d'un traitement de la DMD :

- Difficultés pour cibler la bonne population de patients, car de nombreux traitements, lors du développement clinique, peuvent n'être potentiellement actifs que durant l'un des stades de la progression de la maladie et/ou ne cibler qu'une mutation génique spécifique. Nous pensons que Sarconeos (BIO101) est en mesure de traiter tous les stades de la progression de la DMD, indépendamment de l'état de déambulation (c.-à-d. patient ambulant ou non-ambulant), afin d'aider à préserver la fonction biologique existante. À ce titre, nous avons l'intention d'inclure des patients atteints de DMD dans notre essai, indépendamment du stade, de la mutation ou du traitement ; et
- Difficultés pour définir les critères d'efficacité clinique correspondant à chaque patient durant tous les stades de la maladie. Nous prévoyons que, sous réserve de l'autorisation réglementaire, notre essai clinique intégrera des critères d'efficacité composites adaptés au stade de gravité de la maladie de chaque patient. Les critères d'efficacité composites seront essentiellement fondés sur une fonction, y compris l'indice de mobilité, la force musculaire et la fonction respiratoire.

En décembre 2018, nous avons eu des commentaires positifs, de la part du CHMP, sur nos conceptions d'essai, et nous continuons à travailler de concert avec les organismes de réglementation concernés. Sous réserve de l'autorisation réglementaire, nous prévoyons que notre essai clinique MYODA englobera les trois phases du développement clinique (phases 1 à 3) et sera composé de deux phases distinctes : (i) un stade de POC clinique (MYODA INT), suivi d'un (ii) stade de confirmation, ces deux stades étant des essais cliniques mondiaux, multicentriques, en double aveugle contre placebo, qui seront menés selon une seule et même conception.

- Le stade de POC clinique comprendra le recrutement, l'évaluation et le traitement d'au moins 48 patients ambulants et non ambulants atteints de DMD pendant une période pouvant aller jusqu'à 52 semaines. La première semaine de traitement visera essentiellement l'évaluation de la sécurité, de la tolérance et des objectifs pharmacocinétiques. Le traitement continuera sans interruption, à condition qu'aucun problème grave de sécurité ne survienne durant les sept premiers jours du traitement. Une analyse intermédiaire aura lieu lorsque tous les 48 sujets auront terminé 12 semaines de traitement, et par la suite toutes les 12 semaines jusqu'à ce que l'on puisse conclure au succès ou à la futilité du traitement. À la fin du stade de POC de MYODA-INT (jusqu'à 52 semaines), les participants peuvent être recrutés durant une période de prolongation ouverte. Une autorisation réglementaire sera nécessaire pour commencer le stade de confirmation (Phase 3).
- Le stade de confirmation (Phase 3) sera une étude de retrait du traitement randomisée, qui inclura (c.-à-d. récupérera) tous les participants du stade POC et recrutera de nouveaux participants, pour un total d'environ 100-150 patients pendant une période de traitement de 52 semaines supplémentaires. Pour limiter les différences d'exposition entre les patients, tous les nouveaux patients recrutés recevront au moins douze semaines de traitement par Sarconeos (BIO101) durant une période de rodage ouverte, avant d'être randomisés dans le stade de confirmation. Les participants du stade POC clinique seront également randomisés après avoir participé à une période d'attente ouverte (qui aura lieu durant l'intervalle entre la décision de passer au stade de confirmation et le début du stade de

confirmation) pendant au moins 12 semaines. Les participants aux essais combinés ne recevront un placebo que durant l'un des stades, et non durant les deux.

Pour régler le problème du ciblage d'une vaste gamme d'états pathologiques (c.-à-d. patients ambulants et non ambulants), le critère d'efficacité principal sera la combinaison d'une liste de mesures fonctionnelles, y compris la mobilité, la force et la fonction respiratoire.

Nous pensons que Sarconeos (BIO101) cible les tissus musculaires et augmente plusieurs fonctions cellulaires musculaires essentielles qui sont altérées à des degrés divers. Un facteur clé consistera à définir des paramètres cliniques pour mesurer les avantages fonctionnels pour chaque individu. Par conséquent, nous pensons que la conception des paramètres cliniques impliquera davantage de trouver la meilleure mesure du bénéfice que de la maladie et de son état.

Notre protocole d'étude et nos protocoles d'essais cliniques sont soumis à l'approbation réglementaire et seront soumis à l'examen des agences réglementaires. Nous prévoyons de travailler avec les agences pour finaliser les protocoles. Notre programme novateur d'essais cliniques comporte encore d'autres défis et présente certains risques, notamment :

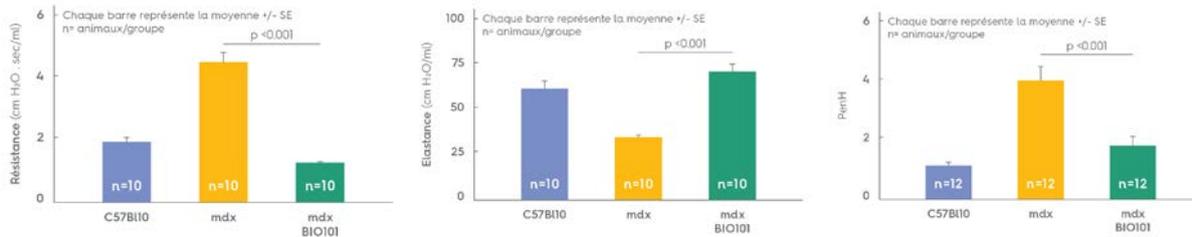
- La difficulté à obtenir l'approbation réglementaire dans chaque pays pour un essai clinique homogène MYODA. Nous avons reçu des commentaires du CHMP de l'EMA en décembre 2018 sur la conception de notre essai et nous continuerons à travailler de concert avec les agences de réglementation compétentes. Cependant, le protocole d'essai et les applications ne sont pas encore finalisés et peuvent être soumis à un examen réglementaire approfondi, à des commentaires et à des modifications avant approbation, le cas échéant. Bien que nous puissions recevoir une approbation réglementaire dans un pays, rien ne garantit que nous recevrons une approbation pour un autre pays ou que les modifications demandées auprès d'un organisme réglementaire puissent différer considérablement des autres pays.
- Les défis posés par l'administration pédiatrique de Sarconeos (BIO101). Nous avons modélisé un schéma posologique ajusté en fonction du poids pour traiter les enfants et les jeunes adultes avec Sarconeos (BIO101) sur la base de données provenant d'études chez l'animal et d'observations d'innocuité et de pharmacocinétique issues de l'essai de phase 1 SARA-PK chez des volontaires sains adultes et âgés. Bien que nous croyions que la formulation du produit pédiatrique est équivalente à celle du produit pour adulte utilisée dans l'essai clinique de phase 2b de SARA-INT, il peut être nécessaire de comparer la pharmacocinétique des produits pédiatriques et gériatriques dans le cadre d'une étude de bioéquivalence avant le démarrage du programme clinique MYODA.

Développement préclinique de Sarconeos (BIO101) pour le traitement de la DMD

Nous avons mené de nombreuses expérimentations *in vivo* sur des modèles de souris mdx, un modèle souvent utilisé pour la DMD. Les résultats de ces études sur des souris mdx sont conformes aux résultats sur l'activité cellulaire et fonctionnelle d'études *in vitro* et *in vivo* de Sarconeos (BIO101) pour le traitement de la sarcopénie. Nous pensons que ces résultats apportent une preuve supplémentaire que Sarconeos (BIO101) améliore la mobilité et la force musculaire. En outre, nous pensons que ces résultats fournissent une nouvelle preuve selon laquelle Sarconeos (BIO101) accroît la fonction respiratoire. Les principaux résultats *in vivo*, s'agissant de la DMD, sont résumés ci-dessous.

Fonction respiratoire améliorée. La perte de fonction respiratoire est un problème de santé majeur pour les patients âgés atteints de DMD à un stade avancé. Dans les données qui seront présentées en mars 2019, les résultats ont montré que l'administration chronique de 50/mg/kg de Sarconeos (BIO101) prévient la dégradation (liée au temps) de la fonction respiratoire observée chez les souris C57Bl10-mdx en comparaison avec des souris C57Bl10 témoins. Cet effet protecteur sur la fonction respiratoire n'est pas seulement associé aux paramètres

de respiration, comme le donnent à penser les mesures de pause améliorée (Penh), mais aussi à une amélioration de la structure profonde des voies respiratoires démontrée par les expérimentations à l'aide du dispositif FlexiVent, qui sont une mesure courante pour la fonction pulmonaire in vivo. Comme indiqué dans les trois graphiques ci-dessous, les souris C57Bl10-mdx traitées par Sarconeos (BIO101) ont présenté une fonction respiratoire améliorée, mesurée en fonction de la résistance, de l'élastance et de la valeur Penh du poumon. Ces résultats ont été présentés en mars 2019 à la conférence internationale Myology à Bordeaux, France.



Effet du traitement chronique par Sarconeos (BIO101) sur la résistance, l'élastance et la réactivité respiratoire (Penh). n représente le nombre d'animaux par groupe.

Mobilité et force musculaire améliorées. Nous avons étudié l'effet de l'administration orale de 50 mg/kg/jour de Sarconeos (BIO101) sur la mobilité et la force après 8 semaines de traitement chez la souris C57Bl10-mdx. La mobilité a été mesurée par la distance courue et la force a été mesurée lors du test de force de préhension des quatre membres. Les résultats ont montré que le traitement par Sarconeos (BIO101) améliorait la mobilité, puisque les souris C57Bl10-mdx traitées par Sarconeos (BIO101) couraient 2,4 fois plus loin que les souris C57Bl10-mdx témoins non traitées. Les résultats ont démontré que le traitement par Sarconeos (BIO101) améliorait la force musculaire, puisque les souris C57Bl10-mdx traitées par Sarconeos (BIO101) ont présenté une amélioration de 14 % de la force, en comparaison avec les souris mdx témoins non traitées.



Effet de Sarconeos (BIO101) sur la mobilité (distance courue) et la force musculaire (test de force de préhension des quatre membres).

Ces résultats in vivo sur la fonctionnalité musculaire (mobilité et force) sont conformes aux variations cellulaires et moléculaires observées dans nos précédentes études, notamment (i) une amélioration du métabolisme énergétique (respiration mitochondriale), (ii) une amélioration de la différenciation des myoblastes et (iii) une confirmation de l'activation des voies de signalisation AKT et MAPK impliquées respectivement dans l'anabolisme et la régénérescence, toutes deux connues pour être perturbées dans les muscles d'individus

souffrant de DMD. Ces résultats ont été présentés en octobre 2018 à la conférence de la WMS qui s'est tenue à Mendoza, en Argentine.

Amélioration du profil lésionnel. Nous avons observé que le traitement par Sarconeos (BIO101) améliore le profil histologique (lésion musculaire) du muscle, conforme aux améliorations de la performance physique et de la fonction musculaire (mobilité et force), comme mentionné ci-dessous. Nous avons réalisé une analyse histopathologique des muscles de souris témoins, de souris C57Bl10-mdx et de souris C57Bl10-mdx traitées par Sarconeos (BIO101). Les muscles des souris C57Bl10-mdx présentaient une anisocytose (atrophie des fibres musculaires), ainsi qu'une inflammation chronique associée à une fibrose, en comparaison avec les muscles sains des souris témoins. Les observations des muscles des souris C57Bl10-mdx traitées ont montré que l'administration chronique de Sarconeos (BIO101), diminue l'anisocytose et l'inflammation en comparaison avec les muscles de souris C57Bl10-mdx. Ces résultats ont été présentés en octobre 2017 à la conférence de la WMS qui s'est tenue à Saint-Malo, en France.

Créneau de marché

Nous pensons que Sarconeos (BIO101) présente un important potentiel commercial, si la commercialisation est approuvée par les autorités réglementaires, pour le traitement de la DMD, qui est la forme la plus courante de dystrophie musculaire génétique chez les enfants. Cette forme de dystrophie musculaire, qui affecte environ un nouveau-né de sexe masculin sur 5 000, entraîne une mort prématurée. Dans de nombreux pays, les corticoïdes sont la thérapie standard. Ils ne sont toutefois associés qu'à un ralentissement de la perte de force et ne retarde la perte de la marche que de deux ans tout au plus. Ils ont également été associés à des effets secondaires et ne sont généralement pas recommandés pour de longues périodes de traitement.

La DMD est provoquée par toute une variété de mutations qui se produisent dans le gène de la dystrophine, entraînant une perte de la fonction protéique. D'autres approches thérapeutiques visent à restaurer l'expression du gène de la dystrophine et par conséquent à restaurer la fonction protéique par le biais du saut d'exon. À l'heure actuelle, deux traitements ciblés sont commercialisés, lesquels peuvent traiter entre 13 % de la population globale de patients atteints de DMD.

Outre ces thérapies ciblées, des thérapies géniques sont en cours de développement afin d'introduire un gène codant pour la protéine de la dystrophine, qui peut être tronquée pour limiter les réactions immunes. Ces thérapies souffrent de faibles taux de transfection entraînant de faibles niveaux d'expression de la dystrophine et de potentielles réactions inflammatoires graves. Ceci laisse le champ libre à des combinaisons de traitements génétiques avec d'autres agents modificateurs, indépendamment de la mutation. D'autres approches de développement comprennent : les immunomodulateurs, les agents antifibrotiques et les agents qui stimulent la masse et la fonction musculaires. Nous croyons que Sarconeos (BIO101) a le potentiel pour être compatible avec d'autres modalités de traitement pour traiter ce besoin resté sans réponse.

6.3.2 Macuneos (BIO201)

Notre deuxième candidat-médicament, Macuneos (BIO201), est une petite molécule administrée par voie orale pour le traitement de maladies de la rétine, ou rétinopathies. L'indication initiale pour laquelle nous tentons d'obtenir une autorisation est la DMLA sèche, suivie de la maladie de Stargardt, la forme la plus courante de dégénérescence maculaire juvénile héréditaire.

Histoire et développement de Macuneos (BIO201)

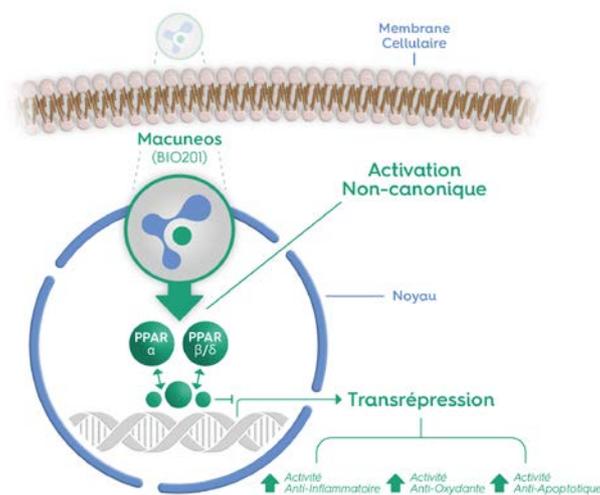
Forts de nos compétences en essais fonctionnels, nous avons élargi nos travaux pour la découverte de médicaments à d'autres maladies liées à l'âge, en nous focalisant sur les

rétinopathies. À l'aide de modèles cellulaires développés avec l'Institut de la vision de Sorbonne Université, à Paris, nous avons sélectionné toute une variété de caroténoïdes et flavonoïdes, pour leur capacité à protéger les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) contre le stress photo-oxydatif induit par la lumière bleue en présence d'A2E, un sous-produit phototoxique du cycle de pigments visuels. Nous avons sélectionné la norbixine (un apo-caroténoïde) pour un développement clinique fondé sur ses propriétés pharmacologiques et son innocuité dans des modèles animaux atteints de DMLA et de la maladie de Stargardt. Ensuite, nous avons identifié sa ou ses cibles moléculaires ainsi qu'un mécanisme d'action.

Mécanisme d'action : Activation non canonique des PPAR

Les résultats de nos études précliniques laissent penser que Macuneos (BIO201) peut protéger les cellules de l'épithélium rétinien contre le stress phototoxique induit par la lumière bleue en présence d'A2E par le biais de l'activation non canonique (transrépression) de récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyssomes, ou PPAR. Les PPAR sont des récepteurs nucléaires qui ont deux types d'activité : (i) une activité canonique, qui régule essentiellement le métabolisme des glucides et des lipides dans les tissus régénératifs uniquement, et (ii) une activité non canonique, qui inhibe les processus inflammatoires dans les tissus neuronaux, comme le cerveau ou la rétine. Sur la base des résultats de nos études précliniques, nous pensons que Macuneos (BIO201) contrecarre les effets de l'A2E par une activation sélective de la voie non canonique du PPAR α et du PPAR β/δ responsables de l'activité anti oxydative et anti inflammatoire observée dans la rétine. Nous pensons que ceci contraste avec les ligands PPAR habituels qui présentent essentiellement une activité canonique et sont généralement associés à des effets secondaires connus.

Le mécanisme d'action par le biais de l'activation de PPAR est illustré dans le diagramme ci-dessous :



Macuneos (BIO201) est un antagoniste de PPAR, impliqué dans la protection des cellules rétinienne

Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)

La DMLA est la cause la plus courante de perte de vision irréversible et de cécité chez les personnes âgées de plus de 60 ans. La DMLA affecte la partie centrale de la rétine, connue sous le nom de macula, qui est responsable de la vision centrale et de sa netteté. Il y a deux types de DMLA :

- La DMLA sèche est caractérisée par la présence de drûsen dans la macula. Le stade initial de la DMLA sèche est caractérisé par une petite accumulation de drûsen, laquelle ne

change pas nécessairement la vision, mais au fur et à mesure que les drüsen grossissent et se multiplient, ceux-ci peuvent conduire à une réduction et une distorsion de la vision que les gens remarquent le plus souvent quand ils lisent. Le stade intermédiaire de la DMLA sèche est défini par la présence de drüsen plus nombreux et plus volumineux, et l'apparition d'aires d'atrophies précoces. À ce stade, les patients sont à haut risque d'évolution vers une atrophie géographique, un stade avancé de la DMLA. Au stade avancé de la DMLA, des taches sombres peuvent apparaître au centre de la vision des patients et ceux-ci peuvent perdre la vision centrale.

- La DMLA humide est une forme de DMLA au stade avancé, caractérisée par des vaisseaux sanguins anormaux provenant de la choroïde sous la macula. Ce phénomène est appelé néovascularisation choroïdienne. Du sang et un fluide s'écoulent de ces vaisseaux sanguins dans la rétine, entraînant une distorsion de la vision qui fait que les lignes droites semblent faire des vagues, ainsi que des taches sombres et une perte de la vision centrale. Ces vaisseaux sanguins anormaux et leur saignement finissent par former une cicatrice, conduisant à une perte permanente de la vision centrale.

Environ 85 à 90 % des patients atteints de DMLA souffrent de DMLA sèche. Nous pensons que les stress photo-oxydatif et inflammatoire induits par l'accumulation d'A2E dans les cellules de l'épithélium rétinien sont les principaux facteurs responsables du processus de dégénérescence de la rétine dans les maladies comme la DMLA. Selon nous, le principal intérêt du traitement de la DMLA sèche est de prévenir l'évolution vers les stades avancés, à savoir l'atrophie géographique ou la DMLA humide, où la perte de vision est grave et peut conduire à une déficience visuelle.

Plans de développement clinique

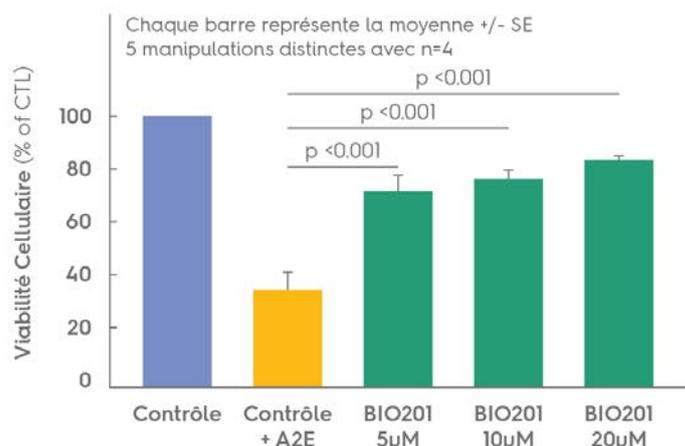
Nous avons mené des études de toxicologie aiguë sur des rongeurs et des non-rongeurs, dont nous pensons qu'elle sera suffisante pour soutenir nos demandes d'autorisation d'IND et nos demandes d'essais cliniques dans le cadre de notre programme de développement clinique MACA. Nous prévoyons de demander un avis scientifique à l'EMA et aux agences réglementaires européennes pertinentes durant le second semestre 2019 afin de discuter de notre plan de développement clinique pour le traitement de la DMLA sèche par Macuneos (BIO201). Nous avons l'intention d'entamer un essai clinique de phase 1 (MACA PK) sur des sujets volontaires en bonne santé afin d'évaluer la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de Macuneos (BIO201).

Développement préclinique

Preuve de concept in vitro

En collaboration avec l'Institut de la Vision, nous avons utilisé des modèles de cultures cellulaires de l'épithélium rétinien de porcs, afin de tester l'effet de Macuneos (BIO201). Nous pensons que ce modèle préserve au mieux les mécanismes de défense fonctionnelle contre le stress photo-oxydatif et représente mieux le fonctionnement des cellules de l'épithélium rétinien humain, en comparaison avec les lignées cellulaires immortalisées existantes. Nous avons exposé ces cellules de l'épithélium rétinien à la lumière bleue en présence d'A2E, afin d'explorer l'effet protecteur de Macuneos (BIO201) sur la mort cellulaire.

Survie accrue des cellules. Nos études donnent à penser que Macuneos (BIO201) protège les cellules de l'épithélium rétinien de la mort cellulaire, de façon dose-dépendante, contre le stress photo-oxydatif induit par la lumière bleue en présence d'A2E. Ces résultats ont été présentés en 2016 lors de la réunion annuelle de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology, ou ARVO, à Seattle, dans l'État de Washington, et publiés dans PLoS ONE (Fontaine et al. 2016).

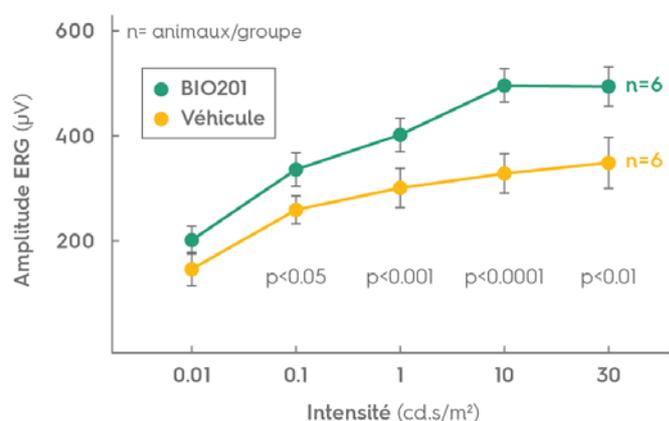


Effet de Macuneos (BIO201) sur la survie des cellules de l'épithélium rétinien.

Preuve de concept chez des modèles animaux

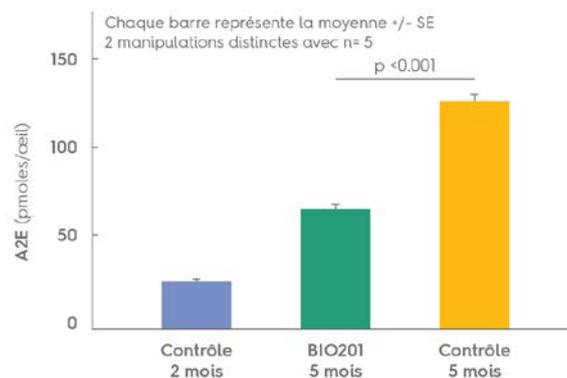
Nous avons observé que Macuneos (BIO201) protège la rétine après une administration par voie orale et par voie intravitréenne dans différents modèles animaux de DMLA et de maladie de Stargardt. Les résultats de ces études, qui sont résumés ci-dessous, ont été présentés en 2016 lors de la réunion annuelle de l'ARVO, à Seattle, dans l'État de Washington.

Préservation de la fonction visuelle. Nous avons étudié des souris dans lesquelles deux gènes codants impliqués dans le cycle des pigments visuels (le transporteur *Abca4* et la rétinol-déshydrogénase *Rdh8*) étaient inactifs. Ces animaux, appelés souris *Abca4^{-/-} Rdh8^{-/-}*, ont accumulé de l'A2E dans leurs yeux et présenté une perte précoce de l'amplitude de l'électrorétinogramme. Nos résultats donnent à penser que l'administration chronique par voie orale de Macuneos (BIO201) pendant trois et six mois peut être efficace pour protéger la rétine, comme mesuré par électrorétinographie. Cette méthode est habituellement utilisée pour mesurer la fonction rétinienne en observant le transport du signal électrique de la rétine au cerveau. Comme illustré dans la figure ci-dessous, les souris traitées par Macuneos (BIO201) ont présenté un électrorétinogramme moins dégradé, en comparaison avec les souris témoins non-traitées, ce qui signifie que chez les souris traitées la perte de la fonction visuelle a été plus lente. Les résultats obtenus sur six mois ont été présentés en 2018 à la réunion annuelle de l'ARVO à Honolulu, Hawaï.



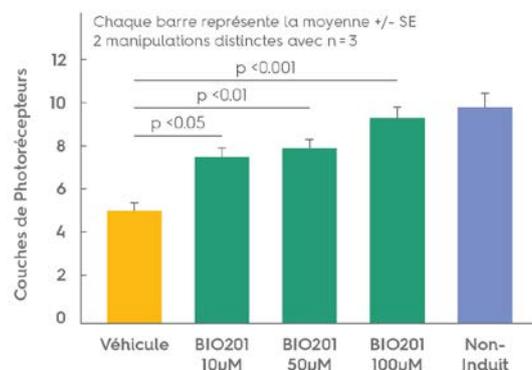
Effets de l'administration chronique par voie orale de Macuneos (BIO201) sur l'amplitude de l'ERG (onde scotopique B) chez des souris *Abca4^{-/-} Rdh8^{-/-}*. n représente le nombre d'animaux par groupe.

Réduction de l'accumulation d'A2E. Nous avons étudié l'effet du traitement par Macuneos (BIO201) sur l'accumulation d'A2E dans la rétine de souris *Abca4^{-/-} Rdh8^{-/-}*. Nous avons entamé un programme de traitement de trois mois en commençant avec des souris âgées de 2 mois. Nous avons observé une accumulation significative d'A2E chez les souris traitées avec le véhicule (placebo) pendant trois mois, en comparaison avec les souris témoins au début de l'étude, confirmant un dysfonctionnement du cycle visuel. Les résultats ont démontré qu'une administration chronique par voie orale de Macuneos (BIO201) réduisait d'environ 45 % l'accumulation d'A2E dans la rétine chez les souris *Abca4^{-/-} Rdh8^{-/-}* traitées par rapport aux souris témoins traitées avec le véhicule ; il s'agit là, selon nous, d'un facteur important de maintien de la fonction visuelle.



*Effets de l'administration chronique par voie orale de Macuneos (BIO201) sur l'accumulation d'A2E chez les souris *Abca4^{-/-} Rdh8^{-/-}*.*

Protection dose-dépendante de l'intégrité de la rétine. Dans un modèle classique de rat exposé à la lumière bleue, qui utilise des rats albinos normaux, nous avons observé que l'administration intrapéritonéale de Macuneos (BIO201) protégeait la rétine de façon dose-dépendante, comme mesuré par le nombre de couches restantes de photorécepteurs. Nous avons démontré qu'il y avait une augmentation d'environ 90 % du nombre de photorécepteurs après administration de la dose maximale de 100 μ M de Macuneos (BIO201), en comparaison avec le véhicule témoin. Ces résultats ont été publiés dans PLoS ONE (Fontaine et al. ; 2016).



Nombre de couches de photorécepteurs chez le rat exposé à la lumière bleue après une injection intrapéritonéale de Macuneos (BIO201). Les valeurs sont une moyenne \pm ET de 2 expérimentations distinctes avec n = 3.

Sur la base de cet ensemble de travaux, nous pensons que Macuneos (BIO201) a un potentiel clinique significatif pour le traitement des rétinopathies, y compris la DMLA sèche et la maladie de Stargardt.

Créneau de marché

Nous pensons que Macuneos (BIO201) présente un important potentiel commercial pour le traitement de la DMLA sèche si la commercialisation est approuvée par les autorités réglementaires. La DMLA est la principale cause de perte de vision irréversible chez les personnes âgées de plus de 60 ans, et sa prévalence augmente avec l'âge. Selon nos estimations, la DMLA sèche affecte environ 145 millions de personnes dans le monde. À l'heure actuelle, il n'existe pas de médicament autorisé pour la DMLA sèche, laquelle représente entre 85 et 90 % de tous les cas de DMLA selon l'American Macular Degeneration Foundation et selon nos estimations à partir des informations disponibles publiquement.

Un certain nombre de sociétés développent actuellement des traitements contre la DMLA sèche, y compris des agents anti complément ou neuroprotecteurs qui peuvent traiter ou modifier la progression de la maladie. Nous pensons que le marché, s'agissant de la DMLA, restera fragmenté et qu'il comprendra des monothérapies et des thérapies combinées pour tous les stades de la maladie. Selon nous, les principaux avantages de Macuneos (BIO201) sont qu'il possède un mécanisme d'action différencié, qu'il est administré par voie orale et qu'il peut traiter des patients atteints de DMLA sèche intermédiaire hautement exposés au risque de développer des troubles de la vision associés à une atrophie géographique ou une DMLA humide.

6.3.3 Portefeuille préclinique et de découvertes

Notre portefeuille préclinique est constitué de BIO103 et de BIO203, qui sont respectivement des produits de seconde génération propriétaires synthétisés chimiquement pour Sarconeos (BIO101) et Macuneos (BIO201). Nous sommes en train de tester ces candidats-médicaments précliniques pour de multiples maladies liées à l'âge, y compris des indications de maladies rares et orphelines dont la progression et les symptômes sont semblables à ceux associés au vieillissement accéléré. Des améliorations des processus de production sont en cours, comme une nouvelle synthèse chimique ou fermentation pour produire nos candidats-médicaments. Nous continuerons d'identifier de nouveaux candidats-médicaments par le biais de notre plateforme de découverte de médicaments fondée sur nos essais fonctionnels et une approche de pharmacologie inverse.

6.4 CONCURRENCE

Le secteur de la biotechnologie et des produits pharmaceutiques est caractérisé par des technologies avançant rapidement, une forte concurrence et une importance particulière accordée aux spécialités pharmaceutiques. Si, d'une part, nous estimons que nos compétences en matière de maladies liées à l'âge, nos connaissances scientifiques et notre portefeuille de propriétés intellectuelles représentent pour nous des avantages compétitifs, nous sommes, d'autre part, confrontés à une concurrence en provenance de différentes sources, notamment les grandes sociétés de produits pharmaceutiques, de produits pharmaceutiques spécialisés et de biotechnologie, les institutions académiques, les organismes gouvernementaux ainsi que les institutions publiques et privées. Nous sommes en concurrence avec d'autres entreprises qui sont focalisées sur les maladies neuromusculaires et les rétinopathies, et en outre tout candidat-médicament que nous réussissons à développer et à commercialiser sera en concurrence avec des thérapies existantes et les nouvelles thérapies qui seront éventuellement disponibles dans le futur.

Nombre de nos concurrents peuvent disposer de ressources financières et de compétences plus importantes que nous en recherche et développement, en fabrication, en tests précliniques, en réalisation d'essais cliniques, en obtention d'autorisations réglementaires et en commercialisation de produits autorisés. Ces concurrents sont également en compétition avec nous en ce qui concerne le recrutement et la fidélisation de personnel scientifique et administratif qualifié ainsi que les sites d'essais cliniques et l'enregistrement des patients pour les essais cliniques, sans oublier l'acquisition des technologies nécessaires à nos programmes ou venant les compléter. Les fusions et acquisitions dans le secteur des produits pharmaceutiques, de la biotechnologie et du diagnostic peuvent avoir pour effet de concentrer encore davantage de ressources chez un nombre plus restreint de concurrents. Des entreprises plus petites ou à un stade plus précoce peuvent aussi se révéler être d'importants concurrents, surtout par le biais d'accords de collaboration avec de grandes sociétés bien implantées.

Les facteurs concurrentiels clés affectant le succès de tous nos candidats-médicaments, si ceux-ci sont autorisés, sont vraisemblablement leur efficacité, leur sécurité, leur tolérance, leur commodité, leur prix et la possibilité de remboursement par le gouvernement ou autres tiers payeurs. Notre niche commerciale pourrait être réduite ou éliminée si nos concurrents développaient et commercialisaient des produits qui sont plus sûrs et plus efficaces, ayant peu ou moins d'effets secondaires, et qui seraient pratiques et moins chers que tout produit que nous pourrions développer. Nos concurrents aussi peuvent obtenir pour leurs produits une autorisation de la FDA, de l'EMA ou autres organismes de réglementation plus rapidement que nous, ce qui leur permettrait d'établir une position solide sur le marché avant que nous puissions nous-mêmes pénétrer le marché.

Pour nos candidats-médicaments, les principaux concurrents pour chaque indication cible sont les suivants :

- Sarcopénie : à l'heure actuelle, il n'existe aucun médicament autorisé pour traiter la sarcopénie. Nous pensons que nous sommes en concurrence avec plusieurs sociétés de produits pharmaceutiques qui développent différentes modalités technologiques, notamment des inhibiteurs de la myostatine et des SARM dans des domaines thérapeutiques similaires. Ces concurrents comprennent, mais de façon non limitative, Cytokinetics en collaboration avec Astellas, Eli Lilly, Novartis, Pfizer et Sanofi en collaboration avec Regeneron.
- Dystrophie musculaire de Duchenne : les corticoïdes sont la thérapie médicamenteuse standard pour les patients atteints de DMD dans de nombreux pays du monde, mais leur efficacité est limitée. En 2017, la FDA a autorisé Emflaza (déflazacort), un corticoïde développé par PTC Therapeutics pour les patients souffrant de DMD âgés de plus de cinq ans aux États-Unis. En 2016, elle a également donné une autorisation accélérée à l'eteplirsén de Sarepta Therapeutics, une thérapeutique à base d'acide nucléique visant le saut d'exon pour le traitement de la DMD. En Europe, l'ataluren de PTC Therapeutics s'est vu accorder une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour le traitement de la DMD résultant d'une mutation non-sens chez les patients ambulants âgés de cinq ans ou plus. D'autres entreprises développent des médicaments pouvant traiter ou modifier la progression de la maladie. Ces concurrents comprennent, mais de façon non limitative, BioMarin Pharmaceuticals, Capricor Therapeutics, Catabasis Pharmaceuticals, FibroGen, Intalfarmaco, Pfizer, Roche, Sarepta Therapeutics, Solid Biosciences, Summit Therapeutics et Wave Life Sciences.
- Dégénérescence maculaire sèche liée à l'âge : à l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement thérapeutique autorisé pour soigner la DMLA sèche. Nous pensons que d'autres entreprises développent des médicaments pouvant traiter ou modifier la progression de la maladie. Ces concurrents comprennent, mais de façon non limitative, Allegro Ophthalmics, Apellis Pharmaceuticals, Astellas, Hemera Biosciences, Ionis Pharmaceuticals, Ophthotech Corporation, Roche et Stealth Biotherapeutics.

6.5 FABRICATION ET APPROVISIONNEMENT

Nous ne possédons ni n'exploitons aucune installation de fabrication, et n'avons actuellement aucun projet en ce sens. À ce jour, nous nous appuyons, et prévoyons de continuer à le faire, sur des tiers pour la fabrication de nos candidats-médicaments destinés aux études précliniques et aux essais cliniques, ainsi que pour la production commerciale lorsque nos candidats-médicaments recevront une autorisation de mise sur le marché. Nous obtenons les principales matières premières pour Sarconeos (BIO101) et Macuneos (BIO201) auprès de fournisseurs tiers.

Sarconeos (BIO101)

BIO101, le principe actif de Sarconeos, ou API, est une petite molécule au grade pharmaceutique : 20-hydroxyecdysone (>97% de pureté de la molécule active). Nous avons produit l'API pour le développement préclinique et clinique par purification de la molécule active à partir de *Stemmacantha carthamoides Wild* ou *Cyanotis arachnoidea C.B. Clarke*, des plantes cultivées en Chine et utilisées à des fins médicinales en médecine traditionnelle chinoise. Aujourd'hui, nous avons recours à un fournisseur pour les quantités de plantes dont nous avons besoin pour nos essais cliniques. Nous n'avons pas conclu de contrat d'approvisionnement à long terme avec ce fournisseur. BIO101 est purifié pour un usage pharmaceutique (molécule active pure à >97 %), conformément aux BPF pour les produits pharmaceutiques, par notre partenaire de fabrication local en Allemagne, Patheon, qui fait partie de Thermo Fisher Scientific et qui utilise des processus exclusifs et brevetés. Nous n'avons pas conclu de contrat d'approvisionnement à long terme avec Patheon. Cependant, nous pensons avoir développé la chaîne d'approvisionnement à l'échelle suffisante pour produire les lots cliniques de Sarconeos (BIO101) dans le cadre de nos programmes cliniques SARA et MYODA. Nous avons déjà obtenu plusieurs lots BPF de Sarconeos (BIO101) pour notre essai clinique de phase 2b SARA INT actuellement en cours, et nous pensons pouvoir garantir des quantités suffisantes pour nos programmes cliniques SARA et MYODA, par le biais de notre chaîne d'approvisionnement actuelle, jusqu'à l'autorisation réglementaire et/ou l'autorisation de mise sur le marché. Nous évaluons d'autres méthodes de production de 20 hydroxyecdysone afin d'optimiser la chaîne d'approvisionnement et de répondre à nos besoins commerciaux à venir.

Macuneos (BIO201)

BIO201, l'API de Macuneos, est une petite molécule au grade pharmaceutique : norbixine (>97% de pureté de la molécule active). Nous avons produit l'API pour le développement préclinique par conversion chimique en norbixine d'une molécule naturelle, la bixine, elle-même purifiée à partir de graines de *Bixa orellana L.*, une plante traditionnellement utilisée à des fins médicinales en Amazonie. À l'heure actuelle, nous avons recours à un fournisseur pour les quantités de plantes dont nous aurons besoin pour notre programme clinique MACA. Nous n'avons pas conclu de contrat d'approvisionnement à long terme avec ce fournisseur. Le développement pharmaceutique de Macuneos (BIO201) est réalisé par Patheon, à l'aide de processus exclusifs. Le développement des processus de production, l'intensification industrielle, la production de lots techniques, la validation de méthodes de dosage ainsi que les études de stabilité sont actuellement prévues pour 2019, afin de produire les lots cliniques de Macuneos (BIO201) pour l'essai clinique de phase 1 MACA PK. Nous évaluons d'autres méthodes de production de norbixine, telle que la fermentation, afin d'optimiser la chaîne d'approvisionnement et de répondre à nos besoins commerciaux à venir.

6.6 ORGANISATION DE LA SOCIETE

6.6.1 Organisation

Biophytis est une structure légère, flexible qui emploie à la date du présent document de référence 31 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 (the Hebrew University) et titulaire de deux doctorats en neurologie et biostatistiques de l'université de Tel Aviv, Samuel Agus a plus de 15 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique. Il a occupé des postes de premier plan et a fait ses preuves dans le développement clinique au sein de biotech et de grands groupes pharmaceutiques tels que Teva Pharmaceuticals Industries, Solvay Pharmaceuticals puis Abbott Laboratories, Shire Pharmaceuticals et Lundbeck. Dernièrement, il était Vice-Président de Hansa Medical AB.

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 Diah – 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.

Jean-Christophe MONTIGNY – Directeur Général Adjoint



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.

Daniel SCHNEIDERMAN – Directeur Financier Biophytis Inc.



Daniel Schneiderman a été Vice-Président Finances et Contrôle de gestion de MetaStat, Inc, une société de médecine de précision basée à Boston, spécialisée dans le développement de nouveaux médicaments anti-métastatiques pour les patients atteints de cancers agressifs. Avant cela, M. Schneiderman était Vice-Président à la banque d'affaires Burnham Hill Partners où il travaillait depuis 2004. M. Schneiderman est titulaire d'une licence en économie de l'Université de Tulane en Louisiane

6.6.2 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

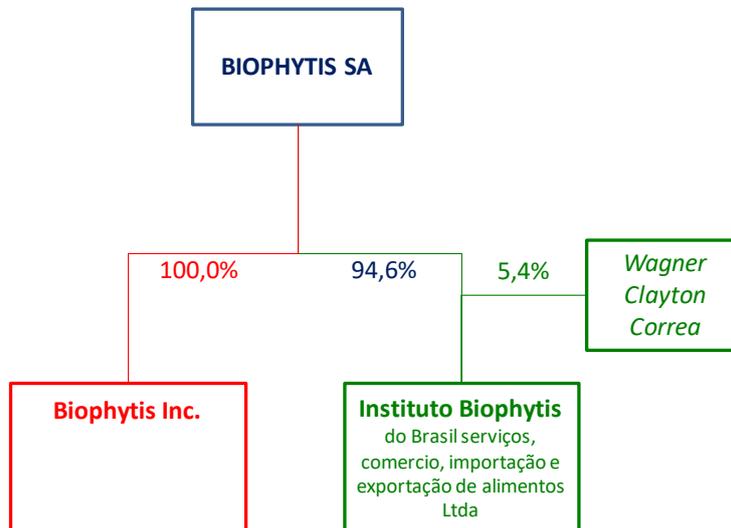


Le professeur Thomas Voit est le directeur du Centre de recherche biomédicale (BRC) du Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust et de l'Institute of Child Health, University College London. Précédemment, le professeur Voit était à l'Université (Sorbonne) Pierre et Marie Curie, à 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 2018 : 435 K€ (495 K\$)
- En 2017 : 180 K€ (207 K\$)

La totalité de la valeur de la participation pour un montant brut de 1 K€ et des créances rattachées pour un montant brut de 1 418 K€ a été dépréciée.

Se référer à la section 19.

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 Sorbonne Université, établissement public à caractère scientifique, culturel et professionnel dont le siège est situé 4, place Jussieu, 75005 Paris 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 portait sur (i) la mise à disposition par Sorbonne Université de 274.85 m² de locaux, (ii) la mise à disposition de certains équipements et matériels d'un laboratoire de l'Institut Biologie Paris Seine et (iii) l'hébergement de certains équipements et matériels appartenant à la Société. La Convention d'Occupation de Domaine Public était conclue pour une durée d'une (1) année renouvelable une fois par avenant. La Convention d'Occupation de Domaine Public pouvait être résiliée à tout moment moyennant un préavis de trois (3) mois. La Convention d'Occupation de Domaine Public a été prorogée jusqu'au 15 décembre 2018.

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 2018.

Une nouvelle convention d'occupation de domaine public a été conclue entre la Société et Sorbonne Université, établissement public à caractère scientifique, culturel et professionnel dont le siège est situé 4, place Jussieu, 75005 Paris en date du 15 décembre 2018 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 638.15 m² de locaux. L'indemnité d'occupation est annuelle. La Convention d'Occupation de Domaine Public est conclue pour une durée d'une (1) année renouvelable deux fois par avenant.

Au titre de la Convention d'Occupation de Domaine Public, la Société encourt une redevance annuelle de 215 012 euros. Les travaux d'aménagement sont en partie pris en charge par l'Université à hauteur de 100 K€.

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 trimestriel lors de la signature de la convention à compter du 15 décembre 2018. Les versements suivants, égal au quart de l'indemnité annuelle, devront être versés avant le quinze du premier mois de chaque trimestre suivant pendant toute la durée d'occupation.

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 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 des locaux situés au 210 Broadway, Suite 201, Cambridge MA 02139 conformément au contrat de location mis en place à partir du 1^{er} Octobre 2018, résiliable avec un préavis de 30 jours, entraînant une redevance mensuelle de \$10,500.

La filiale américaine loue également des bureaux au sein de WeWork, situés 135 E. 57th St, New York, NY.

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 « 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 2018. 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 2018, la Société a :

- poursuivi ses efforts sur le programme de développement clinique SARA (candidat médicament Sarconeos pour traiter la sarcopénie) : poursuite de SARA-OBS et lancement de SARA-INT,
- engagé les démarches réglementaires du programme clinique MYODA dans la myopathie de Duchenne,
- poursuivi les études non cliniques et les travaux de formulation de Macuneos dans le cadre 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) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|----------------|-----------------|
| Charges de personnel | (2 104) | (2 962) |
| Autres achats et charges externes | (7 312) | (9 539) |
| Divers | (177) | (190) |
| Frais de recherche et développement | (9 593) | (12 691) |
| Crédit d'impôt recherche | 2 545 | 3 133 |
| Subventions | 5 | 45 |
| Subventions | 2 550 | 3 178 |
| Frais de recherche et développement, nets | (7 043) | (9 513) |

Les frais de personnel, incluant les paiements fondés sur des actions, des ingénieurs et du personnel de recherche s'élèvent à 2 962 K€ sur l'exercice 2018 soit une hausse de 858 K€ par rapport à 2017. Cette évolution s'explique essentiellement par un renforcement de l'équipe de recherche dans le cadre de l'accroissement de nos activités cliniques et réglementaires sur Sarconeos (BIO 101) sur les programmes SARA et MYODA.

Les autres achats et charges externes liés à l'activité de recherche du Groupe s'élèvent à 9 539 K€ en 2018 et sont en hausse de 2 227 K€ par rapport à l'exercice précédent. Cette hausse s'explique principalement par une progression des frais d'études et recherches de 2 041 K€ en lien notamment avec :

- le programme de développement SARA en augmentation de 1.558 K€ à 5.193 K€,

- lancement du programme de développement MYODA à 1.282 K€,
- baisse des dépenses de développement du programme MACA de 905 K€, à 1.830 K€,
- légère augmentation des dépenses de recherche de 107 K€, à 1.234 K€.

Ces coûts sont principalement constitués des coûts de « Contract Research Organization » (CRO) pour conduire les études cliniques et des études réglementaires non cliniques.

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 (3 133 K€ en 2018 contre 2 545 K€ en 2017).

- **Frais généraux et administratifs**

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

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---|-------------------|-------------------|
| Charges de personnel | (1 257) | (1 804) |
| Autres achats et charges externes | (1 576) | (2 428) |
| Divers | (32) | (116) |
| Frais généraux et administratifs | (2 865) | (4 348) |

Les frais de personnel, incluant les paiements fondés sur des actions, de la direction générale et du personnel administratif s'élèvent à 1 804 K€ sur l'exercice 2018 contre 1 257 K€ sur l'exercice 2017. Cette hausse s'explique principalement par le recrutement d'un contrôleur financier en France et d'un CFO pour la filiale américaine.

Les autres achats et charges externes s'élèvent à 2 428 K€ sur l'exercice 2018 et progressent de 852K€ par rapport à l'exercice précédent. Ils sont constitués principalement des dépenses administratives relatives au fait d'être une société cotée, d'honoraires comptables et d'audit ainsi que d'honoraires d'avocats.

La hausse globale des frais généraux et administratif sur l'exercice clos au 31 décembre 2018 s'explique essentiellement par la hausse des dépenses administratives et par l'expansion de la Société aux Etats-Unis, incluant l'ouverture de bureaux à Cambridge, Massachusetts et le recrutement de personnel.

(III) Résultat financier

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---|-------------------|-------------------|
| Autres charges financières | (118) | (38) |
| Coût amorti des emprunts obligataires | (3 145) | (185) |
| Variation de la juste valeur du dérivé passif | 1 756 | 0 |
| Autres produits financiers | 7 | 10 |
| (Pertes) et gains de change | 0 | 19 |
| Total produits et charges financiers | (1 501) | (198) |

Le résultat financier s'établit à (198) K€ au 31 décembre 2018 contre (1 500) K€ au 31 décembre 2017.

Le 3 avril 2017, la Société a signé un contrat d'obligations convertibles avec Bracknor Fund Limited (ou Bracknor Fund). Le 15 mai 2017, la Société a émis une première tranche de 300 obligations convertibles avec des BSA attachés permettant la souscription de 225 225 actions ainsi que de 30 obligations convertibles au titre de la commission d'engagement, ayant donné lieu à un encaissement de 3 M€. Le 7 juillet 2017, la société a émis 300 obligations convertibles avec des BSA attachés permettant la souscription de 205 959 actions, ayant donné lieu à un encaissement de 3 M€.

Conformément à IAS 39, la composante dette a été évaluée selon la méthode du coût amorti. L'option de conversion des emprunts convertibles a été séparée, comptabilisée en dérivé passif et évaluée à la juste valeur avec enregistrement des variations de cette juste valeur en résultat conformément à IAS 39.

Toutes les obligations convertibles ont été converties en 2017. Ceci a eu pour effet l'élimination du dérivé passif et le reclassement de la dette au niveau des capitaux propres. L'impact net de la conversion a été dans la ligne « coût amorti des emprunts obligataires ».

Sur l'exercice 2017, le résultat financier 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).

Le 10 Septembre 2018, la Société a conclu un « venture loan agreement » avec Kreos. La première et la deuxième tranche des emprunts obligataires non convertible ont été émis. La troisième tranche a été émise le 17 Décembre 2018, portant le montant total des émissions à 7,5 M€.

Conformément à IAS 39, la composante dette des emprunts obligataires non convertibles a été évaluée selon la méthode du coût amorti.

(IV) Impôts sur les sociétés

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

Le Groupe dispose au 31 décembre 2018 de déficits fiscaux pour un montant de 58 282 K€ dont :

- 51 393 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 28%. Ce taux diminue progressivement pour atteindre 25% à compter de 2022.

- 1 458 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%.

- 1 K€ pour la filiale brésilienne

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

En 2018, un impôt différé actif a été enregistré, avec pour contrepartie un produit d'impôt différé dans le compte de résultat consolidé, pour compenser l'impôt différé passif relatif à la composante capitaux propres des obligations non-convertibles enregistré en capitaux propres.

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

(V) Résultat 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.

| | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---|---------------|---------------|
| Nombre moyen pondéré d'actions en circulation | 9 188 179 | 13 463 413 |
| Résultat net de l'exercice | (11 408) | (13 987) |
| Résultat de base par action (€/action) | (1,24) | (1,04) |
| Résultat dilué par action (€/action) | (1,24) | (1,04) |

9.2.2 Analyse du bilan

(VI) Actifs non courants

| <u>(montants en milliers d'euros)</u> | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---------------------------------------|--------------|--------------|
| Immobilisations incorporelles | 2 009 | 1 910 |
| Immobilisations corporelles | 313 | 295 |
| Autres actifs financiers non courants | 190 | 301 |
| Total actifs non courants | 2 512 | 2 506 |

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 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) et d'un dépôt de garantie lié à l'emprunt souscrit auprès de KREOS, pour 240 K€ au 31 décembre 2018.

(VII) Actifs courants

| <u>(montants en milliers d'euros)</u> | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---|---------------|---------------|
| Autres créances | 3 578 | 4 950 |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie | 19 857 | 14 406 |
| Total actifs courants | 23 435 | 19 356 |

Les autres créances incluent principalement :

- La créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche pour un total de 3 133 K€ au 31 décembre 2018 (2 545 K€ au 31 décembre 2017).
- La TVA déductible et les crédits de TVA pour un total de 1 368 K€ au 31 décembre 2018 (709 K€ au 31 décembre 2017).

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> | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|---------------|--------------|
| Capital | 2 693 | 2 693 |
| Primes d'émission et d'apport | 44 708 | 44 263 |
| Actions propres | (138) | (151) |
| Ecart de conversion | (0) | (64) |
| Réserves – attribuables aux actionnaires de Biophytis | (14 636) | (25 717) |
| Résultat – attribuable aux actionnaires de Biophytis | (11 409) | (13 987) |
| Capitaux propres – attribuables aux actionnaires de Biophytis | 21 217 | 7 037 |
| Intérêts ne conférant pas le contrôle | (31) | (31) |
| Total capitaux propres | 21 187 | 7 006 |

Le capital social s'élève à 2 692 682,60 € au 31 décembre 2018. Il est divisé en 13 463 413 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

Au cours de l'exercice 2018, le capital social n'a pas été mouvementé.

(IX) Passifs non courants

| <u>(montants en milliers d'euros)</u> | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---------------------------------------|------------|--------------|
| Engagements envers le personnel | 114 | 189 |
| Dettes financières non courantes | 708 | 6 383 |
| Total passifs non courants | 822 | 6 572 |

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) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|-------------------|-------------------|
| Avances remboursables | 661 | 876 |
| Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit | - | 5 507 |
| Dettes financières – location financement | 47 | - |
| Dettes financières non courantes | 708 | 6 383 |

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

(X) Passifs courants

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|-------------------|-------------------|
| Dettes financières courantes | 305 | 1 816 |
| Provisions | - | 75 |
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés | 2 402 | 4 866 |
| Dettes fiscales et sociales | 1 118 | 1 400 |
| Autres créditeurs et dettes diverses | 113 | 127 |
| Total passifs courants | 3 937 | 8 284 |

L'évolution de la dette vis-à-vis des fournisseurs de recherche et développement est cohérente avec la progression des frais relatifs aux essais cliniques et aux dépenses de recherche, en lien notamment avec le programme clinique SARA et le lancement du programme MYODA.

La hausse des dettes vis-à-vis des fournisseurs frais généraux est cohérente avec la progression des dépenses administratives relative au fait d'être une société cotée et avec notre expansion aux Etats-Unis et l'ouverture de notre bureau à Cambridge, Massachusetts.

Les dettes financières courantes se décomposent comme suit :

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|-------------------|-------------------|
| Avances remboursables | 228 | 331 |
| Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit | 23 | - |
| Emprunts obligataires non convertibles | - | 1 423 |
| Dettes financières – location financement | 47 | 46 |
| Concours bancaires courants | 7 | 16 |
| Dettes financières courantes | 305 | 1 816 |

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 7, 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 2018, 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 14 406 K€ contre 19 857 K€ au 31 décembre 2017.

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 BSPCE ₂₀₁₅₋₁ |
| 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) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--------------------------------|------------|------------|
| Crédit d'impôt recherche | 2 545 | 3 133 |

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création. Le Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») de 2017 a été remboursé en 2018. Le remboursement du CIR 2018 est attendu en 2019.

10.1.3 Financement par avances remboursables et subventions

(XI) Avances remboursables

La Société a bénéficié de trois programmes d'avances remboursables :

- trois aides à l'innovation remboursable OSEO / BPI France

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 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 1 100 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. Le prélèvement au titre du premier remboursement est intervenu début janvier 2019.

Se référer à la note 11.1 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 - Quinolonia | BPI- Sarcob | BPI - BIO 101 | Total |
|-------------------------------|----------------------|----------------|------------------|--------------|
| Au 31 décembre 2016 | 177 | 188 | 528 | 893 |
| (+) Encaissement | - | 52 | - | 52 |
| (-) Remboursement | (73) | (13) | - | (86) |
| Subventions | - | (5) | - | (5) |
| Charges financières | 10 | 6 | 19 | 35 |
| Au 31 décembre 2017 | 114 | 228 | 547 | 889 |
| (+) Encaissement | - | - | 500 | 500 |
| (-) Remboursement | (118) | (52) | - | (170) |
| Subventions | - | - | (45) | (45) |
| Charges financières | 4 | 6 | 23 | 33 |
| Au 31 décembre 2018 | 0 | 182 | 1 025 | 1 207 |

(XII) Subventions

Au cours des exercices 2017 et 2018, la Société n'a pas bénéficié de subventions significatives

10.1.4 Financement par emprunts

(XIII) Emprunts auprès des établissements de crédit

La Société a signé un contrat d'emprunt avec OSEO le 4 novembre 2008 ayant pour objet le financement partiel du programme d'innovation pour un montant de 150 K€. Cet emprunt fait l'objet d'un remboursement au moyen de versements trimestriels de 7,5 K€ entre le 29 février 2016 et le 31 août 2018.

Le prêt participatif a été totalement remboursé par la Société.

Se référer à la note 11.2 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 | Total |
|--------------------------------|--------------------------|-----------|
| Au 31 décembre 2016 | 53 | 53 |
| (+) Encaissement | - | - |
| (-) Remboursement | (30) | (30) |
| Au 31 décembre 2017 | 23 | 23 |
| (+) Encaissement | - | - |
| (-) Remboursement | (23) | (23) |
| Au 31 décembre 2018 | - | - |

(XIV) 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.

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 des emprunts convertibles a été évaluée selon la méthode du coût amorti.

L'option de conversion des emprunts convertibles a été séparée, comptabilisée en dérivé passif et évaluée à la juste valeur avec enregistrement des variations de cette juste valeur en résultat conformément à IAS 39.

Au regard d'IAS 39, la décote de 8% a été assimilée à une prime de remboursement implicite constatée en charge financière.

Au 31 décembre 2017, l'intégralité des obligations convertibles ont été remboursées en actions nouvelles générant l'émission de 2 412 481 actions selon la formule mentionnée ci-avant (1 385 085 actions dans le cadre de la Tranche 1 et 1 027 396 actions dans le cadre de la Tranche 2).

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 | | | | |
| <i>* : y compris 30 ORNANE émises au titre de la commission d'engagement</i> | | | | | | | |
| | 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).

(XV) Emprunt obligataire non convertible avec KREOS Capital V

Le 10 septembre 2018, la Société a conclu un « venture loan agreement » avec Kreos Capital V (UK) Ltd (« KREOS ») tenant lieu de contrat cadre organisant l'émission d'un emprunt obligataire d'un montant pouvant atteindre 10 M€, l'émission de 442 477 bons de souscription d'actions dans le cadre de la tranche A (BSA2018-KREOS) et le nantissement du fonds de commerce de la Société au bénéfice de KREOS.

Caractéristiques de l'emprunt obligataire

- 10 millions d'obligations d'une valeur nominale de 1 € réparties en 4 tranches, pouvant être souscrites de la façon suivante :
 - Tranche A d'un montant de 2,5 M€ souscrite à la date de signature du contrat et composée de 2 057 523 obligations et 442 477 obligations avec BSA attachés ;
 - Tranche B d'un montant de 2,5 M€ et composée de 2 500 000 obligations, souscrite le 10 septembre 2018 ;
 - Tranche C d'un montant de 2,5 M€ et composée de 2 500 000 obligations, souscrite le 17 décembre 2018 ;
 - Tranche D d'un montant de 2,5 M€ et composée de 2 500 000 obligations, souscrite le 1^{er} mars 2019.
- Taux d'intérêt : 10 % par an
- Remboursement en 36 mensualités à partir d'avril 2019.

Caractéristiques des BSA

- Nombre d'action à émettre : 442 477

- Maturité : 7 ans
- Prix d'exercice : 2,67 €

Traitement comptable

Conformément à IFRS 9, la dette est évaluée selon la méthode du coût amorti. Les frais encourus ainsi que les décotes liées aux BSA ont été pris en compte dans le taux d'intérêt effectif de l'emprunt.

Après analyse au regard de la norme IAS 32, les BSA2018-KREOS ont été comptabilisés en instruments de capitaux propres et sont évalués à la juste-valeur à la date d'émission.

La juste valeur a été déterminée par l'application du modèle de valorisation Black-Scholes avec les principales hypothèses suivantes :

| BSA | Tranche A |
|---|-----------------------------|
| | A l'émission (1/01/2018) |
| Nombre de BSA | 442 477 |
| Prix d'exercice | 2,67 € |
| Terme attendu | 4 ans |
| Volatilité | 57,03 % |
| Taux sans risque | -0,24% |
| Valeur de l'instrument de capitaux propres (en K€) | 319 |
| Impôt différé passif (en K€) | (72) |
| Frais d'émission (K€) | (30) |
| Impact net sur les capitaux propres (en K€) | 217 |

- Un impôt différé passif relatif à l'instrument de capitaux propres pour 72 K€ en déduction des capitaux propres à la date d'émission selon IAS 12 *Impôts sur le résultat* ; et
- Un impôt différé actif relatif au déficit reportable activé à hauteur de l'impôt différé passif constaté, générant un produit d'impôt différé pour 72 K€ dans le compte de résultat consolidé.

10.1.5 Engagements hors bilan

(XVI) Engagements au titre des dettes financières

Engagements reçus

| Emprunt | Garanties reçues | Nominal | Montant résiduel au 31/12/2018 |
|-----------------------------------|--|---------|--------------------------------|
| 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 | - |

Engagements donnés

| Emprunt | Engagements donnés | Nominal | Montant résiduel au 31/12/2018 |
|---|--|---------|--------------------------------|
| Avance remboursable BPI France – Projet "Sarcob" | 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 au montant reçu. | 260 | 195 |
| Avance remboursable BPI France – Projet "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 une somme supérieure au montant reçu. | 1 100 | 1 100 |

(XVII) Locations immobilières

Au 31 décembre 2018, le montant des loyers futurs relatifs au bail signé avec SORBONNE UNIVERSITE (anciennement dénommée UPMC) sont les suivants :

| (montants en milliers d'euros) | Date de début effectif du bail | Date de fin du bail | Charges de location au 31/12/2018 | Engagement jusqu'à la prochaine période de résiliation | | |
|--|--------------------------------|---------------------|-----------------------------------|--|--------------|-----------------|
| | | | | A 1 an au plus | De 1 à 5 ans | A plus de 5 ans |
| Paris (France) - Sorbonne Université Laboratoire et bureaux | 15/12/2018 | 15/12/2019 | 78 | 215 | - | - |

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 2017 et 31 décembre 2018 s'est respectivement élevée à 8 727 K€ et 12 057 K€. Cette progression s'explique essentiellement par la progression des frais d'études et recherche en lien notamment avec :

- le programme clinique SARA : la poursuite de l'étude SARA-OBS, et le lancement de l'étude SARA-INT,
- le lancement du programme de développement clinique MYODA.

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 2017 et 31 décembre 2018 s'est respectivement élevée à 122 K€ et 104 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) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|---------------|--------------|
| Augmentation de capital nette de la conversion des obligations | 21 741 | - |
| Frais relatifs à l'augmentation de capital | (2 043) | (286) |
| Frais imputés sur l'émission de BSA attaché aux emprunts obligataires non convertibles | - | (30) |
| Souscription de BSA | 22 | - |
| Exercice de BSA & BSPCE | 31 | - |
| Encaissement d'avances remboursables, net des remboursements | (34) | 329 |
| Emission d'emprunts, net des remboursements | (30) | (23) |
| Intérêts financiers bruts versés | (1) | (135) |
| Emission d'emprunts obligataires convertibles et non convertibles | 6 000 | 7 260 |
| Frais sur émission d'emprunts obligataires non convertibles | - | (305) |
| Remboursements de locations financement | (45) | (47) |
| Variation des concours bancaires courants | 2 | 8 |
| Flux de trésorerie liés aux opérations de financement | 25 643 | 6 771 |

La trésorerie générée par les opérations de financement en 2018 provient essentiellement des émissions d'emprunts obligataires non convertibles avec KREOS.

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 CONTRATS DE COLLABORATION DE RECHERCHE

La Société a conclu plusieurs contrats de collaboration de recherche avec l'Université de la Sorbonne et/ou des établissements académiques de recherche (Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) et Université Paris Descartes) afin de poursuivre sa stratégie de recherche et développement. Ces contrats ont pour objet de définir les termes et conditions des recherches (y compris leur financement) et les résultats de ces recherches.

Les contrats de collaboration de recherche ont été conclus pour une durée initiale fixe (de six à douze mois) et ont été prolongés par avenants. Les contrats peuvent être résiliés par toute partie à l'accord en cas de manquement d'une autre partie auquel il n'a pas été remédié dans un délai d'un mois suivant la notification du manquement.

Conformément aux termes des contrats de collaboration de recherche, chacune des parties aux contrats demeure propriétaire de la propriété intellectuelle qu'elle détenait avant la conclusion du contrat, et toutes les parties détiendront à parts égales tous les brevets résultant de la recherche effectuée dans le cadre de ces contrats. Les parties doivent s'entendre sur la question de savoir si les résultats des recherches menées dans le cadre du contrat doivent donner lieu au dépôt d'une demande de brevet. Si une partie ne souhaite pas déposer une demande de brevet, mais qu'une autre partie le fait et accepte d'en assumer seule le coût, elle aura le droit de le faire et la partie qui a refusé de demander l'enregistrement du brevet sera tenue de céder sa part de copropriété du brevet et des demandes de brevet à l'autre partie, sans frais. Pour toute demande de brevet déposée, la Société est chargée de la gestion de la demande de brevet et de l'ensemble des dépôts de propriété intellectuelle en France et à l'étranger. En cas de cession d'une partie du brevet à un tiers (sauf en cas de cession entre l'Université de la Sorbonne et le CNRS ou à l'un des inventeurs de l'équipe dédiée à la recherche), les autres parties au contrat auront un droit de préemption pour acquérir la part de copropriété de cette partie. La Société a la possibilité d'obtenir des droits d'exploitation exclusifs sur les résultats des recherches dans le cadre des contrats de collaboration (que ces résultats soient brevetables ou non). Les parties peuvent utiliser les résultats de la recherche conduite dans le cadre du contrat à d'autres fins de recherche, sous réserve d'informer les autres parties au contrat si cette recherche doit être effectuée en collaboration avec des tiers.

Aux termes des contrats de collaboration et de recherche, une fois le brevet déposé, les parties à ce contrat concluent (i) un contrat de copropriété prévoyant les droits et obligations respectifs des copropriétaires des brevets et (ii) un contrat d'exploitation/licence prévoyant le droit pour la Société de commercialiser des produits basés sur les brevets en contrepartie du paiement de redevances à l'Université de la Sorbonne et/ou aux autres établissements académiques de recherche concernés, le cas échéant dont les modalités remplaceront celles du contrat. Jusqu'à ce que ces contrats soient conclus, les dispositions des contrats de collaboration continueront de régir la propriété des résultats et les droits de commercialisation des produits issus de ces collaborations.

A la date du présent Document de Référence, deux contrats de collaboration demeurent en vigueur : (i) le contrat de collaboration de recherche avec l'Université de la Sorbonne et le CNRS en date du 1er juillet 2016, tel que modifié par avenant en date du 22 mars 2017, relatif à la famille de brevets S 6, qui a expiré le 31 juillet 2017 mais régit toujours la copropriété de ce brevet en l'absence de contrat de copropriété remplaçant les dispositions du présent contrat (voir ci-dessous §11.4) et (ii) le contrat de collaboration de recherche conclu avec l'Université de la Sorbonne, le CNRS et l'INSERM en date du 20 novembre 2014 (modifié les 26 mai 2015, 16 février 2016, 1er janvier 2017 et 8 février 2019 par avenants), concernant l'AMD. Deux autres contrats sont en cours de négociation : (i) le contrat de collaboration de recherche avec l'Université de la Sorbonne et le CNRS relatif à l'insuffisance cardiaque liée au DMD et (ii) le contrat de collaboration de recherche avec l'Université Paris Descartes et le SATT Ile de France Innov relatif à l'atrophie musculaire spinale.

La Société comptabilise en charges ses dépenses de recherche et de développement conformément aux règles comptables en vigueur (IAS 38). *Se référer à la section 9.2.*

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.

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 brevetaire 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.

Le portefeuille de brevets de la Société couvre 13 familles de brevets qui comprennent un total de 28 brevets détenus en copropriété et un total de 43 demandes de brevets en copropriété.

Le portefeuille de brevets de la Société comprend 5 brevets européens, 3 brevets américains et 20 brevets dans d'autres pays, dont l'Australie, le Brésil, la Chine, le Japon et la Russie.

Les demandes de brevets en instance comprennent 4 demandes de brevets européens, 6 demandes de brevets américains et 33 demandes de brevets en instance dans d'autres juridictions, dont l'Australie, le Brésil, le Canada, la Chine, l'Inde, Israël, le Japon, le Mexique, la Russie et la Corée du Sud.

Les brevets et demandes de brevets sont tous détenus conjointement par la Société et la Sorbonne, et dans certains cas avec d'autres institutions de recherche académiques (c'est-à-dire le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) et l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)).

Cependant, la Société possède des droits commerciaux exclusifs sur ces brevets, soit directement, soit par le biais de licences, pour chacun de ses candidats-médicaments.

Le portefeuille de brevets de la Société est le suivant :

Brevets relatifs au programme SARCOB :

- La famille de brevets n°S 1 « syndrome métabolique » : l'invention protégée par ces brevets concerne l'utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique (ci-après « **S 1** »).
- La famille de brevets n°S 2 « stabilisation du poids » : l'invention protégée par ces brevets concerne l'utilisation de phytoecdysones dans la stabilisation du poids après un régime amincissant (ci-après « **S 2** »).

- La famille de brevets n°S 3 « qualité musculaire » : l'invention protégée par ces brevets concerne l'utilisation de phytoecdysones dans l'amélioration de la qualité musculaire de mammifères obèses et/ou sarcopéniques (ci-après « **S 3** »).
- La famille de brevets n°S 4 « *analogue* de phytoecdysones » : l'invention protégée par ces brevets concerne un procédé de nouvelles entités chimiques et leur utilisation dans la préparation de médicaments (ci-après « **S 4** »).
- La famille de brevets n°S 5 « *extraits* de la 20-hydroxyecdysone » : l'invention protégée par ce brevet concerne un procédé d'extraction de la 20-hydroxyecdysone purifiée et l'utilisation thérapeutique de ces extraits dans l'amélioration de la fonction musculaire ou le traitement de maladies cardio-vasculaires (ci-après « **S 5** »).
- La famille de brevets n°S 6 « 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 (ci-après « **S 6** »).
- La famille de brevets n°S 7 « 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 (ci-après « **S 7** »).
- La famille de brevets n°S 8 « maladies neuromusculaires » : l'invention protégée par ce brevet concerne l'utilisation de phytoecdysones dans le traitement des maladies neuromusculaires (ci-après « **S 8** ») ;
- La famille de brevets n° S 9 « troubles respiratoires » : l'invention protégée par ce brevet concerne l'utilisation de phytoecdysones dans le traitement des troubles respiratoires (ci-après « **S 9** ») ;

Brevets relatifs au programme MACULIA :

- La famille de brevets n°M 1 « Photo-protection » : l'invention protégée par ces brevets couvre l'utilisation d'une composition pour protéger la peau contre les effets du soleil (ci-après « **M 1** »).
- La famille de brevets n°M 2 « DMLA » : cette invention couvre l'utilisation de composés pour protéger l'œil contre la DMLA (ci-après « **M 2** »).
- La famille de brevets n°M 3 « 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 (ci-après « **M 3** »).
- La famille de brevets n°M 4 « 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 (ci-après « **M 4** »).

Se référer à la Section 26.2.

b) Durée de validité des brevets

Sauf extension de leur durée de validité, les brevets de la Société expireront aux dates suivantes :

(XVIII) Programme SARCOB : sarcopénie et autres dystrophies musculaires

- **S 1**

Brevet No. FR2924346 : 30 novembre 2027.

Brevets Nos. AU2008332981, CN102231986, RU2010126625 et US8236359 : 19 novembre 2028.

- **S 2**

Brevet No. FR2982489 : 10 novembre 2031.

Brevets Nos. CN103957727, EP2775859, JP6346094 et JP6462918 : 12 novembre 2032.

- **S 3**

Brevet No. FR2983733 : 13 décembre 2031.

Brevet No EP2790706 : 13 décembre 2032.

- **S 4**

Brevet No. FR3021318 : 20 mai 2034.

Brevets Nos. AU2015263121, EP3145942 et US9938315 : 20 mai 2035.

(XIX) Programme MACULIA : DMLA et autres rétinopathies

- **M 1**

Brevets Nos. FR2947173 et FR2955767 : 25 juin 2029.

Brevets Nos. BR1010113-6, EP2445476, et US9173823 : 25 juin 2030.

- **M 2**

Brevets Nos. FR2975008 et FR2996773 : 13 mai 2031.

Brevets Nos. EP2717891, JP6421306, et JP6432913 : 14 mai 2032.

- **M 4**

Brevet No. FR3036620 : 27 mai 2035

Le brevet n°ZL201280066803.6 appartenant à la famille de brevets n° S 3 a fait l'objet, en Chine, d'une requête en invalidation par un tiers, fondée sur plusieurs arguments notamment sur l'insuffisance de description du modèle animal utilisé dans le brevet, sur la nouveauté du brevet, sur l'extension au-delà de la demande telle qu'elle a été déposée et l'activité inventive. Selon la loi chinoise sur les brevets, la nullité d'un brevet peut être demandée par toute personne ou entité après la délivrance dudit brevet. Le brevet a été invalidé en Chine à la suite d'une procédure orale devant l'Office Chinois des Brevets. Les arguments retenus par l'Office Chinois des brevets n'ont pas été retenus dans le cadre de la procédure européenne.

Si les demandes de brevets en cours aboutissent à la délivrance de nouveaux brevets, ces derniers devraient expirer à des dates allant de 2027 à 2039. Toutefois, la protection réelle offerte par un brevet varie d'un produit à l'autre, d'un pays à l'autre, et dépend de nombreux facteurs, dont le type de brevet, l'étendue de sa couverture, l'existence d'extensions réglementaires, l'existence de recours juridiques dans un pays donné et la validité et le caractère exécutoire du brevet.

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 ACCORDS D'EXPLOITATION ET DE LICENCES

Comme le prévoient les contrats de recherche et de collaboration, nous avons conclu deux accords d'exploitation et de licence relatifs aux brevets de la Société détenus en copropriété avec l'Université de la Sorbonne et/ou d'autres partenaires publics - établissements de recherche universitaires : (i) un accord d'exploitation/licence, en date du 1er janvier 2016, conclu entre la Société et SATT Lutech (agissant en qualité d'agent du CNRS, de l'INRA et de l'Université de la Sorbonne) et CNRS, INRA et Université de la Sorbonne, modifié par avenant le 27 mars 2019 et relatif aux familles de brevets S 1 à S 7 (l'« **Accord d'Exploitation SARCOB** »), et (ii) un accord d'exploitation/licence, en date du 1er janvier 2016, conclu entre la Société et SATT Lutech (agissant en qualité d'agent pour le CNRS, l'INSERM et l'Université de la Sorbonne) et le CNRS, l'INSERM et l'Université de la Sorbonne, relatif aux familles de brevets M 1 à M 4 (l'« **Accord d'Exploitation MACULIA** »).

La Société prévoit de conclure un nouvel avenant à l'Accord d'Exploitation SARCOB afin d'inclure dans le champ d'application de l'accord les familles de brevets S 8 et S 9, pour lesquelles des demandes de brevets ont récemment été déposées.

Sauf résiliation anticipée, chacun des accords restera en vigueur jusqu'à l'expiration ou l'invalidation du dernier des brevets couverts par cet accord. Chacun des accords prendra automatiquement fin en cas de cessation des activités de la Société, dissolution et/ou liquidation de la Société, manquement contractuel ou en cas de survenance d'un cas de force majeure (tel que décrit dans l'accord). De plus, la Société peut résilier chacun des accords (i) avant le 1er janvier 2020 moyennant un préavis de 30 jours notifié à SATT Lutech et (ii) après le 1er janvier 2020 moyennant un préavis de 30 jours à SATT Lutech et le paiement d'une pénalité égale à trois fois le montant annuel minimum garanti par l'accord, sauf lorsque la résiliation est justifiée par le refus des autorisations de commercialisation.

(XX) Accord d'Exploitation SARCOB

La structure contractuelle de la contrepartie due par la Société au titre de l'Accord d'Exploitation SARCOB 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 de 40.000 euros qui viendra en déduction du montant des redevances effectivement dues 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 les ventes de produits nutraceutiques des ventes de produits médicaments. S'agissant d'exploitation indirecte, il prévoit des redevances annuelles à deux chiffres, basées sur les revenus perçus de licenciés, distinguant (i) les ventes de produits nutraceutiques (redevances à deux chiffres comprises entre 10% et 20%) des ventes de produits médicaments (redevances à deux chiffres comprises entre 10% et 20% 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.

(XXI) Accord d'Exploitation MACULIA

La structure contractuelle de la contrepartie due par la Société au titre de l'Accord d'Exploitation MACULIA 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 15.000 euros. De même, la Société versera un minima garanti annuel de 50.000 euros 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 les ventes de produits nutraceutiques des ventes de 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) les ventes de produits nutraceutiques (redevances à deux chiffres comprises entre 10% et 20%) des ventes de produits médicaments (redevances à deux chiffres comprises entre 10% et 20% 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.

11.4 CONTRATS RELATIFS A LA PROPRIETE DES BREVETS

Comme prévu par les différents contrats de recherche et de collaboration, nous avons conclu 10 accords de copropriété avec l'Université de la Sorbonne et/ou des établissements de recherche universitaires, couvrant l'ensemble de nos familles de brevets à l'exception (i) des familles de brevets S 5 et S 7 qui sont régies par les dispositions légales du code français de la propriété intellectuelle qui s'appliquent par défaut, (ii) de la famille de brevets S 6 qui est régie par la convention de recherche et de collaboration datée du 1er juillet 2016 (telle que modifiée le 22 mars 2017) et (iii) des familles de brevets S 8 et S 9, qui ont été déposées récemment et pour lesquelles la Société prévoit de conclure une convention de copropriété dans un avenir proche. Jusqu'à la signature d'un contrat relatif aux familles de brevets S 8 et S 9, la copropriété est régie par les dispositions légales du Code de la propriété intellectuelle, applicables par défaut.

Chacun de ces contrats de copropriété est conclue pour une durée se terminant à l'expiration ou à l'invalidation du dernier des brevets visés par ce contrat ou, dans le cas des conventions de copropriété couvrant les familles de brevets M 1, M 3 et M 4, jusqu'à l'expiration ou l'invalidation du dernier des brevets visés par le contrat ou tant que l'accord d'exploitation/de licence demeure en vigueur. Ces contrats de copropriété peuvent être résiliés si l'une des

parties devient l'unique propriétaire des brevets ou si les parties ne sont plus propriétaires des brevets. En cas de cession envisagée à un tiers, les autres parties au contrat auront un droit préférentiel de souscription pour acquérir la part de copropriété de ce tiers.

11.5 CONTRAT DE TRANSFERT DES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE DU PRESIDENT-DIRECTEUR GENERAL

Se référer à la section 19.

11.6 AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INDUSTRIELLE

11.6.1 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.

A ce jour, la Société détient les 36 marques ou demandes de marque suivantes :

- BIOPHYTIS

| Country | Registered Owner | Classes | No/ Date Application | No/ Date Registration | Status | Next Renewal Due |
|--------------------------|--------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|------------|------------------|
| Brazil | INSTITUT BIOPHYTIS | 29 | 830135090 22 avr 2009 | 830135090 22 nov 2011 | Registered | 22-nov-21 |
| Brazil | INSTITUT BIOPHYTIS | 30 | 830135081 22 avr 2009 | | Pending | 22-avr-24 |
| China | BIOPHYTIS | 3, 5, 29, 30, 32, 42 | 1032737 10 sept 2009 | 1032737 10 sept 2009 | Registered | 10-sept-19 |
| European Union | BIOPHYTIS | 3, 5, 29, 30, 32, 42 | 1032737 10 sept 2009 | 1032737 10 sept 2009 | Registered | 10-sept-19 |
| European Union | BIOPHYTIS | 5, 29, 30, 32, 42 | 005337159 26 sept 2006 | 005337159 19 janv 2009 | Registered | 26-sept-26 |
| France | BIOPHYTIS | 3 | 093642120 06 avr 2009 | 093642120 06 avr 2009 | Registered | 06-avr-29 |
| France | BIOPHYTIS | 5, 29, 30, 32, 42 | 063420081 27 mars 2006 | 063420081 27 mars 2006 | Registered | 27-mars-26 |
| France | INSTITUT BIOPHYTIS | 5, 29, 30 | 123924876 05 juin 2012 | 123924876 28 sept 2012 | Registered | 05-juin-22 |
| United States of America | BIOPHYTIS | 5, 42 | 1032737 10 sept 2009 | 1032737 10 sept 2009 | Registered | 10-sept-19 |
| WIPO | BIOPHYTIS | 3, 5, 29, 30, 32, 42 | 1032737 10 sept 2009 | 1032737 10 sept 2009 | Registered | 10-sept-19 |

- QUINOLIA

| Country | Registered Owner | Classes | No/ Date Application | No/ Date Registration | Status | Next Renewal Due |
|----------------|--------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|------------|------------------|
| China | INSTITUT BIOPHYTIS | 3, 5, 29, 30, 32 | 1010571 10 avr 2009 | 1010571 10 avr 2009 | Registered | 10-avr-2019 |
| European Union | INSTITUT BIOPHYTIS | 3, 5, 29, 30, 32 | 1010571 10 avr 2009 | 1010571 10 avr 2009 | Registered | 10-avr-2019 |
| France | BIOPHYTIS | 3, 5, 29, 30, 32 | 083604074 10 oct 2008 | 083604074 10 oct 2008 | Registered | 10-avr-2019 |
| WIPO | INSTITUT BIOPHYTIS | 3, 5, 29, 30, 32 | 1010571 10 avr 2009 | 1010571 10 avr 2009 | Registered | 10-avr-2019 |

- BIXILIA

| Country | Registered Owner | Classes | No/ Date Application | No/ Date Registration | Status | Next Renewal Due |
|---------|------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|------------|------------------|
| France | BIOPHYTIS | 3, 5, 29, 30, 32 | 083604082 10 oct 2008 | 083604082 10 oct 2008 | Registered | 10-oct-2028 |

- BIOPHYTA

| Country | Registered Owner | Classes | No/ Date Application | No/ Date Registration | Status | Next Renewal Due |
|----------------|------------------|------------------|---------------------------|--------------------------|------------|------------------|
| European Union | BIOPHYTIS | 3, 5, 29, 30, 31 | 003233376 12 juin 2003 | 003233376 22 déc 2004 | Registered | 12-juin-2023 |

- MACUNEOS

| Country | Registered Owner | Classes | No/ Date Application | No/ Date Registration | Status | Next Renewal Due |
|----------------|------------------|----------|---------------------------|---------------------------|------------|------------------|
| Brazil | BIOPHYTIS | 5 | 911523340 24 août 2016 | 911523340 12 juin 2018 | Registered | 12-juin-2028 |
| Brazil | BIOPHYTIS | 42 | 911523391 24 août 2016 | 911523391 12 juin 2018 | Pending | 12-juin-2028 |
| Brazil | BIOPHYTIS | 3 | 911522964 24 août 2016 | 911522964 12 juin 2018 | Registered | 12-juin-2028 |
| Canada | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1794680 05 août 2016 | 1006161 04 oct 2018 | Registered | 04-oct-2033 |
| China | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1343148 03 août 2016 | 1343148 03 août 2016 | Registered | 03-août-2026 |
| European Union | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1343148 03 août 2016 | 1343148 03 août 2016 | Registered | 03-août-2026 |

| | | | | | | |
|--------------------------|-----------|----------|---------------------------|---------------------------|------------|--------------|
| France | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 164252454 26 févr 2016 | 164252454 26 févr 2016 | Registered | 26-févr-2026 |
| India | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1343148 03 août 2016 | 1343148 03 août 2016 | Registered | 03-août-2026 |
| Japan | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1343148 03 août 2016 | 1343148 03 août 2016 | Registered | 03-août-2026 |
| Russian Federation | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1343148 03 août 2016 | 1343148 03 août 2016 | Registered | 03-août-2026 |
| United States of America | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1343148 03 août 2016 | 1343148 03 août 2016 | Registered | 03-août-2026 |
| WIPO | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1343148 03 août 2016 | 1343148 03 août 2016 | Registered | 03-août-2026 |

- SARCONEOS

| Country | Registered Owner | Classes | No/ Date Application | No/ Date Registration | Status | Next Renewal Due |
|--------------------------|------------------|----------|---------------------------|---------------------------|------------|------------------|
| Brazil | BIOPHYTIS | 5 | 914636499 07 mai 2018 | | Pending | 01-janv-2028 |
| Brazil | BIOPHYTIS | 3 | 914636499 07 mai 2018 | | Pending | 01-janv-2028 |
| Brazil | BIOPHYTIS | 42 | 914636561 07 mai 2018 | | Pending | 01-janv-2028 |
| Canada | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1794685 05 août 2016 | 1006174 04 oct 2018 | Registered | 04-oct-2033 |
| China | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1345067 03 août 2016 | 1345067 03 août 2016 | Registered | 03-août-2026 |
| European Union | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1345067 03 août 2016 | 1345067 03 août 2016 | Registered | 03-août-2026 |
| France | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 164252449 26 févr 2016 | 164252449 26 févr 2016 | Registered | 26-févr-2026 |
| India | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1345067 03 août 2016 | 1345067 03 août 2016 | Registered | 03-août-2026 |
| Japan | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1345067 03 août 2016 | 1345067 03 août 2016 | Registered | 03-août-2026 |
| Russian Federation | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1345067 03 août 2016 | 1345067 03 août 2016 | Registered | 03-août-2026 |
| United States of America | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1345067 03 août 2016 | 1345067 03 août 2016 | Registered | 03-août-2026 |
| WIPO | BIOPHYTIS | 3, 5, 42 | 1345067 03 août 2016 | 1345067 03 août 2016 | Registered | 03-août-2026 |

11.6.2 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

Depuis la fin du dernier exercice, la Société a conclu un contrat de transfert des droits de propriété intellectuelle avec le Président-Directeur Général de la Société.

Se référer à la section 19.

A la date du présent Document de Référence, la Société a déposé un prospectus F-1 auprès de la *Securities Exchange Commission* (SEC).

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

L'évolution prévisible en 2019 porte sur 4 volets :

- Avancer le programme de développement clinique de Sarconeos (BIO101), en vue d'obtenir la preuve de concept clinique dans l'étude en cours de phase 2b SARA-INT dans la sarcopénie.
- Avancer le développement de Sarconeos (BIO101) dans la myopathie de Duchenne. L'objectif étant d'obtenir le statut d'Investigational New Drug (IND) de la FDA, et de recueillir les autorisations des agences compétentes en Europe, afin de pouvoir engager le programme clinique correspondant.
- Avancer le développement de Macuneos (BIO201), afin d'obtenir les avis scientifiques de la FDA et de l'EMA concernant le plan de développement clinique dans la DMLA.
- Poursuivre l'implantation de la société aux Etats-Unis, afin d'y renforcer nos opérations cliniques et réglementaires, et de consolider les relations de la société avec les associations de patients, la communauté médicale, et les agences réglementaires.

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 | 1 ^{ère} nomination sous forme de SAS (Président) : Statuts constitutifs du 15 septembre 2006 1 ^{ère} nomination sous forme de SA (en qualité d'administrateur) : Assemblée générale du 22 mai 2015 1 ^{ère} nomination sous forme de SA (en qualité de Président – Directeur Général) : Conseil d'administration du 22 Mai 2015 Renouvellement du mandat : Assemblée générale du 16 mai 2018 | Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020 | 3 ans |
| Jean M. Franchi | Administrateur indépendant | 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 indépendant | Assemblée générale du 16 mai 2018 | Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020 | 3 ans |
| Monsieur Eric Rowinsky | Administrateur indépendant | 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 |
|---|---|---|--|-----------------|
| Madame Nadine Coulm | Administrateur indépendant | Assemblée générale du 22 mai 2015 Renouvellement du mandat : 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 membres du Conseil d'administration, à l'exception de Monsieur Stanislas Veillet, peuvent être qualifiés d'administrateurs indépendants conformément au Code de Gouvernement d'Entreprise pour les petites et moyennes entreprises publié par Middle Next.

Les adresses professionnelles des administrateurs sont les suivantes :

- Stanislas VEILLET : 14 avenue de l'Opéra, 75001 Paris ;
- Nadine COULM : 12 rue Paul Hervieu, 75015 Paris ;
- Madame Jean M. FRANCHI : 840 Memorial Drive, 4th Floor, Cambridge, MA 02139 ;
- Monsieur Dimitri BATSIS: 109 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. |
| | Administrateur | Drone Volt |
| Jean M. FRANCHI | Administrateur (« <i>director</i> ») Administrateur (« <i>director</i> ») | International Institute of New England Visioneering Technologies, In |
| Dimitri BATSIS | Néant | Néant |
| Eric ROWINSKI | Administrateur (« <i>director</i> ») | Biogen, Inc. |
| | Administrateur (« <i>director</i> ») | Fortress Biotech, Inc. |
| | Administrateur (« <i>director</i> ») | Verastem, Inc. |
| | Président-Directeur Exécutif (« <i>executive chairman</i> ») | Rgenix, Inc. |
| Nadine COULM | Néant | Néant |

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 M. FRANCHI | Néant | Néant |
| Nadine COULM | Néant | Néant |
| Dimitri BATSIS | Administrateur et président du conseil d'administrateur | Drone Volt |

| Nom | Nature du mandat | Société |
|---------------|--------------------------------------|-------------------------|
| Eric ROWINSKI | Administrateur (« <i>director</i> ») | Navidea Biotherapeutics |
| | Administrateur (« <i>director</i> ») | Tusk Therapeutics, Ltd. |
| | Administrateur (« <i>director</i> ») | Immunexcite, Inc. |

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 de 1989 à 1993, 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 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.



Nadine COULM, Administrateur de Biophytis

Diplômée de HEC, Nadine COULM 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 2017 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).

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'administratrice Madame Nadine COULM et l'administratrice Madame Jean Franchi 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 date du présent Document de Référence, connaissance de la Société, il n'existe, à la connaissance de la Société, 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.

Les administrateurs et les membres de la direction générale s'engagent, dans le cas d'un listing au Nasdaq, à ne pas céder, vendre, donner, ou attribuer toute option ou sûreté sur les titres qu'ils détiennent pendant une durée de 90 jours à compter du dernier dépôt du prospectus F-1 auprès de la Securities Exchange Commission (SEC).

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 et de fixer les objectifs de sa rémunération annuelle variable, d'un montant maximum de EUR 75.000 pour l'exercice 2018. Lors de la réunion du Conseil d'administration en date du 18 octobre 2018, il a été décidé, sur recommandation du Comité des Rémunérations, de porter la rémunération brute annuelle fixe de Monsieur Stanislas Veillet à EUR 250.000, effective au 1^{er} novembre 2018.

Lors de la réunion du Conseil d'administration en date du 17 janvier 2019, il a été décidé, sur recommandation du Comité des Rémunérations, (i) de fixer la rémunération variable du Directeur Général à EUR 45.000 pour l'exercice 2018, (ii) de fixer les critères annuels d'attribution de la rémunération variable du Directeur Général, d'un montant maximum de EUR 75.000, pour l'année 2019 et (iii) d'approuver la formulation d'une proposition de *package* d'expatriation au Directeur Général, cohérente avec les pratiques actuelles de marché dans cette industrie, dans la limite de USD 580.000 comprenant rémunérations fixe et variable, logement, frais de scolarité, voiture et deux voyages familiaux AR vers la France par an.

Les objectifs de la rémunération annuelle variable du Directeur Général 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 2017 | Exercice 2018 |
| Stanislas VEILLET - Président – Directeur Général | | |
| Rémunérations dues au titre de l'exercice (<i>détaillées au tableau 2</i>) | 220 242 € | 290 232 € |
| 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 | 446 682€ | 290 232 € |

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).
- Au cours de l'exercice 2018, Monsieur Stanislas VEILLET ne s'est vu attribuer aucun BSPCE.

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

Le tableau suivant présente les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

| Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social | | | | |
|---|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Exercice 2017 | | Exercice 2018 | |
| | montants dus (1) | montants versés (2) | montants dus (1) | montants versés (2) |
| Monsieur Stanislas VEILLET - Président – Directeur Général | | | | |
| Rémunération fixe | 150 000 € | 150 000 € | 225 000 € | 225 000 € |
| Rémunération variable annuelle | 50 000 € | 25 000 € | 45 000 € | 50 000 € |
| Rémunération variable pluriannuelle | - € | - € | - € | - € |
| Rémunération exceptionnelle | - € | - € | - € | - € |
| Jetons de présence | - € | - € | - € | - € |
| Avantages en nature | 20 242 € | 20 242 € | 20 232 € | 20 232 € |
| TOTAL | 220 242 € | 195 242 € | 290 232 € | 295 232 € |

(1) au titre de l'exercice.

(2) au cours de l'exercice.

Monsieur Stanislas VEILLET s'est vu attribuer, conformément aux décisions du Conseil d'administration en date du 24 janvier 2018 et du 18 octobre 2018 :

une rémunération brute annuelle fixe de 220.000 euros portée à 250.000 euros à compter du 1^{er} novembre 2018 et payable sur douze (12) mois et une rémunération annuelle variable d'un maximum de 75.000 euros, payable dans les deux (2) mois de la clôture de l'exercice 2018, et fonction de l'atteinte d'objectifs annuels basés sur (a) la finalisation du recrutement des patients pour le programme clinique SARA-INT avant la fin de l'exercice 2018, (b) le recrutement du premier patient pour le programme clinique MYODA-PK avant la fin de l'exercice 2018, (c) l'obtention des résultats concernant le programme clinique MACA-PK SAD avant la fin de l'exercice 2018 et enfin (d) la sécurisation du financement de la Société à hauteur d'au moins EUR 30.000.000 avant la fin de l'exercice 2018.

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 17 janvier 2019, 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 2018. Néanmoins, en raison du travail important réalisé au cours de l'année 2018 notamment dans le cadre de la recherche de financement, 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 45.000 pour l'exercice 2018.

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 2017 | Montants versés au cours de l'exercice 2018 |
| Jean-Gérard GALVEZ | Jetons de présence | 24 000 € | 36 000 € |
| | Autres rémunérations | - € | - € |
| | Valorisation IFRS des BSA attribués au cours de l'exercice | 38 336 € | - € |
| Eric ROWINSKY | Jetons de présence | - € | 30 000 € |
| | Autres rémunérations | - € | - € |
| | Valorisation IFRS des BSA attribués au cours de l'exercice | - € | - € |
| Nadine COULM | Jetons de présence | 24 000 € | 36 000 € |
| | Autres rémunérations | - € | - € |
| | Valorisation IFRS des BSA attribués au cours de l'exercice | 38 336 € | - € |

| | | | |
|---------------------------------------|--|----------|----------|
| Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH | Jetons de présence | 24 000 € | 6 000 € |
| | Autres rémunérations | - € | - € |
| | Valorisation IFRS des BSA attribués au cours de l'exercice | 38 336 € | - € |
| Dimitri BATSIS | Jetons de présence | - € | 30 000 € |
| | Autres rémunérations | - € | - € |
| | Valorisation IFRS des BSA attribués au cours de l'exercice | - € | - € |
| Jean FRANCHI | Jetons de présence | 15 000 € | 36 000 € |
| | 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 2018, 2017, et 2016 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 2018 | | | | | | |
|---|---------------------------|---------------------------------------|--|---------------------------------|------------------------|---------------------------|
| 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 | | | | | | |

| 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 2018 et 2017 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) | 148.000 (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 – 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 juillet 2017) | 28 novembre 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 | 2,06 euros | 10,70 € | 8,40 € | 3,30 € | 3,30 € |

| nouvelle souscrite | | | | | |
|--|---|---|--------|---|--|
| 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 | 148.000 | 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, 2017, et 2018

| OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS CONSENTIES AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS EN 2018 | Nombre total d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées | Prix de souscription moyen pondéré par action* | N° et date du plan |
|---|---|---|-------------------------------|
| 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) | Néant | Néant | Néant |
| 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) | Néant | Néant | Néant |

| 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 |
|---|---|---|-------------------------------------|
| 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 |
| 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 |

| 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 |
|--|---|--|-------------------------------|
|--|---|--|-------------------------------|

| | | | |
|---|--------|--------|-------------------------------|
| 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 |
| 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 |

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 2020 | | | | | | | |

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 |
| Nadine COULM Administrateur | N/A | N/A | 18.000 | N/A | 18.000 |
| Jean FRANCHI Administrateur | N/A | N/A | N/A | N/A | 18.000 |
| TOTAL | 58.500 | 198.800 | 18.000 | 148.000 | 36.000 |

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 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 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

Se référer à la section 19.

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 et au chapitre 21 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 et le 13 mai 2019, afin de préciser, notamment, le rôle et la composition du Conseil d'administration, les principes de conduite, les obligations des membres du Conseil d'administration de la Société en complément des dispositions légales et statutaires applicables.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur reçoit toutes les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut se faire communiquer tous les documents qu'il estime utiles.

Chaque membre du Conseil d'administration s'engage notamment à maintenir son indépendance d'analyse, de jugement et d'action et à participer activement aux travaux du conseil. Il informe le conseil des situations de conflit d'intérêt auxquelles il pourrait se trouver confronté. En outre, le règlement intérieur rappelle la réglementation relative à la diffusion et à l'utilisation d'informations privilégiées en vigueur et précise que ses membres doivent s'abstenir d'effectuer des opérations sur les titres de la Société lorsqu'ils disposent d'informations privilégiées. Chaque membre du Conseil d'administration est tenu de déclarer à la Société et à l'AMF les opérations sur les titres de la Société qu'il effectue directement ou indirectement.

Conformément à la recommandation 1 du code Middlednext, le règlement intérieur de la Société prévoit également une obligation absolue de confidentialité et une obligation de respect du secret des délibérations pour les membres du Conseil d'administration.

La Société considère qu'elle dispose, d'ores et déjà, en la personne de Madame Nadine COULM, Madame Jean M. FRANCHI, Monsieur Dimitri BATSIS et Monsieur Eric ROWINSKI de quatre administrateurs indépendants, au sens des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en septembre 2016 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'AMF, à savoir :

- ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années, et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société ou d'une société de son groupe ;
 - ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la Société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc.) ;
 - ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif ;
 - ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
 - ne pas avoir été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de l'entreprise.
- **Fonctionnement de la Direction Générale :**

La composition et les informations relatives aux membres de la Direction Générale font l'objet de développements présentés au chapitre 14 du présent document de référence.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société, sous réserve des opérations significatives de la Société devant être préalablement approuvées par le Conseil d'administration, telles qu'énumérées dans le 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.

A la date du présent Document de Référence, les Comités spécialisés sont composés comme suit :

| Nom et prénom ou dénomination sociale du membre | Administrateur indépendant de la Société | Membre du Comité d'audit | Membre du Comité Scientifique | Membre du Comité de Rémunérations et de Gouvernance | Durée du mandat |
|---|--|--------------------------|-------------------------------|---|---|
| Nadine COULM | Oui | Président | | | 3 ans jusqu'à la réunion du premier Conseil d'administration se tenant après l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. |
| Jean FRANCHI | Oui | Membre | | | |
| Dimitri BATSIS | Oui | | | Président | 3 ans jusqu'à la réunion du premier Conseil d'administration se tenant après l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. |
| Eric ROWINSKY | Oui | | | Membre | |
| Jean MARIANI | Non | | Président | | 5 ans jusqu'à la réunion du premier Conseil d'administration |
| José-Alain SAHEL | Non | | Membre | | |

| | | | | | |
|-------------------|-----|--|--------|--|---|
| René LAFONT | Non | | Membre | | se tenant après l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. |
| Ivana KIM | Non | | Membre | | |
| Roger A. FIELDING | Non | | Membre | | |
| Thomas VOIT | Non | | Membre | | 5 ans jusqu'à la réunion du premier Conseil d'administration se tenant après l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021. |

16.3.3 Comité d'audit

- **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 d'audit.

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 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.

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

- **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...).

Toute décision relative à la mise en œuvre (ou au désengagement) d'un programme scientifique de recherche et développement devra faire l'objet d'une consultation préalable du Comité Scientifique.

Le Conseil d'administration ou le Président du Conseil d'administration pourront également décider de lui soumettre pour avis toute autre question ou projet à teneur scientifique, notamment relatifs à la stratégie de recherche et de développement poursuivie par la Société. De manière générale, le Président du Conseil d'administration et le Comité Scientifique peuvent échanger à tout moment de la vie sociale sur toutes questions d'ordre scientifique qui pourraient survenir.

- **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. Le Comité Scientifique rend compte de sa mission au Conseil d'administration et lui communique ses recommandations, avis et opinions.

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 12 avril 2019, de :

- Dimitri BATSIS, également administrateur de la Société ; et
- Eric ROWINSKY, également administrateur de la Société.

- **Attributions**

Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance a pour attribution de :

- de présenter des recommandations au Conseil d'administration (i) en matière de rémunérations (fixe et variable) des mandataires sociaux et des principaux cadres dirigeants, et notamment contribuer à l'examen des modes de rémunération, de fixations des objectifs et des bonus sur objectifs et d'incitation des mandataires sociaux ; (ii) sur le recrutement, la formation, le perfectionnement, le maintien en poste des salariés par des programmes de rémunérations ; et (iii) sur la politique d'actionariat et d'outils d'intéressement des dirigeants et des salariés en tenant compte des objectifs de la Société et des performances individuelles et collectives réalisées, en ce compris la fixation et/ou la modification des conditions d'attribution ou d'exercice de valeurs mobilières attribuées aux dirigeants ou salariés, et, le cas échéant, l'atteinte des objectifs permettant l'exercice desdites valeurs mobilières tels que prévus dans les termes et conditions desdites valeurs mobilières ;
- de participer à la mise en place des organes de gouvernement de la Société ;

- d'identifier, d'évaluer et de proposer la nomination d'administrateurs indépendants en vue d'une bonne gouvernance de la Société ;
- de se prononcer sur toute autre question relative aux ressources humaines qu'il considère approprié ou dont il est saisi par le Conseil d'administration.

Le Comité de Rémunérations et de Gouvernance n'a qu'un pouvoir consultatif. Il rend compte de sa mission au Conseil d'administration et lui communique ses recommandations, avis et opinions.

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.

- **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.

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 MiddleNext¹, 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 2019, 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 2018, étant rappelé que cette recommandation résulte du Code MiddleNext modifié en septembre 2016. Le Conseil d'administration entend, au cours de l'exercice 2019, 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 2019, les points de vigilance prévus par le Code MiddleNext afin que les administrateurs en prennent connaissance et les revoient.
-

¹http://www.middlenext.com/IMG/pdf/2016_CodeMiddlenext-PDF_Version_Finale.pdf

| Recommandations du Code MiddleNext | Adoptée | Sera adoptée |
|---|---------|--------------|
| I. Le pouvoir de surveillance | | |
| R 1 : Déontologie des membres du conseil | X | |
| R 2 : Conflits d'intérêts | X | |
| R 3 : Composition du conseil – Présence de membres indépendants au sein du conseil | X | |
| R 4 : Information des membres du conseil | X | |
| R 5 : Organisation des réunions du conseil et des comités | X | |
| R 6 : Mise en place de comités | X | |
| R 7 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil | X | |
| R 8 : Choix de chaque administrateur | X | |
| R 9 : Durée des mandats des membres du conseil | X | |
| R 10 : Rémunération de l'administrateur | X | |
| R 11 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil | | X |
| R 12 : Relation avec les actionnaires | X | |
| II. Le pouvoir exécutif | | |
| R 13 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux | X | |
| R 14 : Préparation de la succession des « dirigeants » | | X |
| R 15 : Cumul contrat de travail et mandat social | X | |
| R 16 : Indemnités de départ | X | |
| R 17 : Régimes de retraite supplémentaires | X | |
| R 18 : Stock-options et attribution gratuite d'actions | | X |
| R 19 : Revue des points de vigilance | | X |

(I) Règlement intérieur

Le Conseil d'administration s'est doté le 22 mai 2015 d'un règlement intérieur contenant les rubriques recommandées par le Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées MiddleNext², 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 règlement intérieur a été modifié le 13 juin 2016 et le 13 mai 2019, par décisions du Conseil d'administration

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 Nadine COULM, Jean M. Franchi, Dimitri BATSIS et Eric ROWINSKY de 4 administrateurs indépendants, au sens

² http://www.middlenext.com/IMG/pdf/2016_CodeMiddlenext-PDF_Version_Finale.pdf

des dispositions du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites MiddleNext auquel la Société entend se conformer, à savoir :

- ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années, et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la société ou d'une société de son groupe ;
- ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc.) ;
- ne pas être actionnaire de référence de la société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif ;
- ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- ne pas avoir été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de l'entreprise.

Jean-Gérard GALVEZ, démissionnaire avec effet au 12 avril 2019, n'a reçu aucune rémunération au cours des années 2016 et 2017 ni au cours de l'année 2018 au titre de son mandat d'administrateur (18.000 euros, 24.000 euros et 36.000 euros lui ont néanmoins été versés au titre des jetons de présence pour les années 2016, 2017 et 2018, 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, 2017 et 2018 au titre de son mandat d'administrateur (18.000 euros, 24.000 euros et 36.000 euros lui ont néanmoins été versés au titre des jetons de présence pour les années 2016, 2017 et 2018, 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 des années 2017 et 2018 au titre de son mandat d'administrateur (15.000 euros et 36.000 lui ont néanmoins été versés au titre des jetons de présence pour les années 2017 et 2018, comme décrit ci-dessus au tableau n°3 du paragraphe 15.1).

Monsieur Dimitri BATSI a été nommé administrateur le 16 mai 2018. Il n'a pas reçu de rémunération au cours de l'année 2018 au titre de son mandat d'administrateur (30.000 euros lui ont néanmoins été versés au titre des jetons de présence pour l'année 2018, comme décrit ci-dessus au tableau n°3 du paragraphe 15.1).

Monsieur Eric ROWINSKY a été nommé administrateur le 16 mai 2018. Il n'a pas reçu de rémunération au cours de l'année 2018 au titre de son mandat d'administrateur (30.000 euros lui ont néanmoins été versés au titre des jetons de présence pour l'année 2018, comme décrit ci-dessus au tableau n°3 du paragraphe 15.1).

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

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

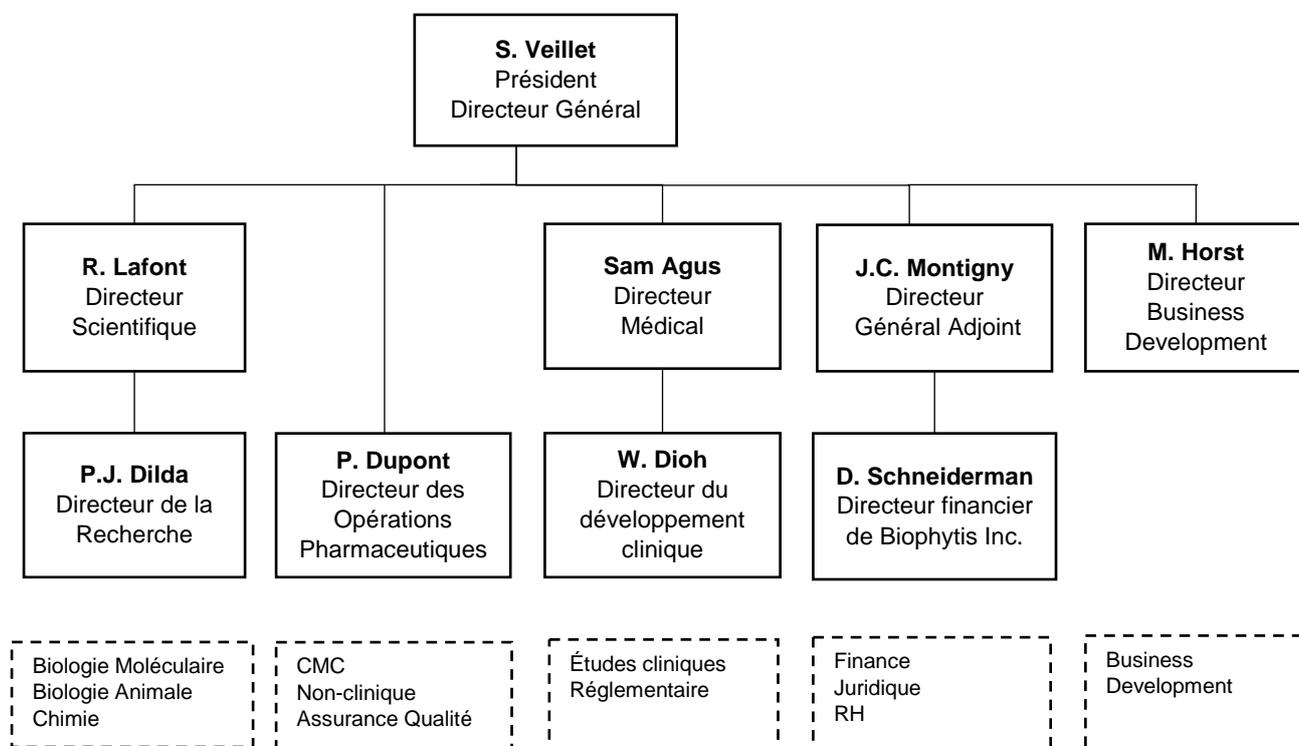
16.5 CODE D'ETHIQUE

La Société a adopté, par une décision du conseil d'administration du 18 décembre 2018, un code d'éthique et un code de conduite applicable aux salariés, aux dirigeants et aux mandataires sociaux de la Société. Le conseil d'administration de la Société est responsable de l'administration du code de conduite mais a délégué au Directeur Général Adjoint, désigné dans le code de conduite comme Responsable de la Conformité, tout pouvoir afin d'interpréter et de mettre en place les règles et les valeurs du code au sein de la Société.

17 SALARIÉS

17.1 NOMBRE DE SALAIRES ET REPARTITION PAR FONCTION

17.1.1 Organigramme opérationnel à la date du présent Document de référence



17.1.2 Nombre de salariés et répartition des effectifs

A la date de présentation du présent Document de référence, la Société emploie 31 salariés en temps plein dans le cadre de contrats de travail à durée indéterminée ou déterminée. Parmi ces salariés, 23 sont impliqués dans les activités de recherche et développement et 8 ont des fonctions administratives. 25 de nos salariés sont employés en France et 6 aux Etats-Unis.

Madame Delphine Linard (Assistante Administrative) et Madame Susanna Del Signore (Directeur Médical) ont quitté les effectifs de la Société en octobre 2018.

Monsieur Samuel Agus a été recruté en juillet 2018 au poste de Directeur Médical, et Monsieur Daniel Schneiderman a été recruté en novembre 2018 au poste de Directeur Financier de Biophytis Inc.

Monsieur Philippe Dupont a conclu avec la Société un accord de rupture conventionnelle en date du 29 avril 2019 qui prévoit qu'il quittera les effectifs de la Société à la date du 30 juin 2019 et reste soumis à l'homologation de la DIRECCTE.

17.1.3 Clauses principales des contrats de travail

La Société a conclu des contrats d'emploi avec les membres de la direction, à l'exception du Directeur Général de la Société qui est mandataire social et n'a pas de contrat de travail.

Les contrats de travail conclus par la Société sont des contrats à durée indéterminée (à l'exception de Manfred Horst qui a un contrat de travail à durée déterminée dont le terme est le 30 juin 2019). A l'exception du contrat de Manfred Horst, la Société peut mettre fin au contrat de travail pour cause réelle et sérieuse, à tout moment, respectant un préavis et une indemnisation conformément à la loi française et la convention collective applicable.

Les contrats de travail, établis selon le même modèle, contiennent notamment les clauses suivantes :

- une clause organisant le transfert de la propriété intellectuelle de certaines inventions,
- une clause de confidentialité,
- une clause de non-débauchage et de non-sollicitation pour une période de 12 mois suivant la cessation par le salarié de ses fonctions, et
- une clause de non concurrence pour une durée de 6 mois sur la zone Europe, Amérique du Nord, Japon, Chine, Inde, Brésil et Australie pour certains des salariés.

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 BSPCE₂₀₁₅₋₁ attribués par l'Assemblée générale du 22 mai 2015 au profit de Monsieur Stanislas VEILLET, Président-Directeur Général, (ii) 198.800 BSPCE₂₀₁₅₋₂ attribués par le Conseil d'administration du 23 septembre 2015 au profit de Monsieur Stanislas VEILLET, Président-Directeur Général, (iii) 18.000 BSA₂₀₁₅ attribués par le Conseil d'administration du 4 août 2015 au profit de Madame Nadine COULM, administrateur, (iv) 148.000 BSPCE₂₀₁₇ attribués par le Conseil d'administration en date du 21 juillet 2017 au profit de Monsieur Stanislas VEILLET, Président-Directeur Général et (v) 36.000 BSA₂₀₁₇ attribués par le Conseil d'administration en date du 21 juillet 2017 au profit de Madame Nadine COULM et Madame Jean FRANCHI, administrateurs.

| 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 | |
| | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|-------------------------|------------------|----------------|----------------|----------|-----------|-----------|----------------|
| 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 | 20 | 0% | 0% | 0 | 0% | 0% | 0 |
| Eric ROWINSKY | 0 | 0% | 0% | 0 | 0% | 0% | 0 |
| TOTAL | 1 470 541 | 10,92 % | 10,92 % | 0 | 0% | 0% | 459.300 |

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 473.200 BSPCE₂₀₁₅ et BSPCE₂₀₁₇ (donnant droit à 473.200 actions), soit au total 3,75 % du capital social sur une base diluée (incluant les BSPCE₂₀₁₅, les BSA₂₀₁₅, les BSA_{2015D}, les BSA_{Bracknor}, les BSA₂₀₁₇, les BSPCE₂₀₁₇ et les BSA_{Kreos}).

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 12,07% du capital social sur une base diluée (incluant les BSPCE₁₋₂₀₁₅, BSPCE₂₋₂₀₁₅, les BSA₂₀₁₅, les BSA_{2015D}, les BSA_{Bracknor}, les BSA₂₀₁₇, les BSPCE₂₀₁₇ et les BSA_{Kreos}).

Les tableaux insérés à la section 21 du présent Document de référence détaillent l'ensemble des BSPCE et BSA émis par la Société et en vigueur à la date du présent Document de référence au bénéfice de ses salariés et de ses mandataires sociaux.

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 31 décembre 2018.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'action de concert entre les actionnaires de la Société.

| Actionnaires | Nombre d'actions | % du capital et des droits de vote | Nombre d'actions et BSPCE _{1&2-2015} / BSA ₂₀₁₅ /BSA _{2015D} /BSA _{bracknor} /BSA ₂₀₁₇ / BSPCE ₂₀₁₇ et BSA _{2018-KREOS} | % du capital et des droits de vote |
|---|-------------------|------------------------------------|--|------------------------------------|
| Fondateur ⁽¹⁾ | 66 666 | 0,50% | 193 866 | 1,25% |
| Administrateurs ⁽²⁾ | 12.635 | 0,09% | 102.635 | 0,36% |
| Stanislas VEILLET - Président - Directeur Général | 1 469 271 | 10,91% | 1 874 571 | 12,07% |
| Actions auto- détenues au 31.12.2018 | 88.987 | 0,66% | 88.987 | 0,57% |
| Flottant | 11.782.810 | 87,52% | 11.812.810 | 76,09% |
| Salariés (autre que fondateurs) et autres titulaires de BSPCE | 43.044 | 0,32% | 389.044 | 2,50% |
| Titulaires de BSA _{2015D} | 0 | 0,00% | 189 748 | 1,22% |
| Bracknor | 0 | 0,00% | 431 184 | 2,78% |
| Kreos | 0 | 0,00% | 442 477 | 2,85% |
| TOTAL | 13 463 413 | 100% | 15.525.322 | 100% |

(1) *Personne physique fondatrice qui n'est pas mandataire social.*

(2) *Au 31.12.2018, Madame Nadine Coulm détient 1.250 actions, et Monsieur Dimitri Batsis détient 20 actions, et Monsieur Jean-Gérard Galvez, administrateur de la Société au 31.12.2018 détient 11.635 actions.*

(3) *Le présent tableau prend en compte les 152.000 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 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, 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, les 431.184 BSA Bracknor attribués par décisions du Directeur Générale du 16 mai 2017,*

agissant sur délégation du Conseil d'administration du 21 juillet 2017, agissant sur délégation de l'assemblée générale mixte du 10 juin 2016, les 322.000 BSPCE₂₀₁₇ émis par le Conseil d'administration du 21 juillet 2017, agissant sur délégation de l'assemblée générale mixte du 16 juin 2017 encore en vigueur, les 72.000 BSA₂₀₁₇ attribués par le Conseil d'administration du 21 juillet 2017, agissant sur délégation de l'assemblée générale mixte du 16 juin 2017 et les 442.477 BSA_{2018-Kreos} attribués par décisions du Directeur Général du 10 septembre 2018, agissant sur délégation du Conseil d'administration du 10 juillet 2018, agissant sur délégation de l'assemblée générale extraordinaire du 4 juin 2018.

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 ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE

A la connaissance de la Société, aucun élément particulier de l'acte constitutif, des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société ne pourrait entraîner un changement de contrôle.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'action de concert entre les actionnaires de la Société.

18.6 ETAT DES NANTISSEMENTS D' ACTIONS DE LA SOCIETE

Se référer à la section 21.1.3.

19 OPERATIONS AVEC DES APPARENTÉS

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 603.000 euros au 31 décembre 2018. Les termes de ces prêts ne stipulent pas d'intérêts ni de pénalité en cas de manquement ou retard.

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 2018 était de 455.022 euros.

La Société a conclu en date du 14 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. Le montant dû par BIOPHYTIS INC. à ce titre au 31 décembre 2018 était de 947.966 euros.

La Société a conclu en date du 22 mars 2019, avec effet au 1^{er} janvier 2019, un contrat de prestation de services avec BIOPHYTIS INC par lequel BIOPHYTIS INC. s'engage à fournir à la Société des services de développement clinique et règlementaire dans le domaine de la santé humaine et des services financiers et de communication (le « **Contrat de Prestation** »). Le Contrat de Prestation est conclu pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction par période de 12 mois. Au titre des services fournis dans le cadre du Contrat de Prestation, la Société versera une rémunération forfaitaire annuelle correspondant aux coûts (directs et indirects) réels des services rendus, augmenté d'une marge de 5%.

19.2 OPERATIONS AVEC LES APPARENTES

La Société a conclu le 5 juin 2015, avec effet à compter du 1^{er} août 2015, un contrat de prestations de recherche avec Metabrain Research par lequel Metabrain Research fournit des

services spécifiques de recherche préclinique (le « **Contrat Metabrain** »). A la date de conclusion du Contrat Metabrain, Metabrain Research détenait plus de 5% du capital de la Société. Le Contrat Metabrain a été conclu pour une durée d'un an et a été renouvelé trois fois depuis sa conclusion. Le Contrat Metabrain expire en mars 2020. Depuis la conclusion du Contrat Metabrain, la Société a versé 803.515 euros à Metabrain Research au titre des prestations fournies.

Se reporter à la section 22.1.

La Société a conclu une première convention de prestation de services avec BlueCompanion en date du 16 mai 2017 (telle que modifiée par avenants en date du 22 décembre 2017 et du 7 décembre 2018), par lequel BlueCompanion s'engage à élaborer une base de données cliniques relative à l'étude SARA-OBS (le « **Contrat BlueCompanion SARA DATA** »). A la date du Contrat BlueCompanion SARA DATA, Susanna Del Signore, chef de la direction médicale, détenait une participation majoritaire dans BlueCompanion et était son représentant légal. Le Contrat BlueCompanion SARA DATA prévoit une rémunération forfaitaire et définitive de 551.000 euros. Le Contrat BlueCompanion SARA DATA prendra fin le 31 octobre 2019. *Se reporter à la section 22.1.*

Une deuxième convention de prestation de services a été conclue par la Société avec BlueCompanion en date du 22 décembre 2017 (telle que modifiée par avenant le 7 décembre 2018), prévoyant le développement d'une plate-forme de données cliniques relative à l'étude SARA-INT (le « **Contrat BlueCompanion SARA-INT** »). Le Contrat BlueCompanion SARA-INT prévoit une rémunération forfaitaire et définitive de 518.000 euros. Le Contrat BlueCompanion SARA-INT prendra fin le 31 mars 2020. *Se reporter à la section 22.1.*

Le Directeur Général de la Société, mandataire social non salarié de la Société, est impliqué dans les activités de recherche et développement de la Société. Il a développé avec la Société des inventions pour lesquelles la Société a soumis des demandes de brevets dans lesquelles il figure comme co-inventeur et d'autres inventions qui pourraient donner lieu à de nouvelles demandes de brevets dans l'avenir et pour lesquelles il figurera comme co-inventeur. En tant qu'inventeur, le Directeur Général dispose de certains droits au titre du droit français de la propriété intellectuelle. Ces droits sont distincts des droits légaux qui s'appliquent habituellement aux inventeurs salariés en droit français. Afin de définir un cadre dans lequel tout droit de propriété intellectuelle découlant des activités de recherche et de développement du Directeur Général serait cédé à la Société, la Société et le Directeur Général ont conclu une convention en mai 2019 (le « **Contrat de Transfert** »), en vertu de laquelle le Directeur Général aura droit aux paiements suivants pour ses contributions :

a) un premier paiement forfaitaire en numéraire d'un montant de 90.000 euros, à verser dans les 30 jours suivant le dépôt d'une demande de brevet fondée sur les droits cédés ; et

b) un deuxième paiement forfaitaire en numéraire d'un montant de 90.000 euros, à verser dans les 30 jours suivant la publication d'une demande de brevet fondée sur les droits cédés ; et

c) une redevance de 6,5% à l'égard de tout revenu de licence et/ou de toute vente nette par la Société de produits fabriqués grâce aux brevets déposés sur la base des droits cédés.

Le montant résultant du cumul des trois paiements mentionnés ci-dessus sera plafonné à 2.100.000 euros par plate-forme.

Dans l'hypothèse où une société pharmaceutique et/ou biotechnologique tierce ferait l'acquisition de 100 % du capital et des droits de vote, les paiements seraient accélérés, de sorte que le plafond, déduction faite de tout montant précédemment versé au titre d'une plateforme, deviendrait immédiatement exigible.

Un paiement de 450.000 euros sera versé au Directeur Général dans les 30 jours suivant la signature du Contrat de Transfert, dans la mesure où certaines demandes de brevet couvertes par le Contrat de Transfert ont déjà été déposées et ont donc déclenché le paiement de la première somme forfaitaire.

19.3 RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES ETABLIS AU TITRE DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

BIOPHYTIS

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

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. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions autorisées au cours de l'exercice écoulé

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée et conclue au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

Conventions autorisées depuis la clôture

Nous avons été avisés de la convention suivante, autorisée depuis la clôture de l'exercice écoulé, qui a fait l'objet de l'autorisation préalable de votre Conseil d'administration.

Avec M. Stanislas Veillet, Président-Directeur Général de Biophytis

Nature, objet et modalités

Le Conseil d'administration a approuvé, par décision en date du 13 mai 2019, la conclusion par la Société d'un contrat de transfert de droits de propriété intellectuelle avec son Président-Directeur Général, par lequel ce dernier transfère à la Société la totalité des droits de propriété intellectuelle afférents à son activité inventive au sein de la Société qu'il détient ou pourra être amené à détenir.

Ce contrat prévoit, notamment, que le Président-Directeur Général aura droit aux paiements suivants pour ses contributions :

- a) un premier paiement forfaitaire en numéraire d'un montant de 90.000 euros, à verser dans les 30 jours suivant le dépôt d'une demande de brevet fondée sur les droits cédés ;
- b) un deuxième paiement forfaitaire en numéraire d'un montant de 90.000 euros, à verser dans les 30 jours suivant la publication d'une demande de brevet fondée sur les droits cédés ; et
- c) une redevance de 6,5% à l'égard de tout revenu de licence et/ou de toute vente nette par la Société de produits fabriqués grâce aux brevets déposés sur la base des droits cédés.

Le montant total résultant du cumul des trois modes de paiements sera plafonné par plate-forme scientifique.

Dans l'hypothèse où une société pharmaceutique et/ou biotechnologique tierce ferait l'acquisition de 100 % du capital et des droits de vote, les paiements seraient accélérés, de sorte que le plafond,

déduction faite de tout montant précédemment versé au titre d'une plate-forme, deviendrait immédiatement exigible.

Un paiement de 450.000 euros sera versé au Président-Directeur Général dans les 30 jours suivant la signature du contrat, dans la mesure où certaines demandes de brevet couvertes par le contrat ont déjà été déposées et ont donc déclenché le paiement de la première somme forfaitaire.

Motifs justifiant de l'intérêt de la convention pour la société

Votre conseil a motivé cette convention de la façon suivante : Le Conseil d'administration a estimé qu'il était dans l'intérêt de la Société qu'elle devienne seule propriétaire des droits de propriété intellectuelle liés aux activités de recherche et développement.

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention déjà approuvée par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 20 mai 2019

Les Commissaires aux comptes

Grant Thornton
Membre français de Grant Thornton
International

ERNST & YOUNG et Autres

Olivier Bochet
Associé

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 2018

Etat de situation financière consolidée

| (montants en milliers d'euros) | NOTES | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|-------|---------------|---------------|
| ACTIF | | | |
| Brevets et logiciels | 3 | 2 009 | 1 910 |
| Immobilisations corporelles | 4 | 313 | 295 |
| Autres actifs financiers non courants | 5 | 190 | 301 |
| Total actifs non courants | | 2 512 | 2 506 |
| Autres créances | 6 | 3 578 | 4 950 |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie | 7 | 19 857 | 14 406 |
| Total actifs courants | | 23 435 | 19 356 |
| TOTAL ACTIF | | 25 947 | 21 862 |
| PASSIF | | | |
| Capitaux propres | | | |
| Capital | 9 | 2 693 | 2 693 |
| Primes d'émission et d'apport | 9 | 44 708 | 44 263 |
| Actions propres | | (138) | (151) |
| Ecarts de conversion | | (0) | (64) |
| Réserves - attribuables aux actionnaires de Biophytis | | (14 636) | (25 717) |
| Résultat - attribuable aux actionnaires de Biophytis | | (11 408) | (13 987) |
| Capitaux propres - attribuables aux actionnaires de Biophytis | | 21 219 | 7 037 |
| Intérêts ne conférant pas le contrôle | | (31) | (31) |
| Total capitaux propres | | 21 188 | 7 006 |
| Passifs | | | |
| Engagements envers le personnel | 12 | 114 | 189 |
| Dettes financières non courantes | 11 | 708 | 6 383 |
| Total passifs non courants | | 822 | 6 572 |
| Dettes financières courantes | 11 | 305 | 1 816 |
| Provisions | 13 | - | 75 |
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés | 14.1 | 2 401 | 4 866 |
| Dettes fiscales et sociales | 14.2 | 1 118 | 1 400 |
| Autres créditeurs et dettes diverses | | 113 | 127 |
| Total passifs courants | | 3 937 | 8 284 |
| TOTAL PASSIF | | 25 947 | 21 862 |

Compte de résultat consolidé

| (montants en milliers d'euros, excepté pour les données relatives aux actions) | NOTES | 31/12/2017 12 mois | 31/12/2018 12 mois |
|--|-------|-----------------------|-----------------------|
| Chiffre d'affaires | | - | - |
| Coût des ventes | | - | - |
| Marge brute | | - | - |
| Frais de recherche et développement, net | 15.1 | (7 043) | (9 513) |
| Frais généraux et administratifs | 15.2 | (2 865) | (4 348) |
| Résultat opérationnel | | (9 908) | (13 861) |
| Charges financières | | (3 293) | (215) |
| Produits financiers | | 37 | 17 |
| Variation de la juste valeur du dérivé passif | | 1 756 | - |
| Résultat financier | 16 | (1 500) | (198) |
| Résultat avant impôts | | (11 408) | (14 059) |
| Produit (Charge) d'impôts | 17 | - | 72 |
| Résultat net (perte) | | (11 408) | (13 987) |
| <i>Attribuable aux actionnaires de Biophytis</i> | | <i>(11 408)</i> | <i>(13 987)</i> |
| <i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i> | | <i>(0)</i> | <i>(0)</i> |
| Nombre moyen pondéré d'actions en circulation | | 9 188 179 | 13 463 413 |
| Résultat de base par action (€action) | 18 | (1,24) | (1,04) |
| Résultat dilué par action (€action) | 18 | (1,24) | (1,04) |

Etat du résultat global consolidé

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 12 mois | 31/12/2018 12 mois |
|--|-----------------------|-----------------------|
| Résultat net (perte) | (11 408) | (13 987) |
| <i>Eléments non recyclables en résultat</i> | | |
| Ecart actuariels | 5 | (42) |
| <i>Eléments recyclables en résultat</i> | | |
| Ecart de conversion | (4) | (64) |
| Autres éléments du résultat global | 1 | (106) |
| Résultat global (perte) | (11 407) | (14 093) |
| <i>Attribuable aux actionnaires de Biophytis</i> | <i>(11 407)</i> | <i>(14 093)</i> |
| <i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i> | <i>0</i> | <i>0</i> |

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 | Paiement fondé sur des actions | Impact de la comptabilisation séparée relatif aux obligations convertibles et non convertibles | Actions propres | Capitaux propres – attribuables aux actionnaires de Biophytis | Intérêts ne conférant pas le contrôle | Capitaux propres |
|--|-------|---------------------------|--------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------|--|-----------------|---|---------------------------------------|------------------|
| Au 31 décembre 2016 | | 6 223 501 | 1 245 | 19 583 | (19,619) | 4 | 3,495 | - | (158) | 4 550 | (30) | 4 520 |
| Résultat 2017 | | - | - | - | (11 408) | - | - | - | - | (11 408) | (0) | (11 408) |
| Autres éléments du résultat global | | - | - | - | 5 | (4) | - | - | - | 1 | (1) | 0 |
| Résultat global | | - | - | - | (11 403) | (4) | - | - | - | (11 407) | (1) | (11 408) |
| Emission d'actions | | 4 812 431 | 962 | 20 779 | - | - | - | - | - | 21 741 | - | 21 741 |
| Conversion des obligations | | 2 412 481 | 483 | 6 339 | - | - | - | - | - | 6 822 | - | 6 822 |
| Exercice de BSPCE | | 15 000 | 3 | 28 | - | - | - | - | - | 31 | - | 31 |
| Souscription de BSA | | - | - | 22 | - | - | - | - | - | 22 | - | 22 |
| Emission de BSA sur emprunt obligataire | | - | - | - | - | - | - | 521 | - | 521 | - | 521 |
| Mouvements nets des actions propres | | - | - | - | - | - | - | - | 20 | 20 | - | 20 |
| Gains et pertes nets relatif aux actions propres | | - | - | - | 71 | - | - | - | - | 71 | - | 71 |
| Paiements fondés sur des actions | | - | - | - | - | - | 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 | (30,951) | (0) | 4,386 | 521 | (138) | 21 219 | (31) | 21 188 |
| Résultat 2018 | | - | - | - | (13 987) | - | - | - | - | (13 987) | - | (13 987) |
| Autres éléments du résultat global | | - | - | - | (42) | (64) | - | - | - | (106) | - | (106) |
| Résultat global | | - | - | - | (14 029) | (64) | - | - | - | (14 093) | - | (14 093) |
| Emission de BSA sur emprunts obligataires non convertible | 11 | - | - | - | - | - | - | 289 | - | 289 | - | 289 |
| Impôts différés passifs sur l'émission de BSA | | - | - | - | - | - | - | (72) | - | (72) | - | (72) |
| Mouvements nets des actions propres | 9 | - | - | - | - | - | - | - | (13) | (13) | - | (13) |
| Gains et pertes nets relatif aux actions propres | | - | - | - | (135) | - | - | - | - | (135) | - | (135) |
| Paiements fondés sur des actions | 10 | - | - | - | - | - | 287 | - | - | 287 | - | 287 |
| Frais d'augmentation de capital (1) | | - | - | (445) | - | - | - | - | - | (445) | - | (445) |
| Au 31 décembre 2018 | | 13 463 413 | 2 693 | 44 263 | (45,115) | (64) | 4,673 | 738 | (151) | 7 037 | (31) | 7 006 |

(1) Les coûts directement attribuable à l'émission d'actions en lien avec la préparation d'une augmentation de capital devant intervenir en 2019 sont reconnus en moins des capitaux propres

Etat des flux de trésorerie consolidés

| (montants en milliers d'euros) | NOTES | 31/12/2017 12 mois | 31/12/2018 12 mois |
|---|--------|-----------------------|-----------------------|
| Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles | | | |
| Résultat net | | | |
| | | (11 408) | (13 987) |
| Elimination des amortissements des immobilisations | 3, 4 | 205 | 227 |
| Dotations aux provisions, nettes des reprises | 12, 13 | 71 | 108 |
| Charge liée aux paiements fondés sur des actions | | 891 | 287 |
| Variation des impôts différés | | - | (72) |
| Intérêts financiers bruts versés | | 2 | 135 |
| Intérêts financiers capitalisés | | (1) | |
| Variation de la juste valeur du dérivé | 11.4 | (1 756) | - |
| Plus ou moins-values sur cession d'immobilisations | | 2 | - |
| Intérêts sur comptes de placement | | (6) | (9) |
| Actualisation / désactualisation des avances | 11.1 | 29 | (11) |
| Coût amorti des emprunts obligataires convertibles et non convertibles | 11.4 | 3 099 | 54 |
| Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles avant variation du besoin en fonds de roulement | | (8 872) | (13 268) |
| (-) Variation du besoin en fonds de roulement (nette des dépréciations de créances clients et stocks) | | | |
| | | (145) | (1 211) |
| <i>(Diminution) augmentation des autres actifs financiers non courants</i> | | (0) | 17 |
| <i>(Diminution) augmentation des autres créances</i> | | 752 | 1 372 |
| <i>Diminution (augmentation) des dettes fournisseurs et comptes rattachés</i> | | (482) | (2 305) |
| <i>Diminution (augmentation) des dettes fiscales et sociales</i> | | (396) | (282) |
| <i>Diminution (augmentation) des autres créditeurs et dettes diverses</i> | | (19) | (13) |
| Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles | | (8 727) | (12 057) |
| Flux de trésorerie générés par les opérations d'investissement | | | |
| Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles | 3, 4 | (128) | (113) |
| Intérêts sur compte de placement | | 6 | 9 |
| Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement | | (122) | (104) |
| Flux de trésorerie liés aux opérations de financement | | | |
| Augmentation de capital nette de la conversion des obligations | 8 | 21 741 | - |
| Frais relatifs à l'augmentation de capital | | (2 043) | (286) |
| Frais imputés sur l'émission de BSA attaché aux emprunts obligataires non convertibles | | - | (30) |
| Souscription de BSA | 10 | 22 | - |
| Exercice de BSA & BSPCE | 10 | 31 | - |
| Encaissement d'avances remboursables, net des remboursements | 11.1 | (34) | 329 |
| Emission d'emprunts, net des remboursements | 11.2 | (30) | (23) |
| Intérêts financiers bruts versés | | (1) | (135) |
| Emission d'emprunts obligataires convertibles et non convertibles | 11.4 | 6 000 | 7 260 |
| Frais sur émission d'emprunts obligataires non convertibles | 11.4 | - | (305) |
| Remboursements de locations financement | 11.3 | (45) | (47) |
| Variation des concours bancaires courants | | 2 | 8 |
| Flux de trésorerie liés aux opérations de financement | | 25 643 | 6 771 |
| Incidences des variations des cours de devises | | (3) | (61) |
| Augmentation (Diminution) de la trésorerie | | 16 791 | (5 451) |
| Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture | | 3 066 | 19 857 |
| Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture | | 19 857 | 14 406 |

Notes aux états financiers consolidés

(Sauf indication contraire, les états financiers consolidés sont présentés en milliers d'euros, sauf pour les données relatives aux actions)

Note 1 : Information générale relative à la Société

1.1 informations relatives à la Société et à son activité

Créée en septembre 2006, Biophytis est une entreprise biopharmaceutique qui développe de potentielles 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 Paris).

Biophytis et ses filiales sont dénommées ci-après « **Biophytis** » ou la « **Société** ».

Les informations suivantes constituent les notes aux états financiers consolidés pour l'exercice clos au 31 décembre 2018 avec une information comparative pour l'exercice clos au 31 décembre 2017.

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 de la Société du 12 avril 2019.

Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables

2.1 Principe d'établissement des états financiers

Les états financiers consolidés sont présentés en milliers d'euros, sauf indication contraire. Certains montants peuvent être arrondis pour le calcul de l'information financière contenue dans les états financiers consolidés. En conséquence, les totaux dans certains tableaux peuvent ne pas correspondre exactement à la somme des chiffres précédents.

Déclaration de conformité

La Société a préparé ses états financiers consolidés pour les exercices clos le 31 décembre 2018 et 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 2018.

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 2018, 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.

En conséquence, les états financiers de la Société sont établis conformément aux normes publiées par l'IASB et celles adoptées par l'UE.

Continuité d'exploitation

Malgré la perte réalisée au cours de l'exercice 2018 s'élevant à 14,0 M€, le conseil d'administration a arrêté les comptes en retenant l'hypothèse de continuité d'exploitation. Cette analyse s'appuie sur :

- La trésorerie et les équivalents de trésorerie disponibles s'élevant à 14,4 M€ au 31 décembre 2018.
- La possible utilisation de la ligne de financement mise en place avec Bracknor Fund Limited en avril 2017 sous la forme d'emprunts obligataires convertibles (cf. Note 11.4) pouvant donner lieu à un financement additionnel de 9 M€
- L'emprunt obligataire mis en place avec Kreos Capital V (UK) Ltd (« Kreos ») en septembre 2018 (cf. Note 11.4.2) ayant donné lieu à un financement brut additionnel de 2,5 M€ le 1^{er} mars 2019 sous la forme d'un emprunt obligataire non convertible (cf. Note 22).

Méthodes comptables

Les méthodes comptables exposées ci-après ont été appliquées d'une façon permanente à l'ensemble des périodes présentées dans les états financiers consolidés, après prise en compte, ou à l'exception des nouvelles normes, amendements de normes et interprétations décrites ci-dessous :

Normes, amendement de normes et interprétations applicables à partir de l'exercice ouvert au 1^{er} janvier 2018

- *IFRS 15 - Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients (publiée le 28 mai 2014)*. Cette norme a modifié le modèle de comptabilisation du revenu. Elle remplace les directives en matière de reconnaissance du revenu, y compris la norme *IAS 18 Produits des activités ordinaires*.
- *IFRS 9 - Instruments Financiers* publiée le 24 juillet 2016 (« IFRS 9 »). Elle remplace *IAS 39 Instruments financiers : comptabilisation et évaluation* sur les aspects de présentation et évaluation, dépréciation et comptabilité de couverture (« IAS 39 ») ; et
- *IFRIC 22 - Transactions en monnaies étrangères et contrepartie anticipée*

Ces nouveaux textes publiés par l'IASB n'ont pas eu d'incidence significative sur les états financiers de la Société. Cependant, l'adoption d'IFRS 9 a eu pour incidence quelques changements au niveau des informations fournies et la classification des actifs et passifs financiers

Normes, amendements de normes et interprétations non encore adoptés par la Société

Normes, amendements de normes et interprétations adoptés par l'Union Européenne mais non encore obligatoires pour les comptes annuels 2018

- *IFRS 16 – Locations* publiée le 13 janvier 2016, applicable au 1^{er} janvier 2019 ; et
- *IFRIC 23 - Incertitude relative aux traitements fiscaux* publiée le 7 juin 2017, applicable au 1^{er} janvier 2019.

Normes et interprétations publiées par l'IASB et non encore adoptés par l'Union Européenne au 31 décembre 2018

- *Amendements à IAS 19 – Modification, réduction ou liquidation de régime*, applicable au 1^{er} janvier 2019

La Société n'a pas adopté par anticipation les nouvelles normes, amendements de normes ou interprétations.

La Société n'anticipe pas d'impact significatif sur ses états financiers à la date d'adoption.

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 de la Société portent notamment sur :

- La détermination de la juste valeur des bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises et bons de souscriptions d'actions attribués à des salariés et membres du conseil d'administration :
 - 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* ; et
 - Les hypothèses de valorisation retenues sont présentées en note 10.
- La détermination de la juste valeur des obligations Remboursables en Numéraire ou en Actions Nouvelles assorties de Bons de Souscription d'Actions émis au profit de Bracknor

et obligations non convertibles assorties de bons de souscriptions d'actions émis au profit de Kreos :

- La détermination de la juste valeur des dérivés passifs et des instruments de capitaux propres 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 *Instruments Financiers – Présentation* (« IAS 32 ») et IFRS 9 ; et
 - Les hypothèses de valorisation retenues sont présentées en note 11.4.
- 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 ; et
 - Les principes comptables appliqués par la Société en termes de reconnaissance des impôts différés actif sont précisés en note 2.20.

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 contrôle 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 contrôle 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 ; et
- La capacité d'exercer son contrôle 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% ; et

- 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, la Société 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 de la Société.

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 de la période ; et
- 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 | |
|-------------------------------------|-----------------|------------|------------|--------|
| | 31/12/2017 | 31/12/2018 | 2017 | 2018 |
| BRL | 3,9729 | 4,4440 | 3,6043 | 4,3085 |
| USD | 1,1993 | 1,1450 | 1,1295 | 1,1810 |

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 candidats médicaments de la Société, les critères requis pour que les frais de développement soient reconnus comme un actif, tel que défini par IAS 38, « Immobilisations incorporelles », ne sont pas remplis.

Brevets et logiciels

Les coûts liés à l'acquisition de brevets et logiciels sont inscrits à l'actif sur la base des coûts encourus pour acquérir les brevets et logiciels concernés.

Durée et charge d'amortissement

Lorsque les immobilisations incorporelles ont une durée d'utilité finie, l'amortissement est calculé de façon linéaire sur cette durée, soit :

| Eléments | Durée d'amortissement |
|------------------------|---|
| Frais de développement | Durée d'utilisation estimée du projet |
| Brevets achetés | Durée d'utilisation estimée des brevets |
| <i>Metabrain</i> | 19 ans |
| <i>Iris Pharma</i> | 20 ans |
| Logiciels | 3 à 5 ans |

La valeur des immobilisations incorporelles est testée dès qu'un risque de perte de valeur est identifié. L'examen d'indicateurs quantitatifs et qualitatifs, dont les principaux sont des indicateurs relatifs au développement du portefeuille de recherche et développement, à la pharmacovigilance, aux litiges relatifs aux brevets et à l'arrivée de produits concurrents, est effectué à chaque date d'arrêté. 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 technique, 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 au compte de résultat consolidé dans la catégorie :

- « frais généraux et administratifs » pour l'amortissement des installations, agencements et aménagements divers ; le matériel de bureau et informatique ; le mobilier.
- « frais de recherche et développement » pour l'amortissement des équipements de laboratoire.

2.7 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

Au 31 décembre 2017, les actifs financiers de la Société sont classés en deux catégories selon leur nature et l'intention de détention, conformément à IAS 39 :

- Les actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat ; et
- Les prêts et créances.

Au 31 décembre 2018, les actifs financiers de la Société sont classés en deux catégories selon leur nature et l'intention de détention, conformément à IFRS 9 :

- Les actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat ; et
- Les actifs financiers au coût amorti.

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 la Société 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 la trésorerie et des équivalents de trésorerie au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2018.

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 au 31 décembre 2017.

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.

Actifs financiers au coût amorti

Les actifs financiers au coût amorti comprennent essentiellement les actifs financiers non courants, les autres prêts et créances, et les créances commerciales. Ils sont évalués au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif, ajusté des pertes de crédit attendues.

Dépréciation des actifs financiers au coût amorti

Un actif financier est déprécié selon la méthode des pertes attendues en prenant en compte les défaillances pendant la période de détention de l'actif. Le montant des pertes attendues est enregistré dans l'état de situation financière. La dépréciation est enregistrée au compte de résultat consolidé.

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 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 ».

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 financiers 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 en lien avec l'emprunt obligataire convertible (cf. note 11.4) relevant du niveau 3. L'emprunt obligataire convertible a été émis et convertis en 2017. En conséquence, il n'y a plus de juste-valeur relatif à un dérivé passif au 31 décembre 2018.

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 un établissement spécialisé 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 comptabilisées 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 11.1.

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 IFRS 9 :

- 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 ; et
- Le coût financier des avances remboursables calculé au taux de marché est enregistré ensuite en charges financières.

Les subventions correspondant à l'avantage de taux 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.

La Société 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.

La Société 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 de la Société. La Société 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 par les autorités fiscales françaises.

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. Jusqu'au 31 décembre 2017, elles sont, le cas échéant, dépréciées au cas par cas par voie de provision. Aucune dépréciation n'a été considérée comme étant nécessaire au 31 décembre 2017.

Conformément aux dispositions d'IFRS 9 applicables au 1^{er} Janvier 2018, les dépréciations couvrent les pertes attendues au lieu des pertes subies (comme précédemment). Aucune dépréciation n'a été considérée comme étant nécessaire au 31 décembre 2018

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 actions ordinaires de la Société sont classées en capitaux propres.

Les coûts accessoires directement attribuables à l'émission d'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 des membres du conseil d'administration.

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 par le bénéficiaire.

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 détermination de la juste valeur des plans est décrit en note 10.

2.17 Engagements sociaux

Les salariés français de la Société bénéficient des prestations de retraites prévues par la loi en France, et incluent :

- Une indemnité de départ à la retraite versée par la Société lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ; et
- 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 consolidé 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 Provisions

Une provision est constituée si, du fait d'événements passés, la Société a une obligation actuelle, juridique ou implicite, dont le montant peut être estimé de manière fiable, et s'il est probable qu'une sortie d'avantages économiques sera nécessaire pour éteindre l'obligation.

Le montant enregistré en provision correspond à la meilleure estimation des dépenses nécessaires au règlement de l'obligation actuelle à la date de clôture.

2.19 Emprunts

Les passifs financiers sont classés en deux catégories et comprennent :

- les passifs financiers comptabilisés au coût amorti et,
- les passifs financiers comptabilisés à la juste valeur par le compte de résultat.

Passifs financiers comptabilisés au coût amorti

Les emprunts et autres dettes financières, telles que les avances remboursables, sont comptabilisés au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif. La fraction à moins d'un an des dettes financières est présentée en « dettes financières courantes ».

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2018, la Société a émis trois tranches d'emprunts non convertibles avec des BSA attachés à la première tranche. Cet emprunt est composé d'une dette relative aux emprunts obligataires non convertibles (comptabilisée au coût amorti) et d'un instrument de capitaux propres relatifs aux BSA (évalué à la juste valeur à la date d'émission et comptabilisés en capitaux propres conformément à IAS 32 / IFRS 9).

Les frais d'émission ont été affectés à la composante dette et à l'instrument de capitaux propres au prorata de leurs valeurs respectives.

Le traitement de cet instrument composé est détaillé en note 11.4.2.

Passifs financiers enregistrés à la juste valeur par le compte de résultat

La Société n'a pas d'instrument dans cette catégorie au 31 décembre 2018.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017, la Société a émis des Obligations Remboursables en Actions Nouvelles assorties de Bons de Souscription d'Actions.

Cet instrument comprend une composante dette relative aux emprunts obligataires (évaluée selon la méthode du coût amorti), un dérivé relatif à l'option de conversion (évalué à la juste valeur par résultat conformément à IFRS 9) et un instrument de capitaux propres relatif aux BSA (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 11.4.1.

2.20 Impôts sur les sociétés

Les actifs et les passifs d'impôt exigibles de l'exercice et des exercices précédents sont évalués au montant que l'on s'attend à recouvrer ou à payer auprès des administrations fiscales.

Les taux d'impôt et les réglementations fiscales utilisés pour déterminer ces montants sont ceux qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

Les impôts différés sont comptabilisés, en utilisant la méthode du report variable, pour l'ensemble des différences temporelles existant à la date de clôture entre la base fiscale des actifs et passifs et leur valeur comptable dans les états financiers ainsi que sur les déficits reportables.

Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables.

Des actifs d'impôt différé sont reconnus au titre des pertes fiscales reportables, lorsqu'il est probable que la Société disposera de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales non utilisées pourront être imputées. La détermination du montant des impôts différés actifs pouvant être reconnus nécessite que le management fasse des estimations à la fois sur la période de consommation des reports déficitaires, et sur le niveau des bénéfices imposables futurs, au regard des stratégies en matière de gestion fiscale.

2.21 Informations sectorielles

La Société opère sur un seul segment d'activité : le développement de candidats médicaments pour le traitement de maladies dégénératives et l'amélioration des fonctions musculaires et visuelles pour les patients souffrant de maladies liées à l'âge.

Les actifs, les passifs et la perte opérationnelle présentée dans les états financiers sont relatifs aux activités de la société mère localisées en France. La plupart des frais de recherche et développement et des coûts administratifs sont encourus en France et depuis 2018 aux Etats-Unis.

2.22 Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de Biophytis 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 Biophytis 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, obligations convertibles...) 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 2016 | 2 300 | 14 | 2 314 |
| Acquisition | - | 4 | 4 |
| Cession | - | (12) | (12) |
| Etat de la situation financière au 31 décembre 2017 | 2 300 | 6 | 2 306 |
| Acquisition | - | 23 | 23 |
| Cession | - | - | - |
| Transfert | - | - | - |
| Etat de la situation financière au 31 décembre 2018 | 2 300 | 29 | 2 329 |
| AMORTISSEMENTS | | | |
| Etat de la situation financière au 31 décembre 2016 | 176 | 13 | 189 |
| Augmentation | 118 | 2 | 120 |
| Diminution | - | (12) | (12) |
| Etat de la situation financière au 31 décembre 2017 | 294 | 3 | 297 |
| Augmentation | 119 | 3 | 122 |
| Diminution | - | - | - |
| Etat de la situation financière au 31 décembre 2018 | 413 | 6 | 419 |
| VALEURS NETTES COMPTABLES | | | |
| Au 31 décembre 2016 | 2 124 | 1 | 2 125 |
| Au 31 décembre 2017 | 2 006 | 3 | 2 009 |
| Au 31 décembre 2018 | 1 887 | 23 | 1 910 |

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application de la norme IAS 36 au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2018.

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 2016 | 189 | 181 | 62 | 53 | 4 | 489 |
| Acquisition | 82 | - | 12 | 30 | - | 124 |
| Cession | (4) | - | (12) | (19) | (4) | (39) |
| Impact de change | (11) | - | (2) | (1) | (0) | (14) |
| Etat de la situation financière au 31 décembre 2017 | 256 | 181 | 60 | 63 | - | 560 |
| Acquisition | 31 | - | 29 | 29 | - | 89 |
| Cession | - | - | - | - | - | - |
| Impact de change | (8) | - | 1 | (2) | - | (9) |
| Etat de la situation financière au 31 décembre 2018 | 279 | 181 | 90 | 90 | - | 640 |
| AMORTISSEMENTS | | | | | | |
| Etat de la situation financière au 31 décembre 2016 | 119 | 35 | 20 | 35 | 4 | 213 |
| Augmentation | 23 | 36 | 15 | 11 | - | 85 |
| Diminution | (4) | - | (12) | (18) | (4) | (38) |
| Impact de change | (11) | - | (1) | (1) | (0) | (13) |
| Etat de la situation financière au 31 décembre 2017 | 127 | 71 | 22 | 27 | - | 247 |
| Augmentation | 34 | 36 | 15 | 20 | - | 105 |
| Diminution | - | - | - | - | - | - |
| Impact de change | (8) | - | 1 | - | - | (7) |
| Etat de la situation financière au 31 décembre 2018 | 153 | 107 | 38 | 47 | - | 345 |
| VALEURS NETTES COMPTABLES | | | | | | |
| Au 31 décembre 2016 | 70 | 146 | 42 | 18 | - | 276 |
| Au 31 décembre 2017 | 129 | 110 | 38 | 36 | - | 313 |
| Au 31 décembre 2018 | 126 | 74 | 53 | 43 | - | 295 |

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application de la norme IAS 36 au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2018.

Note 5 : Autres actifs financiers non courants

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|------------|------------|
| Contrat de liquidité – solde en espèces | 190 | 43 |
| Dépôt de garantie relatif aux emprunts obligataires non convertibles | - | 240 |
| Autres dépôts de garantie | - | 18 |
| Total autres actifs financiers non courants | 190 | 301 |

Note 6 : Autres créances

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|--------------|--------------|
| Crédit d'impôt recherche (1) | 2 545 | 3 133 |
| Crédit impôt compétitivité emploi ("CICE") | 9 | 5 |
| Taxe sur la valeur ajoutée | 709 | 1 368 |
| Charges constatées d'avance (2) | 251 | 257 |
| Fournisseurs - acomptes versés et fournisseurs débiteurs | 49 | 171 |
| Divers | 15 | 16 |
| Total autres créances | 3 578 | 4 950 |

(1) Crédit d'impôt recherche (CIR)

La créance relative au Crédit d'Impôt Recherche est remboursable par l'Etat l'année suivant celle de sa constatation, en l'absence de résultat taxable. Les CIR pour les exercices clos au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2018 sont :

- CIR 2017 : 2 545 K€, dont le remboursement a eu lieu en décembre 2018.
- CIR 2018 : 3 133 K€

(2) Les charges constatées d'avance se rapportent essentiellement à des prestations de recherche fournies par un prestataire externe.

Note 7 : Trésorerie et équivalents de trésorerie

Le poste trésorerie et équivalents de trésorerie s'analyse comme suit :

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|---------------|---------------|
| Comptes bancaires | 9 856 | 9 406 |
| Dépôts à terme | 10 001 | 5 000 |
| Total trésorerie et équivalents de trésorerie | 19 857 | 14 406 |

Au 31 décembre 2017, la Société détient deux dépôts à terme à échéance en janvier 2018 pour une valeur nominale de 7 000 K€ et 3 000 K€.

Au 31 décembre 2018, la Société détient un dépôt à terme à échéance en janvier 2019 pour une valeur de 5 000 K€.

Note 8 : Actifs et passifs financiers et effets sur le résultat

Les actifs et passifs de la Société sont évalués de la manière suivante pour les exercices clos au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2018, respectivement, en reflétant la classification prévue par la norme en vigueur pour chaque période :

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2018 | | Valeur - état de situation financière selon IFRS 9 | |
|--|-------------------------------------|---------------|--|---------------|
| | Valeur Etat de Situation financière | Juste Valeur | Juste-valeur par le compte de résultat | Coût amorti |
| Actifs financiers non courants | 301 | 301 | | 301 |
| Autres créances | 4 950 | 4 950 | | 4 950 |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie | 14 406 | 14 406 | 14 406 | |
| Total actifs | 19 657 | 19 657 | 14 406 | 5 251 |
| Dettes financières non courantes | 6 383 | 6 383 | | 6 383 |
| Dettes financières courantes | 1 816 | 1 816 | | 1 816 |
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés | 4 866 | 4 866 | | 4 866 |
| Total passifs | 13 065 | 13 065 | | 13 065 |

| (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 | 19 857 | | |
| Total actifs | 23 625 | 23 625 | 19 857 | 3 768 | - |
| Dettes financières non courantes | 708 | 708 | | | 708 |
| Dettes financières courantes | 305 | 305 | | | 305 |
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés | 2 401 | 2 401 | | | 2 401 |
| Total passifs | 3 414 | 3 414 | - | - | 3 414 |

Les impacts des actifs et passifs financiers de la Société sur le compte de résultat consolidé s'analysent comme suit pour les exercices clos au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2018 :

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | | 31/12/2018 | |
|---|------------|---------------------------|------------|---------------------------|
| | 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 convertibles et non convertibles | (3 145) | | (189) | |
| Passifs évalués au coût amorti : avances | (31) | | (33) | |

Note 9 : Capital

| | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---------------------------------------|------------|------------|
| Capital (en milliers d'euros) | 2 693 | 2 693 |
| Nombre d'actions en circulation | 13 463 413 | 13 463 413 |
| Valeur nominale par action (en euros) | 0,20 € | 0,20 € |

Capital social

Au 31 décembre 2018, le capital social de la Société est fixé à 2 692 682,60 €, divisé en 13 463 413 actions ordinaires 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 salariés et à certains membres du conseil d'administration de la Société et non encore exercés.

Evolution du capital social

Pour l'exercice clos au 31 décembre 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€ durant l'exercice clos au 31 décembre 2017. Ils se décomposent ainsi :

- Placements privés réalisés en avril 2017 :
 - Emission de 1 117 449 actions nouvelles au prix unitaire de 2,85 € par action sous la forme d'un placement privé destiné à des investisseurs pour un montant de 3,2 M€. Cette opération a généré une augmentation de capital de 223 K€ et une prime d'émission de 2 961 K€
 - Emission de 192 982 actions nouvelles au prix unitaire de 2,85 € par action sous la forme d'un placement privé destiné à certain membre du management de la Société pour un montant de 550 K€. Cette opération a généré une augmentation de capital de 39 K€ et une prime d'émission de 511 K€
- Placements privés réalisés en octobre 2017 :
 - Emission de 1 989 000 actions nouvelles au prix unitaire de 5,25 € par action sous la forme d'un placement privé destiné à des investisseurs pour un montant de 10,4 M€. Cette opération a généré une augmentation de capital de 398 K€ et une prime d'émission de 10 044 K€
 - Emission de 1 513 000 actions nouvelles au prix unitaire de 5 € par action sous la forme d'un placement privé destiné à des investisseurs pour un montant de 7,6 M€. 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 (cf. note 11.4.1) 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 € et une prime d'émission de 28 K€.

Pour l'exercice clos au 31 décembre 2018

Le capital social n'a pas été mouvementé sur l'exercice clos au 31 décembre 2018.

Certains coûts encourus par la Société en lien avec la préparation d'une augmentation de capital devant intervenir en 2019 ont été reconnus en moins des capitaux propres.

Distribution de dividendes

La société n'a procédé à aucune distribution de dividendes au cours des exercices clos au 31 décembre 2017 et 31 décembre 2018.

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 Parel.

Au titre de ce contrat de liquidité :

- 88 987 actions propres (151 K€) ont été comptabilisées en déduction des capitaux propres au 31 décembre 2018 (29 909 actions propres (138 K€) comptabilisées en déduction des capitaux propres au 31 décembre 2017) ; et
- 43 K€ de liquidités figuraient en autres actifs financiers non courants au 31 décembre 2018 (190 K€ figuraient en autres actifs financiers non courants au 31 décembre 2017).

Au cours des exercices clos au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2018, l'impact enregistré en capitaux propres correspond essentiellement à la variation de la valeur des actions propres.

Note 10 : Bons de souscriptions d'actions et bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises

Bons de souscription d'actions attribués à des investisseurs

Le 10 juillet 2015, dans le cadre du contrat d'emprunt obligataire BIOPHYTIS_{2015D}, la Société a attribué à des investisseurs 270.414 BSA_{2015D} 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 au prix d'exercice de 6 € et ont une maturité de 4 ans.

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.

L'évolution du nombre de bons en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2017 s'analyse comme suit :

| Type | Date d'attribution | Nombre de bons en circulation | | | | 31/12/2017 | Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites |
|----------------------|--------------------|-------------------------------|-----------|---------|--------|----------------|--|
| | | 31/12/2016 | Attribués | Exercés | Caducs | | |
| BSA _{2015D} | 10/07/2015 | 189 748 | - | - | - | 189 748 | 189 748 |
| Total | | 189 748 | - | - | - | 189 748 | 189 748 |

L'évolution du nombre de bons en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2018 s'analyse comme suit :

| Type | Date d'attribution | Nombre de bons en circulation | | | | | Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites |
|----------------------|--------------------|-------------------------------|-----------|---------|--------|----------------|--|
| | | 31/12/2017 | Attribués | Exercés | Caducs | 31/12/2018 | |
| 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 |

Tous les BSA₂₀₁₅ et BSA₂₀₁₇ ont été intégralement acquis à la date d'attribution.

L'évolution du nombre de bons en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2017 s'analyse comme suit :

| 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 |

L'évolution du nombre de bons en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2018 s'analyse comme suit :

| Type | Date d'attribution | Nombre de bons en circulation | | | | | Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites |
|---------------------|--------------------|-------------------------------|-----------|---------|--------|----------------|--|
| | | 31/12/2017 | Attribués | Exercés | Caducs | 31/12/2018 | |
| BSA ₂₀₁₅ | 04/08/2015 | 48 000 | - | - | - | 48 000 | 48 000 |
| BSA ₂₀₁₇ | 21/07/2017 | 72 000 | - | - | - | 72 000 | 72 000 |
| Total | | 120 000 | - | - | - | 120 000 | 120 000 |

Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises (« BSPCE »)

Le tableau ci-dessous récapitule les données relatives aux plans de BSPCE 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€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€47 |
| BSPCE ₂₀₁₇₋₂ | 21/07/2017 | 127 000 | 21/07/2017 | 3,30 € | 57,25% | -0,65% | K€421 |

L'évolution du nombre de BSPCE en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2017 s'analyse comme suit :

| 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 |

L'évolution du nombre de BSPCE en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2018 s'analyse comme suit :

| Type | Date d'attribution | Nombre de bons en circulation | | | | | Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites |
|-------------------------|--------------------|-------------------------------|-----------|----------|-----------------|----------------|--|
| | | 31/12/2017 | Attribués | Exercés | Caducs | 31/12/2018 | |
| BSPCE ₂₀₁₅₋₁ | 22/05/2015 | 152 000 | - | - | - | 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 | - | - | (10 666) | 116 334 | 116 334 |
| Total | | 950 200 | - | - | (10 666) | 939 534 | 939 534 |

La période d'acquisition des droits des plans de BSPCE 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 clos au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2018

| Type | 31/12/2017 | | | | 31/12/2018 | | | |
|-------------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------|
| | 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 | 794 | 794 | - | 794 |
| BSPCE ₂₀₁₅₋₂ | 2 429 | 2 095 | 335 | 2 430 | 2 429 | 2 429 | - | 2 429 |
| BSPCE ₂₀₁₅₋₃ | 78 | 67 | 11 | 78 | 78 | 78 | - | 78 |
| BSPCE ₂₀₁₅₋₄ | 83 | 59 | 19 | 78 | 83 | 78 | 5 | 83 |
| BSPCE ₂₀₁₇₋₁ | 347 | - | 188 | 188 | 347 | 188 | 119 | 307 |
| BSPCE ₂₀₁₇₋₂ | 421 | - | 185 | 185 | 389 | 184 | 163 | 347 |
| Total | | | 891 | | | | 287 | |

Note 11 : Emprunts et dettes financières

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|--------------|--------------|
| Avances remboursables | 661 | 876 |
| Emprunts obligataires non convertibles | - | 5 507 |
| Dettes financières - location financement | 47 | - |
| Dettes financières non courantes | 708 | 6 383 |
| Avances remboursables | 228 | 331 |
| Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit | 23 | - |
| Emprunts obligataires non convertibles | - | 1 423 |
| Dettes financières - location financement | 47 | 46 |
| Concours bancaires courants | 7 | 16 |
| Dettes financières courantes | 305 | 1 816 |
| Total dettes financières | 1 013 | 8 199 |

Réconciliation valeur de remboursement / valeur au bilan

| (montants en milliers d'euros) | Valeur de remboursement | | Décote BSA | Frais sur emprunts | Coût amorti | Valeur au bilan au 31/12/2018 |
|--|-------------------------|--------------|--------------|--------------------|-------------|-------------------------------|
| | 31/12/2017 | 31/12/2018 | | | | |
| Avances remboursables | 966 | 1 295 | - | - | (88) | 1 207 |
| Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit | 23 | - | - | - | - | - |
| Emprunts obligataires non convertibles | - | 7 500 | (319) | (305) | 54 | 6 930 |
| Dettes financières - location financement | 94 | 46 | - | - | - | 46 |
| Concours bancaires courants | 7 | 16 | - | - | - | 16 |
| Total dettes financières | 1 090 | 8 857 | (319) | (305) | (34) | 8 199 |

Ventilation des dettes financières par échéance, en valeur de remboursement

Les échéances des dettes financières s'analysent comme suit :

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2018 | Courant < 1 an | Non courant | |
|--|--------------|-------------------|--------------|----------|
| | | | De 1 à 5 ans | > 5 ans |
| Avances remboursables | 1 295 | 327 | 968 | - |
| Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit | - | - | - | - |
| Emprunts obligataires | 7 500 | 1 719 | 5 781 | - |
| Dettes financières - location financement | 46 | 46 | - | - |
| Concours bancaires courants | 16 | 16 | - | - |
| Total dettes financières | 8 857 | 2 108 | 6 749 | - |

11.1 Avances remboursables

Le tableau ci-dessous présente l'évolution des avances remboursables :

| (montant en milliers d'euros) | OSEO - Quinolia | BPI - Sarcob | BPI - BIO 101 | Total |
|-------------------------------|--------------------|-----------------|------------------|--------------|
| Au 31 décembre 2016 | 177 | 188 | 528 | 893 |
| (+) Encaissement | - | 52 | - | 52 |
| (-) Remboursement | (73) | (13) | - | (86) |
| Subventions | - | (5) | - | (5) |
| Charges financières | 10 | 6 | 19 | 35 |
| Au 31 décembre 2017 | 114 | 228 | 547 | 889 |
| (+) Encaissement | - | - | 500 | 500 |
| (-) Remboursement | (118) | (52) | - | (170) |
| Subventions | - | - | (45) | (45) |
| Charges financières | 4 | 6 | 23 | 33 |
| Au 31 décembre 2018 | - | 182 | 1025 | 1 207 |

Ventilation des avances remboursables par échéance, en valeur de remboursement

| (montant en milliers d'euros) | OSEO - Quinolia | BPI - Sarcob | BPI - BIO 101 | Total |
|-------------------------------|--------------------|-----------------|------------------|--------------|
| Au 31 décembre 2018 | - | 195 | 1 100 | 1 295 |
| Part à moins d'un an | - | 52 | 275 | 327 |
| Part d'un an à 5 ans | - | 143 | 825 | 968 |
| Part à plus de 5 ans | - | - | - | - |

11.1.1 Avance remboursable OSEO – projet « Quinolia »

Le 7 août 2008, la Société a conclu un contrat ayant fait l'objet de plusieurs avenants avec OSEO (devenu BPI France) pour une avance remboursable de 230 K€ avec des versements en plusieurs tranches et ne portant pas intérêt pour le « développement clinique d'un extrait de Quinoa actif sur le syndrome Métabolique ».

La Société a reçu un total de 230 K€ en lien avec ce contrat.

Le calendrier de remboursement modifié par avenant est le suivant :

- 12,5 K€ par trimestre du 31 mars 2016 au 31 décembre 2016 (4 versements) ;
- 20 K€ par trimestre du 31 mars 2017 au 31 décembre 2017 (4 versements) ; et
- 25 K€ par trimestre du 31 mars 2018 au 31 décembre 2018 (4 versements).

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.

Cette avance a été intégralement remboursée au 31 décembre 2018.

11.1.2 Avance remboursable BPI France – projet « Sarcob »

Le 4 février 2015, la Société a conclu un contrat avec BPI France pour une avance remboursable de 260 K€ avec des versements en plusieurs tranches et ne portant pas intérêt pour la « caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament ».

La Société a reçu un total de 260 K€ en lien avec ce contrat et a satisfait les conditions de réussite de ce projet.

Suite à la réussite du projet, le calendrier de remboursement est le suivant :

- 6,5 K€ par trimestre du 30 juin 2017 au 31 mars 2018 (4 versements) ;
- 13 K€ par trimestre du 30 juin 2018 au 31 mars 2021 (12 versements) ; et
- 19,5 K€ par trimestre du 30 juin 2021 au 31 mars 2022 (4 versements).

Les engagements donnés par la Société sont détaillés en note 20.2.

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.

11.1.3 Avance récupérable BPI France – projet « BIO 101 »

Le 28 novembre 2016, la Société a conclu un contrat avec BPI France pour une avance récupérable de 1 100 K€ versée en plusieurs tranches et 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 ».

La Société a reçu un total de 1 100 K€ en lien avec ce contrat.

Suite à la réussite du projet, le calendrier de remboursement est le suivant : 55 K€ par trimestre du 31 décembre 2018 au 30 septembre 2023 (20 versements).

Le prélèvement au titre du premier remboursement est intervenu début janvier 2019.

Les engagements donnés par la Société sont détaillés en note 20.2.

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.

11.2 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 | Total |
|--------------------------------|--------------------------|-----------|
| Au 31 décembre 2016 | 53 | 53 |
| (-) Remboursement | (30) | (30) |
| Au 31 décembre 2017 | 23 | 23 |
| (+) Encaissement | - | - |
| (-) Remboursement | (23) | (23) |
| Au 31 décembre 2018 | - | - |

OSEO – Prêt Participatif

Le 4 novembre 2008, la Société a obtenu un prêt participatif de 150 K€ auprès d'OSEO ayant pour objet le financement partiel du programme d'innovation.

Au cours des exercices clos au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2018, la Société a effectué des remboursements à hauteur de 7,5 K€ par trimestre jusqu'au 31 août 2018, date de fin de remboursement du prêt.

Le prêt participatif a été totalement remboursé par la Société.

11.3 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 2016 | 138 | 45 | 93 | - |
| (-) Remboursement | (44) | | | |
| Au 31 décembre 2017 | 94 | 47 | 47 | - |
| (+) Souscription | - | | | |
| (-) Remboursement | (47) | | | |
| Au 31 décembre 2018 | 47 | 47 | - | - |

La Société a conclu un contrat de location financement d'une durée de 3 ans mis en place en janvier 2016 relatif à un système HPLC (spectromètre).

11.4 Emprunts obligataires convertibles et non convertibles

11.4.1 Emission d'obligations convertibles au profit de Bracknor

| (montants en milliers d'euros) | Obligations convertibles |
|--------------------------------|--------------------------|
| Au 31 décembre 2016 | - |
| (+) Encaissement | 6 000 |
| (-) Décote BSA | (532) |
| (-) Dérivé passif | (1 792) |
| (+/-) Impact du coût amorti | 3 146 |
| (-) Remboursement | - |
| (-) Conversion | (6 822) |
| Au 31 décembre 2017 | - |

Le 3 avril 2017, la Société a signé un contrat avec Bracknor permettant une levée de fonds potentielle de 15 M€, en plusieurs tranches à la discrétion de la Société, au travers de l'émission d'emprunts convertibles avec BSA attachés, à la seule discrétion de la Société.

En vertu des dispositions du contrat, la Société a décidé l'émission au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2017, :

- D'une première tranche le 15 mai 2017 de 300 obligations convertibles avec des BSA attachés permettant la souscription de 225 225 actions ainsi que de 30 obligations convertibles au titre de la commission d'engagement, ayant donné lieu à un encaissement de 3 M€ par la Société ;
- D'une deuxième tranche le 7 juillet 2017 de 300 obligations convertibles avec des BSA attachés permettant la souscription de 205 959 actions, ayant donné lieu à un encaissement de 3 M€ par la Société ;

En vertu des dispositions du contrat, la Société a la possibilité d'émettre 900 obligations convertibles additionnelles au profit de Bracknor pour un montant maximum de 9 M€.

Les obligations convertibles ont les caractéristiques suivantes :

- Valeur nominale : 10 K€ par emprunt convertible
- 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 emprunts convertis ;
 - 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 précédent immédiatement la date de demande de conversion et au minimum égal à la valeur nominale de l'action (0,20 € par action).

A réception d'un avis de conversion, la Société a la possibilité de procéder au remboursement en trésorerie à la place d'un remboursement en actions 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 a été évaluée selon la méthode du coût amorti.

L'option de conversion des emprunts convertibles a été séparée, comptabilisée en dérivé passif et évaluée à la juste valeur avec enregistrement des variations de cette juste valeur en résultat conformément à IAS 39.

Le tableau ci-dessous résume le traitement comptable de l'option de conversion :

| 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 de conversion | 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% a été assimilée à une prime de remboursement implicite constatée en charge financière.

Au 31 décembre 2017, l'intégralité des obligations convertibles ont été remboursées en actions nouvelles générant l'émission de 2 412 481 actions selon la formule mentionnée ci-avant (1 385 085 actions dans le cadre de la Tranche 1 et 1 027 396 actions dans le cadre de la Tranche 2).

Les BSA émis au profit de Bracknor dans le cadre des différentes tranches ont été 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 en circulation | 225 225 | 205 959 |
| Prix d'exercice par action | 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 2018, l'intégralité des BSA_{T1} BSA_{T2} sont en circulation.

Les frais liés à l'émission des ORNANEBSA ont été affectés à la composante dette, au dérivé et à l'instrument de capitaux propres au prorata de leurs valeurs respectives.

11.4.2 Emprunt obligataire non convertible Kreos

Le 10 septembre 2018, la Société a conclu un « venture loan agreement » avec Kreos tenant lieu de contrat cadre organisant l'émission d'un emprunt obligataire d'un montant pouvant atteindre 10 M€ au travers de l'émission de quatre tranches de 2,5 millions d'euros chacune, l'émission de bons de souscription d'actions dans le cadre de la première tranche. Le « venture loan agreement » prévoit le nantissement des actifs de la Société (incluant une part de la propriété intellectuelle de la Société) au bénéfice de Kreos.

Chaque tranche porte intérêts à 10% par an. Toutes les tranches d'emprunts non convertibles émises sont remboursables en 36 mensualités à partir d'avril 2019.

Selon les termes du contrat, la Société a la possibilité à tout moment à condition de respecter une notification préalable à Kreos d'au moins 30 jours, de rembourser ou racheter les emprunts obligataires non convertibles uniquement dans leurs intégralités. Le remboursement sera égal au (1) montant du principal restant dû, augmenté de (2) la somme des intérêts que la Société aurait due acquitter sur la durée restante de la tranche concerné, actualisé au taux de 10% par an.

La première et la deuxième tranches ont été émises le 10 septembre 2018 et la troisième tranche a été émise le 17 décembre 2018 pour un montant total de 7,5 millions d'euros.

Un dépôt de garantie totalisant 240 K€ (80 K€ par tranche) a été retenu par Kreos sur les versements effectués. Il sera déduit de la dernière mensualité. Il est présenté en « Autres actifs financiers non courants ».

Les BSA émis au profit de Kreos dans le cadre de la première tranche donne le droit de souscrire 442 477 actions ordinaires de la Société au prix d'exercice de 2,67 € par action sur une période de 7 ans.

Traitement comptable

Conformément à IFRS 9, la dette non convertible est évaluée selon la méthode du coût amorti au 31 décembre 2018 pour un montant de 6,9 M€.

Après analyse au regard de la norme IAS 32, les BSA attachés à la première tranche (BSA_{2018-KREOS}) ont été comptabilisés en instruments de capitaux propres et sont évalués à la juste valeur à la date d'émission.

La juste valeur a été déterminée par l'application du modèle de valorisation Black-Scholes avec les principales hypothèses suivantes :

| BSA | A l'émission (10/09/2018) |
|---|--------------------------------------|
| Nombre de BSA en circulation | 442 477 |
| Prix d'exercice par action | 2,67 € |
| Terme attendu | 4 ans |
| Volatilité | 57,03 % |
| Taux sans risque | -0,24% |
| Valeur de l'instrument de capitaux propres (en K€) | 319 |
| Impôt différé passif (en K€) | (72) |
| Frais d'émission (K€) | (30) |
| Impact net sur les capitaux propres (en K€) | 217 |

La Société a reconnu :

- Un impôt différé passif relatif à l'instrument de capitaux propres pour 72 K€ en déduction des capitaux propres à la date d'émission selon IAS 12 *Impôts sur le résultat* ; et
- Un impôt différé actif relatif au déficit reportable activé à hauteur de l'impôt différé passif constaté, générant un produit d'impôt différé pour 72 K€ dans le compte de résultat consolidé.

Note 12 : 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 | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Age de départ à la retraite | Départ volontaire | entre 65 et 67 ans |
| Conventions collectives | Industrie pharmaceutique | Industrie pharmaceutique |
| Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA) | 1,30% | 1,57% |

| | | |
|-------------------------------------|------------|------------|
| Table de mortalité | INSEE 2017 | INSEE 2017 |
| Taux de revalorisation des salaires | 2,00% | 2,00% |
| Taux de turn-over | Moyen | Moyen |
| Taux de charges sociales Cadres | 44,5% | 43,3% |

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 2016 | 48 |
| Coûts des services passés | 70 |
| Coûts financiers | 1 |
| Ecart actuariels | (5) |
| Au 31 décembre 2017 | 114 |
| Coûts des services passés | 32 |
| Coûts financiers | 1 |
| Ecart actuariels | 42 |
| Au 31 décembre 2018 | 189 |

Note 13 : Provisions

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | Dotations | Reprises avec objets | Reprises sans objets | 31/12/2018 |
|---|------------|-----------|----------------------|----------------------|------------|
| Provisions pour litiges | - | 75 | - | - | 75 |
| Autres provisions pour charges | - | - | - | - | - |
| Total provisions pour risques et charges | - | 75 | - | - | 75 |

Note 14 : Passifs courants

14.1 Dettes fournisseurs

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---|--------------|--------------|
| Fournisseurs – recherche et développement | 2 032 | 3 625 |
| Fournisseurs – frais généraux et administratifs | 369 | 1 241 |
| Total dettes fournisseurs | 2 401 | 4 866 |

L'évolution de la dette vis-à-vis des fournisseurs de recherche et développement est principalement due à la progression des frais relatifs aux essais cliniques et aux dépenses de recherche (cf. 15.1), en lien notamment avec le programme clinique SARA et le lancement du programme MYODA.

La hausse des dettes vis-à-vis des fournisseurs frais généraux est principalement due à la progression des dépenses administratives relative au fait d'être une société cotée en France et avec notre expansion aux Etats-Unis et l'ouverture de notre bureau à Cambridge, Massachusetts.

14.2 Dettes fiscales et sociales

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---|--------------|--------------|
| Personnel et comptes rattachés | 375 | 499 |
| Sécurité sociale et autres organismes sociaux | 478 | 463 |
| Autres impôts, taxes et versements assimilés | 265 | 438 |
| Total dettes fiscales et sociales | 1 118 | 1 400 |

14.3 Autres créditeurs et dettes diverses

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---|------------|------------|
| Jetons de présence | 87 | 113 |
| Autres | 26 | 14 |
| Total autres créditeurs et dettes diverses | 113 | 127 |

Note 15 : Détails des charges et produits par fonction

15.1 Frais de recherche et développement

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|----------------|-----------------|
| Charges de personnel | (2 104) | (2 962) |
| Autres achats et charges externes | (7 312) | (9 539) |
| Divers | (177) | (190) |
| Frais de recherche et développement | (9 593) | (12 691) |
| Crédit d'impôt recherche | 2 545 | 3 133 |
| Subventions | 5 | 45 |
| Subventions | 2 550 | 3 178 |
| Frais de recherche et développement, nets | (7 043) | (9 513) |

Les dépenses de recherche et développement sont relatives à la réalisation d'essais cliniques et d'études précliniques pour nos candidats médicaments pour le traitement de maladies dégénératives liées à l'âge.

L'évolution des frais de personnel pour environ 0,9 M€ s'explique essentiellement par un renforcement de l'équipe de recherche dans le cadre de l'accroissement de nos activités cliniques et réglementaires sur Sarconeos (BIO 101) sur les programmes SARA et MYODA.

Les autres achats et charges externes relatifs à nos frais d'études et de recherches ont progressé de 2,2 M€ répartis comme suit :

- Hausse de 1,6 M€ du programme de développement SARA pour atteindre 5,2 M€,
- Lancement du programme de développement MYODA pour 1,3 M€,
- Baisse des dépenses de développement du programme MACA de 0,9 M€ pour atteindre 1,8 M€,
- Légère augmentation des dépenses de recherche de 0,1 M€ à près de 1,2 M€.

Ces coûts sont principalement constitués des coûts de « Contract Research Organization » (CRO) pour conduire les études cliniques et des études réglementaires non cliniques.

15.2 Frais généraux et administratifs

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---|----------------|----------------|
| Charges de personnel | (1 257) | (1 804) |
| Autres achats et charges externes | (1 576) | (2 428) |
| Divers | (32) | (116) |
| Frais généraux et administratifs | (2 865) | (4 348) |

Les charges de personnel, incluant le paiement fondé sur des actions, relatives à la direction générale et au personnel administratif ont augmenté de 0,5 M€ en raison du recrutement d'un contrôleur financier en France et au recrutement d'un CFO pour la filiale américaine.

Les autres achats et charges externes sont constitués principalement des dépenses administratives relatives au fait d'être une société cotée en France, d'honoraires comptables et d'audit ainsi que d'honoraires d'avocats.

La hausse globale des frais généraux et administratif sur l'exercice clos au 31 décembre 2018 s'explique essentiellement par la hausse des dépenses administratives et par l'expansion de la Société aux Etats-Unis, incluant l'ouverture de bureaux à Cambridge, Massachusetts et le recrutement de personnel.

15.3 Charges de personnel

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|----------------------------------|----------------|----------------|
| Salaires et charges sociales | (2 470) | (4 479) |
| Paiements fondés sur des actions | (891) | (287) |
| Charges de personnel | (3 361) | (4 766) |

Note 16 : Produits et charges financiers, nets

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|----------------|--------------|
| Autres charges financières | (118) | (38) |
| Coût amorti des emprunts obligataires convertibles et non convertibles (1) | (3,145) | (189) |
| Variation de la juste valeur du dérivé passif (1) | 1,756 | - |
| Autres produits financiers | 7 | 10 |
| (Pertes) et gains de change | 0 | 19 |
| Total produits et charges financiers | (1,500) | (198) |

(1) Cf. Note 11.4 Emprunts obligataires convertibles et non convertibles

Note 17 : Impôts sur les bénéfices

Le montant total des déficits fiscaux au 31 décembre 2018 est estimé à 58 282 K€, composés :

- De déficits fiscaux français indéfiniment reportables pour 51 393 K€ ;
- De déficits fiscaux de la filiale américaine pour 1 458 K€ (1 669 K\$ convertis au taux de clôture au 31 décembre 2018), dont :
 - 1 087 K€ indéfiniment reportables ;
 - 186 K€ expirant en 2037 ;
 - 142 K€ expirant en 2036 ;
 - 43 K€ expirant en 2035.
- De déficits fiscaux de la filiale brésilienne pour 1 K€.

Le taux d'impôt applicable à :

- Biophytis est le taux en vigueur en France, soit 28%. Ce taux diminuera progressivement pour atteindre 25% à compter de 2022.
- Instituto Biophytis Do Brasil est le taux en vigueur au Brésil, soit 34%.
- Biophytis Inc. est le taux en vigueur aux Etats-Unis, soit 21%.

En application des principes décrits en Note 2.20, aucun impôt différé actif n'est comptabilisé dans les états financiers de la Société au-delà des impôts différés passifs.

Rapprochement entre impôt théorique et impôt effectif

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---|-----------------|-----------------|
| Résultat net | (11 408) | (13 987) |
| Impôt consolidé | - | 72 |
| Résultat avant impôt | (11 408) | (14 059) |
| Taux courant d'imposition en France | 33,33% | 28,00% |
| Impôt théorique au taux courant en France | 3 802 | 3 937 |
| Différences permanentes | 1 167 | 845 |
| Paiement en actions | (297) | (80) |
| Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différé | (4 649) | (4 556) |
| Différences de taux d'imposition | (23) | (74) |
| (Charge)/produit d'impôt du groupe | - | 72 |
| <i>Taux effectif d'impôt</i> | <i>0,0%</i> | <i>-0,5%</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) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---|---------------|---------------|
| Décalages temporaires | 47 | 95 |
| Déficits reportables | 11 474 | 13 155 |
| Total des éléments ayant une nature d'impôts différés actif | 11 521 | 13 250 |
| Décalages temporaires | (364) | (699) |
| Total des éléments ayant une nature d'impôts différés passif | (364) | (699) |
| Total net des éléments ayant une nature d'impôts différés | 11 157 | 12 551 |
| Impôts différés non reconnus | (11 157) | (12 551) |
| Total net des impôts différés | - | - |

Note 18 : Résultat par action

| | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|---|---------------|---------------|
| Nombre moyen pondéré d'actions en circulation | 9 188 179 | 13 463 413 |
| Résultat net de l'exercice | (11 408) | (13 987) |
| Résultat de base par action (€/action) | (1,24) | (1,04) |
| Résultat dilué par action (€/action) | (1,24) | (1,04) |

Aucun des instruments de capitaux propres (BSA, BSPCE) n'est dilutif au 31 décembre 2018 (cf. notes 10 et 11.4).

Note 19 : Parties liées

19.1 Rémunérations des mandataires sociaux et du management

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2017 | 31/12/2018 |
|--|--------------|--------------|
| Rémunérations fixes dues | 737 | 1 313 |
| Rémunérations variables dues | 174 | 275 |
| Avantages en nature | 20 | 20 |
| Jetons de présence | 87 | 174 |
| Paiements fondés sur des actions | 856 | 252 |
| Total rémunération des dirigeants | 1 874 | 2 034 |

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'a été octroyé au directeur général et aux mandataires sociaux.

Note 20 : Engagements hors bilan

20.1 Baux commerciaux

Locations immobilières

Dans le cadre de son activité, la Société a signé des contrats de location pour ses bureaux administratifs et ses laboratoires. Ils sont détaillés ci-dessous.

France :

Contrat de location qui a expiré le 15 décembre 2018

Adresse : Sorbonne Université (anciennement Pierre et Marie Curie)
4 place Jussieu - 75005 Paris

Surface : 274,85 m²

Durée : 15 décembre 2016 – 15 décembre 2018

Redevance annuelle : 90 700,50 € HT

Contrat de location mis en place le 15 décembre 2018

Adresse : Sorbonne Université (anciennement Pierre et Marie Curie)
4 place Jussieu - 75005 Paris

Surface : 638,15 m²

Durée : 15 décembre 2018 – 15 décembre 2019 (renouvelable deux fois par voie d'avenant)

Redevance annuelle : 215 011,87 € HT

Travaux : Prise en charge par Sorbonne Université de travaux à hauteur de 100 K€

Etats-Unis

Adresse : 210 Broadway, Suite 201, Cambridge, MA 02139

Durée : Mis en place le 1^{er} Octobre 2018. Contrat de location au mois le mois, résiliable avec un préavis de 30 jours.

Redevance mensuelle : \$10,500

Brésil :

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 31/12/2018 | Engagement jusqu'à la prochaine période de résiliation | | |
|--|--------------------------------|---------------------|-----------------------------------|--|--------------|-----------------|
| | | | | A 1 an au plus | De 1 à 5 ans | A plus de 5 ans |
| Paris (France) - Sorbonne Université Laboratoire et bureaux | 15/12/2018 | 15/12/2019 | 78 | 215 | - | - |

20.2 Engagements au titre des dettes financières

Engagements reçus

| Emprunt | Garanties reçues | Nominal | Montant résiduel au 31/12/2018 |
|-----------------------------------|---|---------|--------------------------------|
| 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 | |

Engagements donnés

| Emprunt | Engagements donnés | Nominal | Montant résiduel au 31/12/2018 |
|---|--|---------|--------------------------------|
| Avance remboursable BPI France – Projet "Sarcob" | 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 au montant reçu. | 260 | 195 |
| Avance remboursable BPI France – Projet "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 | 1 100 |

| Accords sur l'exploitation de la propriété industrielle | Engagements donnés |
|---|--|
| SARCOB contrat de commercialisation - SATT Lutech Accords du 1 ^{er} Janvier 2016 | Il couvre non seulement la famille de brevets S IV couvert par le contrat de consortium mais aussi les familles de brevets S I, S II and S III. La contrepartie payable par la Société est la suivante : premièrement, l'année qui suit la première mise sur le marché d'un produit et dans tous les cas au plus tard à partir de 2023, la Société va payer un montant minimum garanti de 40 K€, qui sera déduit du montant des redevances dues annuellement. Sur ce point, pour l'exploitation directe, le contrat prévoit une redevance annuelle à un chiffre basé sur le chiffre d'affaires net des produits en distinguant les ventes de produits nutraceutiques et médicinaux. Pour l'exploitation indirecte, le contrat prévoit une redevance annuelle à deux chiffres, calculée sur les produits reçus des licences en distinguant (i) entre les ventes de produits nutraceutiques (taux de redevances à deux chiffres) et les produits médicinaux (redevance à un ou deux chiffres) et (ii) la phase de développement du produit (phase 1, 2 et 3) au moment de la conclusion du contrat de licence. |
| MACULIA contrat de commercialisation - SATT Lutech Accords du 1 ^{er} Janvier 2016 | La contrepartie payable par la Société est la suivante : premièrement, l'année qui suit la première mise sur le marché d'un produit nutraceutique et dans tous les cas au plus tard à partir de 2020, la Société va payer un montant minimum garanti de 15 K€. De la même façon, la Société va payer un montant minimum garanti de 50 K€ l'année qui suit la première mise sur le marché d'un produit médicinaux et dans tous les cas au plus tard à partir de 2026. Ces montants seront déduits du montant des redevances dues annuellement. Pour l'exploitation directe, le contrat prévoit une redevance annuelle à un chiffre basé sur le chiffre d'affaires net des produits en distinguant les ventes de produits nutraceutiques et médicinaux. Pour l'exploitation indirecte, le contrat prévoit une redevance annuelle à deux chiffres, calculée sur les produits reçus des licences en distinguant (i) entre les ventes de produits nutraceutiques (taux de redevances à deux chiffres) et les produits médicinaux (redevance à un ou deux chiffres) et (ii) la phase de développement du produit (phase 1, 2 et 3) au moment de la conclusion du contrat de licence. |

Note 21 : Gestion et évaluation des risques financiers

Biophytis peut se trouver exposé à différentes natures de risques financiers incluant le risque de marché, le risque de liquidité et le 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.

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.

La Société 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, la Société a financé son activité et 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 ont été engagées depuis le démarrage de l'activité de la Société, ce qui a généré jusqu'à ce jour des flux de trésorerie négatifs liés aux activités opérationnelles de 12 057 K€ et 8 727 K€ respectivement au 31 décembre 2018 et au 31 décembre 2017.

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 pour supporter le développement de ses candidats médicaments. 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 :

- Notre capacité à mener à bien des essais cliniques, y compris la capacité à recruter en temps opportun des patients pour nos essais cliniques ;
- L'évolution de l'environnement réglementaire ; et
- L'approbation d'autres médicaments sur le marché qui permettraient de réduire potentiellement l'attrait pour nos candidats médicaments.

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 22 : Evènements post-clôture

La Société a souscrit à la quatrième tranche de l'emprunt Kreos et a émis un emprunt obligataire non convertible le 1^{er} mars 2019 pour 2,5 millions d'euros. Il porte intérêts au taux de 10% et sera remboursé en 36 mensualités à compter d'avril 2019. Un dépôt de garantie de 80 K€ a été retenu par Kreos sur le montant reçu. Il sera déduit par la Société sur la dernière mensualité à verser.

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 2018 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 2018

GRANT THORNTON*Membre français de Grant Thornton International*

29, rue du Pont
92200 Neuilly-sur-Seine
S.A. au capital de €2.297.184
632 013 843 R.C.S. Nanterre

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 2018

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 2018, 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 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous 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.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires 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.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

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 20 mai 2019

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International

ERNST & YOUNG et Autres

Olivier Bochet

Frédéric Martineau

20.5 DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES

La date des dernières informations financières est le 31 décembre 2018.

20.6 INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES ET AUTRES : COMPTES CONDENSES CONSOLIDES ETABLIS EN NORMES IFRS AU 31 MARS 2019 – NON AUDITES

Etat de situation financière condensé consolidé – non audité

| (montants en milliers d'euros) | NOTES | 31/12/2018 | 31/03/2019 |
|--|-------|---------------|---------------|
| ACTIF | | | |
| Brevets et logiciels | 3 | 1 910 | 1 879 |
| Immobilisations corporelles | 4 | 295 | 280 |
| Autres actifs financiers non courants | 5 | 301 | 366 |
| Total actifs non courants | | 2 506 | 2 525 |
| Autres créances | 6 | 4 950 | 5 769 |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie | 7 | 14 406 | 11 152 |
| Total actifs courants | | 19 356 | 16 921 |
| TOTAL ACTIF | | 21 862 | 19 446 |
| PASSIF | | | |
| Capitaux propres | | | |
| Capital | | 2 693 | 2 693 |
| Primes d'émission et d'apport | | 44 263 | 43 379 |
| Actions propres | | (151) | (116) |
| Ecart de conversion | | (64) | (113) |
| Réserves - attribuables aux actionnaires de Biophytis | | (25 717) | (39 702) |
| Résultat - attribuable aux actionnaires de Biophytis | | (13 987) | (3 727) |
| Capitaux propres - attribuables aux actionnaires de Biophytis | | 7 037 | 2 414 |
| Intérêts ne conférant pas le contrôle | | (31) | (31) |
| Total capitaux propres | | 7 006 | 2 383 |
| Passifs | | | |
| Engagements envers le personnel | | 189 | 169 |
| Dettes financières non courantes | 11 | 6 383 | 7 519 |
| Total passifs non courants | | 6 572 | 7 688 |
| Dettes financières courantes | 11 | 1 816 | 3 034 |
| Provisions | | 75 | - |
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés | 12.1 | 4 866 | 4 730 |
| Dettes fiscales et sociales | 12.2 | 1 400 | 1 528 |
| Autres créditeurs et dettes diverses | | 127 | 83 |
| Total passifs courants | | 8 284 | 9 375 |
| TOTAL PASSIF | | 21 862 | 19 446 |

Compte de résultat condensé consolidé – non audité

| (montants en milliers d'euros, excepté pour les données relatives aux actions) | NOTES | 31/03/2018 3 mois | 31/03/2019 3 mois |
|--|-------|----------------------|----------------------|
| Chiffre d'affaires | | - | - |
| Coût des ventes | | - | - |
| Marge brute | | - | - |
| Frais de recherche et développement, net | 13.1 | (2 017) | (2 289) |
| Frais généraux et administratifs | 13.2 | (865) | (1 211) |
| Résultat opérationnel | | (2 882) | (3 500) |
| Charges financières | 14 | (26) | (276) |
| Produits financiers | 14 | 4 | 49 |
| Variation de la juste valeur du dérivé passif | 14 | - | - |
| Résultat financier | | (22) | (227) |
| Résultat avant impôts | | (2 904) | (3 727) |
| Produit (charge) d'impôts | | - | - |
| Résultat net (perte) | | (2 904) | (3 727) |
| <i>Attribuable aux actionnaires de Biophytis</i> | | (2 904) | (3 727) |
| <i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i> | | - | - |
| Nombre moyen pondéré d'actions en circulation | | 13 463 413 | 13 463 413 |
| Résultat de base par action (€action) | 15 | (0,22) | (0,28) |
| Résultat dilué par action (€action) | 15 | (0,22) | (0,28) |

Etat du résultat global condensé consolidé – non audité

| (montants en milliers d'euros) | 31/03/2018 3 mois | 31/03/2019 3 mois |
|--|----------------------|----------------------|
| Résultat net (perte) | (2 904) | (3 727) |
| <i>Eléments non recyclables en résultat</i> | | |
| Ecart actuariels | 27 | 33 |
| <i>Eléments recyclables en résultat</i> | | |
| Ecart de conversion | 14 | (49) |
| Autres éléments du résultat global | 41 | (16) |
| Résultat global (perte) | (2 863) | (3 743) |
| <i>Attribuable aux actionnaires de Biophytis</i> | (2 863) | (3 743) |
| <i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i> | - | - |

Etat de variation des capitaux propres condensés consolidés – non audité

| (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 | Paiement fondé sur des actions | Impact de la comptabilisation séparée relative aux obligations convertibles et non convertibles | Actions propres | Capitaux propres – attribuables aux actionnaires de Biophytis | Intérêts ne conférant pas le contrôle | Capitaux propres |
|--|-------|---------------------------|---------|-------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------|---|-----------------|---|---------------------------------------|------------------|
| Au 31 décembre 2017 | | 13 463 413 | 2 693 | 44 708 | (30,951) | (0) | 4,386 | 521 | (138) | 21 219 | (31) | 21 188 |
| Résultat pour la période | | - | - | - | (2 904) | - | - | - | - | (2 904) | - | (2 904) |
| Autres éléments du résultat global | | - | - | - | 27 | 14 | - | - | - | 41 | - | 41 |
| Résultat global | | - | - | - | (2 877) | 14 | - | - | - | (2 863) | - | (2 863) |
| Mouvements nets des actions propres | | - | - | - | - | - | - | - | (17) | (17) | - | (17) |
| Gains et pertes nets relatif aux actions propres | | - | - | - | (46) | - | - | - | - | (46) | - | (46) |
| Paiements fondés sur des actions | 9 | - | - | - | - | - | 107 | - | - | 107 | - | 107 |
| Au 31 mars 2018 | | 13 463 413 | 2 693 | 44 708 | (33,874) | 14 | 4,493 | 521 | (155) | 18,400 | (31) | 18,370 |
| Au 31 décembre 2018 | | 13 463 413 | 2 693 | 44 263 | (45,115) | (64) | 4,673 | 738 | (151) | 7 037 | (31) | 7 006 |
| Résultat pour la période | | - | - | - | (3 727) | - | - | - | - | (3 727) | - | (3 727) |
| Autres éléments du résultat global | | - | - | - | 33 | (49) | - | - | - | (16) | - | (16) |
| Résultat global | | - | - | - | (3 694) | (49) | - | - | - | (3 743) | - | (3 743) |
| Mouvements nets des actions propres | | - | - | - | - | - | - | - | 35 | 35 | - | 35 |
| Gains et pertes nets relatif aux actions propres | | - | - | - | (58) | - | - | - | - | (58) | - | (58) |
| Paiements fondés sur des actions | 9 | - | - | - | - | - | 27 | - | - | 27 | - | 27 |
| Frais d'augmentation de capital (1) | | - | - | (884) | - | - | - | - | - | (884) | - | (884) |
| Au 31 mars 2019 | | 13 463 413 | 2 693 | 43 379 | (48,867) | (113) | 4,700 | 738 | (116) | 2 414 | (31) | 2 383 |

(1) Les coûts directement attribuable à l'émission d'actions en lien avec la préparation d'une augmentation de capital devant intervenir en 2019 sont reconnus en moins des capitaux propres.

Etat des flux de trésorerie condensés consolidés – non audité

| (montants en milliers d'euros) | NOTES | 31/03/2018 3 mois | 31/03/2019 3 mois |
|---|-------|----------------------|----------------------|
| Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles | | | |
| Résultat net | | | |
| | | (2 904) | (3 727) |
| Elimination des amortissements des immobilisations | 3, 4 | 54 | 61 |
| Dotations aux provisions, nettes des reprises | | 8 | (62) |
| Charge liée aux paiements fondés sur des actions | 9 | 107 | 27 |
| Intérêts financiers bruts versés | | - | 208 |
| Intérêts sur comptes de placement | | (3) | (1) |
| Actualisation / désactualisation des avances | 11.1 | 8 | 8 |
| Coût amorti des emprunts obligataires convertibles et non convertibles | 11.2 | - | 60 |
| Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles avant variation du besoin en fonds de roulement | | (2 730) | (3 426) |
| (-) Variation du besoin en fonds de roulement (nette des dépréciations de créances clients et stocks) | | | |
| | | 1 015 | 1 604 |
| <i>(Diminution) augmentation des autres actifs financiers non courants</i> | | - | 9 |
| <i>(Diminution) augmentation des autres créances</i> | | 169 | 819 |
| <i>Diminution (augmentation) des dettes fournisseurs et comptes rattachés</i> | | 504 | 859 |
| <i>Diminution (augmentation) des dettes fiscales et sociales</i> | | 276 | (128) |
| <i>Diminution (augmentation) des autres créditeurs et dettes diverses</i> | | 66 | 45 |
| Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles | | (3 745) | (5 030) |
| Flux de trésorerie générés par les opérations d'investissement | | | |
| Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles | 3, 4 | (9) | (14) |
| Intérêts sur compte de placement | | 3 | 1 |
| Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement | | (6) | (13) |
| Flux de trésorerie liés aux opérations de financement | | | |
| Frais payés relatifs à l'augmentation de capital | | - | (158) |
| Encaissement d'avances remboursables, net des remboursements | 11.1 | (58) | (123) |
| Emission d'emprunts, net des remboursements | | (8) | - |
| Intérêts financiers bruts versés | | - | (208) |
| Emission d'emprunts obligataires convertibles et non convertibles | 11.2 | - | 2 420 |
| Frais sur émission d'emprunts obligataires non convertibles | 11.2 | - | (50) |
| Remboursements de locations financement | 11.3 | (12) | (47) |
| Variation des concours bancaires courants | 11 | (7) | 5 |
| Flux de trésorerie liés aux opérations de financement | | (85) | 1 839 |
| Incidences des variations des cours de devises | | 14 | (49) |
| Augmentation (Diminution) de la trésorerie | | (3,822) | (3 254) |
| Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture | 7 | 19 857 | 14 406 |
| Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture | 7 | 16 035 | 11 152 |

Notes aux états financiers condensés consolidés – non audité

(Sauf indication contraire, les états financiers consolidés sont présentés en milliers d'euros, sauf pour les données relatives aux actions)

Note 1 : Information générale relative à la Société

• 1.1 Information relative à la Société et à son activité

Créée en septembre 2006, Biophytis est une entreprise biopharmaceutique qui développe de potentielles 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 Paris).

Biophytis et ses filiales sont dénommées ci-après « **Biophytis** » ou la « **Société** ».

Les informations suivantes constituent les notes aux états financiers condensés consolidés pour la période de trois mois close le 31 mars 2019 avec une information comparative pour la période de trois mois close le 31 mars 2018.

Les états financiers non audités 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 de la Société du 13 mai 2019.

Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables

• 2.1 Principe d'établissement des états financiers

Les états financiers consolidés sont présentés en milliers d'euros, sauf indication contraire. Certains montants peuvent être arrondis pour le calcul de l'information financière contenue dans les états financiers consolidés. En conséquence, les totaux dans certains tableaux peuvent ne pas correspondre exactement à la somme des chiffres précédents.

Déclaration de conformité

La Société a préparé ses états financiers consolidés pour la période de trois mois close le 31 mars 2019 et 31 mars 2018 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 la période close le 31 mars 2019.

Les états financiers pour les périodes de trois mois closes le 31 mars 2019 et 31 mars 2018 ont été préparés selon la norme comptable internationale IAS 34 « Information financière intermédiaire ». Les informations financières peuvent ne pas être représentatives des autres périodes ou résultats attendus pour l'année entière.

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 mars 2019, 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. En conséquence, les états financiers de la Société sont établis conformément aux normes publiées par l'IASB et celles adoptées par l'UE.

Continuité d'exploitation

Malgré la perte réalisée au cours de l'exercice 2018 s'élevant à 3 727 K€, le conseil d'administration a arrêté les comptes en retenant l'hypothèse de continuité d'exploitation. Cette analyse s'appuie sur :

- La trésorerie et les équivalents de trésorerie disponibles s'élevant à 11,2 M€ au 31 décembre 2018 ;
- Le remboursement par l'Etat en 2019 de la créance relative au Crédit d'Impôt Recherche de 2018 pour 3.1 M€ ; et
- La possible utilisation de la ligne de financement mise en place avec Bracknor Fund Limited (« Bracknor ») pouvant donner lieu à un financement additionnel de 9 M€ (cf. note 11.2).

Méthodes comptables

Les méthodes comptables appliquées pour les états financiers consolidés pour la période close le 31 mars 2019 sont les mêmes que pour celles l'exercice clos le 31 décembre 2018 à l'exception des nouvelles normes, amendements de normes et interprétations dont l'application est obligatoire au 1^{er} janvier 2019 :

- *IFRS 16 – Locations* publiée le 13 janvier 2016. Cette norme aligne le traitement des locations simples sur celui appliqué aux contrats de location financement (i.e. reconnaissance au bilan d'une dette au titre des paiements futurs de location et d'un droit d'utilisation) ;
- *IFRIC 23 - Incertitude relative aux traitements fiscaux* publiée le 7 juin 2017 ;
- *Amendements à IAS 19 – Modification, réduction ou liquidation de régime*, publié le 7 février 2018 ;
- *Cycle d'amélioration des normes IFRS 2015-2017*, publié le 12 décembre 2017 ; et
- *Amendements à IFRS 9 - Instruments Financiers* publiés le 12 octobre 2017.

Ces nouveaux textes publiés par l'IASB n'ont pas eu d'incidence significative sur les états financiers de la Société.

• 2.2 Conversion des états financiers des filiales étrangères

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 pour la période de trois mois close le | |
|-------------------------------------|-----------------|------------|---|------------|
| | 31/12/2018 | 31/03/2019 | 31/03/2018 | 31/03/2019 |
| BRL | 4,4440 | 4,3865 | 3,9887 | 4,2775 |
| USD | 1,1450 | 1,1235 | 1,2292 | 1,1358 |

- **2.3 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 et sont comparables avec ceux utilisés pour la préparation des états financiers annuels au 31 décembre 2018.

Ces estimations sont basées sur l'hypothèse de la continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement.

Note 3 : Brevets et logiciels

| (montants en milliers d'euros) | Brevets | Logiciels | Total |
|---|---------|-----------|-------|
| VALEURS BRUTES | | | |
| Etat de la situation financière au 31 décembre 2018 | 2 300 | 29 | 2 329 |
| Acquisition | - | - | - |
| Cession | - | - | - |
| Etat de la situation financière au 31 mars 2019 | 2 300 | 29 | 2 329 |
| AMORTISSEMENTS | | | |
| Etat de la situation financière au 31 décembre 2018 | 413 | 6 | 419 |
| Augmentation | 31 | - | 31 |
| Diminution | - | - | - |
| Etat de la situation financière au 31 mars 2019 | 444 | 6 | 450 |
| VALEURS NETTES COMPTABLES | | | |
| Au 31 mars 2019 | 1 856 | 23 | 1 879 |

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur sur les immobilisations incorporelles de la Société pour les périodes de trois mois closes au 31 mars 2019 ou 2018.

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 (droit d'utilisation) | Installations et agencements | Matériel de bureau informatique mobilier | Matériel de transport | Total |
|--|----------------------------|---|---------------------------------|---|--------------------------|------------|
| VALEURS BRUTES | | | | | | |
| Etat de la situation financière au 31 décembre 2018 | 279 | 181 | 90 | 90 | - | 640 |
| Acquisition | - | - | 14 | - | - | 14 |
| Cession | - | - | - | - | - | - |
| Impact de change | 1 | - | 1 | - | - | 1 |
| Etat de la situation financière au 31 mars 2019 | 280 | 181 | 105 | 90 | - | 656 |
| AMORTISSEMENTS | | | | | | |
| Etat de la situation financière au 31 décembre 2018 | 153 | 107 | 38 | 47 | - | 345 |
| Augmentation | 9 | 9 | 4 | 8 | - | 30 |
| Diminution | - | - | - | - | - | - |
| Impact de change | 1 | - | - | - | - | 1 |
| Etat de la situation financière au 31 mars 2019 | 163 | 116 | 42 | 55 | - | 376 |
| VALEURS NETTES COMPTABLES | | | | | | |
| Au 31 mars 2019 | 117 | 65 | 63 | 35 | - | 280 |

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur sur les immobilisations corporelles pour les périodes de trois mois closes au 31 mars 2019 ou 2018.

Note 5 : Autres actifs financiers non courants

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2018 | 31/03/2019 |
|--|------------|------------|
| Contrat de liquidité – solde en espèces | 43 | 20 |
| Dépôt de garantie relatif aux emprunts obligataires non convertibles | 240 | 320 |
| Autres dépôts de garantie | 18 | 26 |
| Total autres actifs financiers non courants | 301 | 366 |

Note 6 : Autres créances

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2018 | 31/03/2019 |
|--|--------------|--------------|
| Crédit d'impôt recherche (1) | 3 133 | 3 992 |
| Crédit impôt compétitivité emploi ("CICE") | 5 | 5 |
| Taxe sur la valeur ajoutée | 1 368 | 1 578 |
| Charges constatées d'avance (2) | 257 | 128 |
| Fournisseurs - acomptes versés et fournisseurs débiteurs | 171 | 53 |
| Divers | 16 | 13 |
| Total autres créances | 4 950 | 5 769 |

(1) Crédit d'impôt recherche (CIR)

La créance relative au Crédit d'Impôt Recherche est remboursable par l'Etat l'année suivant celle de sa constatation, en l'absence de résultat taxable.

La créance de CIR au 31 décembre 2018 inclut le CIR 2018 (3 133 K€).

La créance de CIR au 31 mars 2019 inclut le CIR 2018 (3 133 K€) et le CIR estimé pour la période de trois close au 31 mars 2019 (859 K€).

Le CIR a été estimé sur la base des dépenses éligibles.

(2) Les charges constatées d'avance se rapportent essentiellement à des prestations de recherche fournies par un prestataire externe.

Note 7 : Trésorerie et équivalents de trésorerie

Le poste trésorerie et équivalents de trésorerie s'analyse comme suit :

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2018 | 31/03/2019 |
|--|---------------|---------------|
| Comptes bancaires | 9 406 | 1 152 |
| Dépôts à terme | 5 000 | 10 000 |
| Total trésorerie et équivalents de trésorerie | 14 406 | 11 152 |

Au 31 décembre 2018, la Société détient un dépôt à terme à échéance en janvier 2019 pour une valeur de 5 000 K€.

Au 31 mars 2019, la Société détient deux dépôts à terme à échéance en avril 2019 pour une valeur nominale de 5 000 K€ chacun.

Note 8 : Actifs et passifs financiers et effets sur le résultat

Les actifs et passifs de la Société sont évalués de la manière suivante au 31 décembre 2018 et au 31 mars 2019, respectivement :

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2018 | | Valeur - état de situation financière selon IFRS 9 | |
|--|-------------------------------------|---------------|--|---------------|
| | Valeur Etat de Situation financière | Juste Valeur | Juste-valeur par le compte de résultat | Coût amorti |
| Actifs financiers non courants | 301 | 301 | - | 301 |
| Autres créances | 4 950 | 4 950 | - | 4 950 |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie | 14 406 | 14 406 | 14 406 | - |
| Total actifs | 19 657 | 19 657 | 14 406 | 5 251 |
| Dettes financières non courantes | 6 383 | 6 383 | - | 6 383 |
| Dettes financières courantes | 1 816 | 1 816 | - | 1 816 |
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés | 4 866 | 4 866 | - | 4 866 |
| Total passifs | 13 065 | 13 065 | - | 13 065 |

| (montants en milliers d'euros) | 31/03/2019 | | Valeur - état de situation financière selon IFRS 9 | |
|--|-------------------------------------|---------------|--|---------------|
| | Valeur Etat de Situation financière | Juste Valeur | Juste-valeur par le compte de résultat | Coût amorti |
| Actifs financiers non courants | 366 | 366 | - | 366 |
| Autres créances | 5 769 | 5 769 | - | 5 769 |
| Trésorerie et équivalents de trésorerie | 11 152 | 11 152 | 11 152 | - |
| Total actifs | 17 287 | 17 287 | 11 152 | 6 135 |
| Dettes financières non courantes | 7 519 | 7 519 | - | 7 519 |
| Dettes financières courantes | 3 034 | 3 034 | - | 3 034 |
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés | 4 730 | 4 730 | - | 4 730 |
| Total passifs | 15 283 | 15 283 | - | 15 283 |

Les impacts des actifs et passifs financiers de la Société sur le compte de résultat consolidé s'analysent comme suit pour les périodes de trois mois closes au 31 mars 2018 et au 31 mars 2019 :

| (montants en milliers d'euros) | 31/03/2018 | | 31/03/2019 | |
|---|------------|---------------------------|------------|---------------------------|
| | Intérêts | Variation de juste valeur | Intérêts | Variation de juste valeur |
| Passifs | | | | |
| Passifs évalués au coût amorti : emprunts obligataires convertibles et non convertibles | - | | (268) | |
| Passifs évalués au coût amorti : avances | (8) | | (8) | |

Note 9 : Capital

Au 31 mars 2019, le capital social de la Société est fixé à 2 692 682,60 €, divisé en 13 463 413 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

Le capital social n'a pas été mouvementé sur les périodes de trois mois closes au 31 mars 2019 ou 2018.

Note 10 : Bons de souscriptions d'actions et bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises

Bons de souscription d'actions attribués à des investisseurs

L'évolution du nombre de bons en circulation s'analyse comme suit :

| Type | Date d'attribution | Nombre de bons en circulation | | | | | Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites |
|----------------------|--------------------|-------------------------------|-----------|----------|----------|----------------|--|
| | | 31/12/2018 | Attribués | Exercés | Caducs | 31/03/2019 | |
| BSA _{2015D} | 10/07/2015 | 189 748 | - | - | - | 189 748 | 189 748 |
| Total | | 189 748 | - | - | - | 189 748 | 189 748 |

Bons de souscriptions d'actions (« BSA »)

L'évolution du nombre de bons en circulation s'analyse comme suit :

| Type | Date d'attribution | Nombre de bons en circulation | | | | | Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites |
|---------------------|--------------------|-------------------------------|-----------|----------|----------|----------------|--|
| | | 31/12/2018 | Attribués | Exercés | Caducs | 31/03/2019 | |
| BSA ₂₀₁₅ | 04/08/2015 | 48 000 | - | - | - | 48 000 | 48 000 |
| BSA ₂₀₁₇ | 21/07/2017 | 72 000 | - | - | - | 72 000 | 72 000 |
| Total | | 120 000 | - | - | - | 120 000 | 120 000 |

Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises (« BSPCE »)

L'évolution du nombre de BSPCE en circulation s'analyse comme suit :

| Type | Date d'attribution | Nombre de bons en circulation | | | | 31/03/2019 | Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites |
|-------------------------|--------------------|-------------------------------|-----------|----------|-----------------|----------------|--|
| | | 31/12/2018 | Attribués | Exercés | Caducs | | |
| BSPCE ₂₀₁₅₋₁ | 22/05/2015 | 152 000 | - | - | - | 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) | - | - |
| BSPCE ₂₀₁₇₋₁ | 21/07/2017 | 227 000 | - | - | - | 227 000 | 227 000 |
| BSPCE ₂₀₁₇₋₂ | 21/07/2017 | 116 334 | - | - | (21 334) | 95 000 | 95 000 |
| Total | | 939 534 | - | - | (61 034) | 878 500 | 878 500 |

Charge de paiement fondé sur des actions comptabilisée au titre des périodes présentées :
(montants en milliers d'euros)

| Type | Période de trois mois close le 31 mars 2018 | | | | Période de trois mois close le 31 mars 2019 | | | |
|-------------------------|---|------------------------------|----------------------|-----------------------|---|------------------------------|----------------------|-----------------------|
| | 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 | 153 | 153 | - | 153 |
| BSPCE ₂₀₁₅₋₂ | 2 430 | 2 430 | - | 2 430 | 2 430 | 2 430 | - | 2 430 |
| BSPCE ₂₀₁₅₋₃ | 78 | 78 | - | 78 | 78 | 78 | - | 78 |
| BSPCE ₂₀₁₅₋₄ | 83 | 78 | 3 | 81 | 83 | 83 | - | 83 |
| BSPCE ₂₀₁₇₋₁ | 347 | 188 | 40 | 228 | 347 | 307 | 13 | 320 |
| BSPCE ₂₀₁₇₋₂ | 421 | 185 | 64 | 249 | 389 | 347 | 14 | 361 |
| Total | | | 107 | | | | 27 | |

Note 11 : Emprunts et dettes financières

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2018 | 31/03/2019 |
|---|--------------|---------------|
| Avances remboursables | 876 | 822 |
| Emprunts obligataires non convertibles | 5 507 | 6 697 |
| Dettes financières non courantes | 6 383 | 7 519 |
| Avances remboursables | 331 | 270 |
| Emprunts obligataires non convertibles | 1 423 | 2 743 |
| Dettes financières - location financement | 46 | - |
| Concours bancaires courants | 16 | 21 |
| Dettes financières courantes | 1 816 | 3 034 |
| Total dettes financières | 8 199 | 10 553 |

Réconciliation valeur de remboursement / valeur au bilan

| (montants en milliers d'euros) | Valeur de remboursement | | Décote BSA | Frais sur emprunts | Coût amorti | Valeur au bilan au 31/03/2019 |
|---|-------------------------|---------------|--------------|--------------------|-------------|-------------------------------|
| | 31/12/2018 | 31/03/2019 | | | | |
| Avances remboursables | 1 295 | 1 172 | - | - | (80) | 1 092 |
| Emprunts obligataires non convertibles | 7 500 | 10 000 | (319) | (355) | 114 | 9 440 |
| Dettes financières - location financement | 46 | - | - | - | - | - |
| Concours bancaires courants | 16 | 21 | - | - | - | 21 |
| Total dettes financières | 8 857 | 11 193 | (319) | (355) | (34) | 10 553 |

Ventilation des dettes financières par échéance, en valeur de remboursement

Les échéances des dettes financières s'analysent comme suit :

| (montants en milliers d'euros) | 31/03/2019 | Courant | Non courant | |
|---------------------------------|---------------|--------------|--------------|----------|
| | | < 1 an | De 1 à 5 ans | > 5 ans |
| Avances remboursables | 1 172 | 272 | 900 | - |
| Emprunts obligataires | 10 000 | 3 065 | 6 935 | - |
| Concours bancaires courants | 21 | 21 | - | - |
| Total dettes financières | 11 193 | 3 358 | 7 835 | - |

• 11.1 Avances remboursables

Le tableau ci-dessous présente l'évolution des avances remboursables :

| (montant en milliers d'euros) | BPI -Sarcob | BPI - BIO 101 | Total |
|-------------------------------|-------------|------------------|--------------|
| Au 31 décembre 2018 | 182 | 1 025 | 1 207 |
| (+) Encaissement | - | - | - |
| (-) Remboursement | (13) | (110) | (123) |
| Subventions | - | - | - |
| Charges financières | 1 | 7 | 8 |
| Au 31 mars 2019 | 171 | 921 | 1 092 |

Ventilation des avances remboursables par échéance en valeur de remboursement

| (montant en milliers d'euros) | BPI -Sarcob | BPI - BIO 101 | Total |
|-------------------------------|-------------|------------------|--------------|
| Au 31 mars 2019 | 182 | 990 | 1 172 |
| Part à moins d'un an | 52 | 220 | 272 |
| Part d'un an à 5 ans | 130 | 770 | 900 |
| Part à plus de 5 ans | - | - | - |

• 11.2 Emprunts obligataires convertibles et non convertibles

Emission d'obligations convertibles au profit de Bracknor

Le 3 avril 2017, la Société a signé un contrat avec Bracknor permettant une levée de fonds potentielle de 15 M€, en plusieurs tranches à la discrétion de la Société, au travers de l'émission d'emprunts convertibles avec BSA attachés, à la seule discrétion de la Société.

Les deux premières tranches ont été émises au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2017, ayant donné lieu à un encaissement total de 6 M€ par la Société.

Au 31 décembre 2017, l'intégralité des obligations convertibles ont été remboursées en actions ordinaires au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2017.

En vertu des dispositions du contrat, la Société a la possibilité d'émettre 900 obligations convertibles additionnelles au profit de Bracknor pour un montant maximum de 9 M€.

Emprunt obligataire non convertible Kreos

| (montants en milliers d'euros) | Obligations convertibles |
|--------------------------------|--------------------------|
| Au 31 décembre 2018 | 6 930 |
| (+) Encaissement | 2 420 |
| (+) Dépôt de garantie | 80 |
| (-) Frais d'émission | (50) |
| (+/-) Impact du coût amorti | 60 |
| (-) Remboursement | - |
| Au 31 mars 2019 | 9 440 |

Le 10 septembre 2018, la Société a conclu un « venture loan agreement » avec Kreos tenant lieu de contrat cadre organisant l'émission d'un emprunt obligataire d'un montant pouvant atteindre 10 M€ au travers de l'émission de quatre tranches de 2,5 millions d'euros chacune, l'émission de bons de souscription d'actions dans le cadre de la première tranche. Le « venture loan agreement » prévoit le nantissement des actifs de la Société (incluant une part de la propriété intellectuelle de la Société) au bénéfice de Kreos.

Chaque tranche porte intérêts à 10% par an. Toutes les tranches d'emprunts non convertibles émises sont remboursables en 36 mensualités à partir d'avril 2019.

Selon les termes du contrat, la Société a la possibilité à tout moment à condition de respecter une notification préalable à Kreos d'au moins 30 jours, de rembourser ou racheter les emprunts obligataires non convertibles uniquement dans leurs intégralités. Le remboursement sera égal au (1) montant du principal restant dû, augmenté de (2) la somme des intérêts que la Société aurait due acquitter sur la durée restante de la tranche concerné, actualisé au taux de 10% par an.

La première et la deuxième tranche ont été émises le 10 septembre 2018, la troisième tranche a été émise le 17 décembre 2018 et la dernière tranche a été émise le 1^{er} mars 2019, pour un montant total de 10 millions d'euros. Un dépôt de garantie totalisant 320 K€ (80 K€ par tranche) a été retenu par Kreos sur les versements effectués. Il sera déduit de la dernière mensualité. Il est présenté en « Autres actifs financiers non courants ».

Les BSA émis au profit de Kreos dans le cadre de la première tranche donne le droit de souscrire 442 477 actions ordinaires de la Société au prix d'exercice de 2,67 € par action sur une période de 7 ans. Ces BSA ont été valorisés à 319 K€ et ont été enregistrés en instrument de capitaux propres et en réduction de la valeur de la dette.

Traitement comptable

Conformément à IFRS 9, la dette non convertible est évaluée selon la méthode du coût amorti au 31 mars 2019 pour un montant de 9,4 M€.

- **11.3 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 2018 | 46 | 46 | - | - |
| (-) Remboursement | (46) | | | |
| Au 31 mars 2019 | - | - | - | - |

La Société a conclu un contrat de location financement d'une durée de 3 ans mis en place en janvier 2016 relatif à un système HPLC (spectromètre).

Note 12 : Passifs courants

- **12.1 Dettes fournisseurs**

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2018 | 31/03/2019 |
|---|--------------|--------------|
| Fournisseurs – recherche et développement | 3 625 | 3 021 |
| Fournisseurs – frais généraux et administratifs | 1 241 | 1 709 |
| Total dettes fournisseurs | 4 866 | 4 730 |

L'évolution de la dette vis-à-vis des fournisseurs de recherche et développement est cohérent avec le niveau des frais relatifs aux essais cliniques et aux dépenses de recherche (cf. 13.1), en lien notamment avec le programme clinique SARA et le lancement du programme MYODA.

La hausse des dettes vis-à-vis des fournisseurs frais généraux est principalement due à la progression des dépenses administratives relative au fait d'être une société cotée en France et avec notre expansion aux Etats-Unis et l'ouverture de notre bureau à Cambridge, Massachussets.

- **12.2 Dettes fiscales et sociales**

| (montants en milliers d'euros) | 31/12/2018 | 31/03/2019 |
|---|--------------|--------------|
| Personnel et comptes rattachés | 499 | 542 |
| Sécurité sociale et autres organismes sociaux | 463 | 473 |
| Autres impôts, taxes et versements assimilés | 438 | 513 |
| Total dettes fiscales et sociales | 1 400 | 1 528 |

Note 13 : Détails des charges et produits par fonction

• 13.1 Frais de recherche et développement

| (montants en milliers d'euros) | Pour la période de trois mois close le | |
|--|---|----------------|
| | 31/03/2018 | 31/03/2019 |
| Charges de personnel | (666) | (977) |
| Autres achats et charges externes | (1 904) | (2 122) |
| Divers | (46) | (49) |
| Frais de recherche et développement | (2 616) | (3 148) |
| Crédit d'impôt recherche | 599 | 859 |
| Subventions | - | - |
| Subventions | 599 | 859 |
| Frais de recherche et développement, nets | (2 017) | (2 289) |

Les dépenses de recherche et développement sont relatives à la réalisation d'essais cliniques et d'études précliniques pour nos candidats médicaments pour le traitement de maladies dégénératives liées à l'âge.

L'évolution des frais de personnel pour environ 0,3 M€ s'explique essentiellement par un renforcement de l'équipe de recherche aux Etats-Unis dans le cadre de l'accroissement de nos activités cliniques et réglementaires sur Sarconeos (BIO 101) sur le programme SARA.

- La hausse de 0,2 M€ des autres achats et charges externes est principalement due aux frais d'études et de recherches de la Société.
- Ces coûts sont principalement constitués des coûts de « Contract Research Organization » (CRO) pour conduire les études cliniques et des études réglementaires non cliniques.

• 13.2 Frais généraux et administratifs

| (montants en milliers d'euros) | Pour la période de trois mois close le | |
|---|---|----------------|
| | 31/03/2018 | 31/03/2019 |
| Charges de personnel | (326) | (701) |
| Autres achats et charges externes | (531) | (572) |
| Divers | (8) | 62 |
| Frais généraux et administratifs | (865) | (1 211) |

Les charges de personnel, incluant le paiement fondé sur des actions, relatives à la direction générale et au personnel administratif ont augmenté de 0,4 M€ en raison de la réorganisation et le renforcement de la fonction administrative et financière de la Société, au travers de la progression des effectifs de quatre à huit personnes, incluant du recrutement d'un contrôleur financier en France et le recrutement d'un directeur financier pour la filiale américaine.

Les autres achats et charges externes sont constitués principalement des dépenses administratives relatives au fait d'être une société cotée en France, d'honoraires comptables et d'audit ainsi que d'honoraires d'avocats.

- **13.3 Charges de personnel**

| (montants en milliers d'euros) | Pour la période de trois mois close le | |
|----------------------------------|--|----------------|
| | 31/03/2018 | 31/03/2019 |
| Salaires et charges sociales | (885) | (1 651) |
| Paiements fondés sur des actions | (107) | (27) |
| Charges de personnel | (992) | (1 678) |

Note 14 : Produits et charges financiers, nets

| (montants en milliers d'euros) | Pour la période de trois mois close le | |
|---|--|--------------|
| | 31/03/2018 | 31/03/2019 |
| Autres charges financières | (10) | (8) |
| Intérêts financiers et coût amorti des emprunts obligataires non convertibles (1) | - | (268) |
| Autres produits financiers | 4 | 1 |
| (Pertes) et gains de change | (16) | 48 |
| Total produits et charges financiers | (22) | (227) |

(1) Cf. Note 11.2 Emprunts obligataires convertibles et non convertibles

Note 15 : Résultat par action

| | Pour la période de trois mois close le | |
|---|--|---------------|
| | 31/03/2018 | 31/03/2019 |
| Nombre moyen pondéré d'actions en circulation | 13 463 413 | 13 463 413 |
| Résultat net de la période | (2 904) | (3 727) |
| Résultat de base par action (€/action) | (0,22) | (0,28) |
| Résultat dilué par action (€/action) | (0,22) | (0,28) |

Note 16 : Parties liées

16.1 Rémunérations des mandataires sociaux et du management

| (montants en milliers d'euros) | Pour la période de trois mois close le | |
|--|--|------------|
| | 31/03/2018 | 31/03/2019 |
| Rémunérations fixes dues | 171 | 381 |
| Rémunérations variables dues | 73 | 106 |
| Avantages en nature | 3 | 5 |
| Jetons de présence | 12 | 75 |
| Paiements fondés sur des actions | 51 | 23 |
| Total rémunération des dirigeants | 310 | 590 |

Note 17 : Engagements hors bilan

Les engagements hors bilan n'ont pas changé de façon significative depuis le 31 décembre 2018.

Note 18 : Gestion et évaluation des risques financiers

Biophytis peut se trouver exposé à différentes natures de risques financiers incluant le risque de marché, le risque de liquidité et le 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.

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.

La Société 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, la Société a financé son activité et 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 ont été engagées depuis le démarrage de l'activité de la Société, ce qui a généré jusqu'à ce jour des flux de trésorerie négatifs liés aux activités opérationnelles de 3 745 K€ et 5 030 K€ respectivement pour les périodes de trois mois closes le 31 mars 2018 et le 31 mars 2019.

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 pour supporter le développement de ses candidats médicaments. 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 :

- Notre capacité à mener à bien des essais cliniques, y compris la capacité à recruter en temps opportun des patients pour nos essais cliniques ;
- L'évolution de l'environnement réglementaire ; et
- L'approbation d'autres médicaments sur le marché qui permettraient de réduire potentiellement l'attrait pour nos candidats médicaments.

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 19 : Evènements post-clôture

Contrat de propriété intellectuelle signé avec le CEO de la Société

Le Directeur Général de la Société, mandataire social non salarié de la Société, est impliqué dans les activités de recherche et développement de la Société. Il a développé avec la Société des inventions pour lesquelles la Société a soumis des demandes de brevets dans lesquelles il figure comme co-inventeur et d'autres inventions qui pourraient donner lieu à de nouvelles demandes de brevets dans l'avenir et pour lesquelles il figurera comme co-inventeur.

En tant qu'inventeur, le Directeur Général dispose de certains droits au titre du droit français de la propriété intellectuelle. Ces droits sont distincts des droits légaux qui s'appliquent habituellement aux inventeurs salariés en droit français.

Afin de définir un cadre dans lequel tout droit de propriété intellectuelle découlant des activités de recherche et de développement du Directeur Général serait cédé à la Société, la Société et le Directeur Général ont conclu une convention en mai 2019, approuvée par le conseil d'administration du 13 mai 2019, en vertu de laquelle le Directeur Général aura droit aux paiements suivants pour ses contributions :

- a) un premier paiement forfaitaire en numéraire d'un montant de 90.000 euros, à verser dans les 30 jours suivant le dépôt d'une demande de brevet fondée sur les droits cédés ; et

- b) un deuxième paiement forfaitaire en numéraire d'un montant de 90.000 euros, à verser dans les 30 jours suivant la publication d'une demande de brevet fondée sur les droits cédés ; et
- c) une redevance de 6,5% à l'égard de tout revenu de licence et/ou de toute vente nette par la Société de produits fabriqués grâce aux brevets déposés sur la base des droits cédés.

Le montant total résultant du cumul des trois modes de paiements sera plafonné à hauteur de 2 100 000 euros par plate-forme scientifique.

Dans l'hypothèse où une société pharmaceutique et/ou biotechnologique tierce ferait l'acquisition de 100 % du capital et des droits de vote, les paiements seraient accélérés, de sorte que le plafond, déduction faite de tout montant précédemment versé au titre d'une plate-forme, deviendrait immédiatement exigible.

Un paiement de 450 000 euros sera versé au Directeur Général dans les 30 jours suivant la signature du Contrat de Transfert, dans la mesure où certaines demandes de brevet couvertes par le Contrat de Transfert ont déjà été déposées et ont donc déclenché le paiement de la première somme forfaitaire.

20.7 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

20.7.1 Dividendes et réserves distribués par la Société au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.7.2 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.

20.8 PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

Le 14 juin 2016, l'AMF a ouvert une enquête administrative sur l'information financière et le titre BIOPHYTIS à l'encontre de la Société et de son Directeur-Général relative à (i) la communication au marché, en temps opportun, du décalage dans le calendrier prévisionnel des essais cliniques de deux de ses produits et (ii) à la communication au marché d'une information imprécise et inexacte sur l'autorisation d'un essai clinique par l'autorité réglementaire. Le 18 avril 2018, l'AMF a informé la Société que l'enquête est achevée et que le Collège de l'AMF a décidé de saisir la Commission des sanctions se limitant au premier grief, à savoir la communication tardive au marché d'une information privilégiée. La Commission des sanctions a désigné un rapporteur, chargé d'instruire le manquement supposé et de préparer un rapport à la Commission des sanctions. Le 19 mars 2019, le rapporteur a auditionné la Société et son Directeur Général. Au cours de cet entretien, la Société a répondu aux questions du rapporteur relatives au manquement présumé et a accepté de fournir de nouveaux documents au rapporteur comme demandé. L'audience devant la Commission des sanctions est prévue pour la deuxième moitié de l'année 2019. La Commission des sanctions rend en principe sa décision quelques semaines après l'audience. L'amende maximale pouvant être retenue contre la Société et son Directeur-Général est de 100 millions d'euros ou égale à dix fois les profits tirés du manquement. Toutefois, au regard

de la jurisprudence de la Commission des sanctions et de l'argumentation fondée de la Société, la Société est confiante quant à l'avenir de la procédure. La décision de la Commission des sanctions peut faire l'objet d'un appel devant la Cour d'appel de Paris, par la Société, son Directeur Général ou le Collège de l'AMF.

20.9 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 2018.

20.10 ETATS FINANCIERS

Les comptes annuels de la Société BIOPHYTIS pour l'exercice clos au 31 décembre 2018 sont présentés à la section 26 du présent Document de référence.

20.11 VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES ANNUELLES

Se référer au 26.2

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 26.1 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 |
|----------------------|--------------|--------------------------------|------------------------------------|--|----------------------------------|
| Stanislas Veillet | Neuflize OBC | 4 avril 2017 | Remboursement d'un prêt bancaire | 440.000 | 3,27% |

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 les autorités de marché et aux époques que le Conseil d'Administration appréciera,
- de conserver des actions pour remise ultérieure à titre de paiement ou d'échange, dans le cadre d'éventuelles opérations de croissance externe dans le respect de la pratique de marché admise par l'Autorité des marchés financiers notamment dans le cadre d'opérations de fusions, scissions ou apports,
- honorer les obligations liées à des programmes d'options sur actions, d'attributions d'actions gratuites, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés de la Société ou des sociétés ou entreprises qui lui sont liées, en ce compris (i) la mise en œuvre de tout plan d'options d'achat d'actions de la Société dans le cadre des articles L.225-177 et suivants du Code de commerce, (ii) l'attribution d'actions aux salariés au titre de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise et la mise en œuvre de tout plan d'épargne entreprise dans les conditions prévues par la loi, notamment les articles L.3332-1 à L. 3332-8 et suivants du Code du travail ou (iii) l'attribution gratuite d'actions dans le cadre des dispositions des articles L.225-197-1 et suivants du Code de commerce,

- de leur annulation et de la réduction de capital en conséquence (notamment en vue d'optimiser la gestion de la trésorerie, la rentabilité des fonds propres ou le résultat par action),
- de mettre en œuvre toute pratique de marché qui viendrait à être reconnue par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

Le prix maximum d'achat par action par la Société de ses propres actions ne devra pas excéder 300% du prix des actions offertes au public dans le cadre de l'admission à la cotation sur un marché boursier nord-américain des actions de la Société, tel que ce prix sera mentionné dans le communiqué relatif aux caractéristiques définitives de l'offre d'actions de la Société et de leur admission aux négociations sur un marché boursier nord-américain et hors frais d'acquisition.

Préalablement à la mise en œuvre du programme de rachat autorisé par l'Assemblée Générale du 16 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.

Suite à son introduction en bourse sur le marché Euronext Growth (anciennement Alternext Paris), la Société a mis en place un contrat de liquidité avec un établissement spécialisé afin de limiter la volatilité « intra day » de l'action Biophytis (le « **Contrat de Liquidité** »). Dans ce cadre, la Société a confié 300.000 euros à cet établissement afin que ce dernier prenne des positions à l'achat comme à la vente sur les actions de la Société.

Au 31 décembre 2018, le Contrat de Liquidité est constitué :

- d'une réserve de trésorerie pour 43.404 euros, et
- d'actions propres pour 151.278 euros, dont une dépréciation de 33.458 euros.

Au 31 décembre 2018, la Société détenait 88.987 actions propres dans le cadre du Contrat de Liquidité.

- Les opérations réalisées dans le cadre du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018 sont les suivantes (uniquement dans le cadre du Contrat de Liquidité) :

| | |
|---|---|
| Titres achetés | 254 994 pour 659.119,69 € |
| Valeur nominale | 0,20 € |
| Cours moyen des achats | 2,58 € |
| Nombre d'actions vendues | 195 916 pour 512.633,13 € |
| Cours moyen des ventes | 2,62 € |
| Nombre d'actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice | 88.987 |
| Valeur évaluée au cours moyen d'achat | 88.987 titres à 1.70 € soit 151.277,90€ |
| Compte espèces | 43.403,66€ |

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 | BSA _{Kreos} |
|---|--|--|---|---|--|--|--|---|
| Bénéficiaires | Stanislas VEILLET, Jean-Christophe MONTIGNY et René LAFONT | Stanislas VEILLET, Jean-Christophe MONTIGNY, René LAFONT, Waly DIOH, Philippe DUPONT et Pierre DILDA | Anciens titulaires d'Obligations Biophytis _{2015D} | Nadine COULM, Marie-Claire JANAILHAC -FRITSCH et Jean-Gérard GALVEZ | Bracknor | Christine BALDUCCI, Louis GUIBOUT, Mathilde LATIL, Marie-Noelle LY, Maria GUETSOVA, Carole BATARD, Sissi ON, Stanislas VEILLET, René LAFONT, Jean-Christophe MONTIGNY, Waly DIOH, Philippe DUPONT et Pierre J. DILDA | Jean-Gérald GALVEZ, Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH, Nadine COULM et Jean FRANCHI | Kreos |
| Date de l'Assemblée Générale | 22 mai 2015 | 27 mai 2015 | 27 mai 2015 | 27 mai 2015 | 10 juin 2016 | 16 juin 2017 | 16 juin 2017 | 4 juin 2018 |
| Date du Conseil d'administration | N/A | 23 septembre, 4 décembre 2015 et 15 mars 2016 | 10 juillet 2015 | 4 août 2015 | Décision du Président en date du 16 mai 2017 sur usage d'une délégation conférée par le Conseil d'administration en date du 3 avril 2017 | 21 juillet 2017 | 21 juillet 2017 | Décision du Président en date du 10 septembre 2018 sur usage d'une délégation conférée par le Conseil d'administration en date du 10 juillet 2018 |
| Nature de l'action à souscrire | Action ordinaire | | | | | | | |

| Type de titres | BSPCE ₁₋₂₀₁₅ | BSPCE ₂₋₂₀₁₅ | BSA _{2015D} | BSA ₂₀₁₅ | BSA Bracknor | BSPCE ₂₀₁₇ | BSA ₂₀₁₇ | BSA _{Kreos} |
|--|--|---|---|--|---|---|--|--|
| Prix d'émission | N/A | N/A | 0,60 € | 0,80 € | N/A | N/A | 0,30 € | N/A |
| Valeur unitaire comptabilisé e en IFRS | N/A | N/A | N/A | 8,88€ | N/A | N/A | 2,12€ | N/A |
| Valeur comptabilisé e dans les comptes IFRS | 238k € | 1.214k € | N/A | 480k € | N/A | 226k € | 143k € | 319 K€ |
| 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 € | 2,67 € |
| 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 | 1 BSA Kreos 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 | Délai de 7 ans à compter de leur émission sous peine de caducité |
| Conditions générales d'exercice | <p>Etre salarié ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date d'exercice</p> <p>Et</p> <p>Etre salarié ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date d'exercice</p> <p>Et</p> <p>A tout moment</p> | <p>Etre salarié ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date d'exercice</p> <p>Et</p> <p>A concurrence (i) de 33,33% entre la date d'émission et le 1^{er} anniversaire de la date d'émission, (ii) de 66,66%, entre le 1^{er} anniversaire de la date d'émission et le 2^{ème} anniversaire de la date d'émission et (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</p> | <p>A tout moment à compter de la souscription et dans le délai d'exercice</p> | <p>A concurrence (i) de 33,33% entre la date de souscription et le 1^{er} anniversaire de la date de souscription, (ii) de 66,66% entre le 1^{er} anniversaire de la date de souscription et le 2^{ème} anniversaire de la date de souscription et (iii) en totalité à compter du 2^{ème} anniversaire de la date de souscription et au plus tard 4 ans à compter de</p> | <p>A tout moment à compter de la souscription et dans le délai d'exercice</p> | <p>Etre salarié ou mandataire social de la Société soumis au régime fiscal des salariés à la date d'exercice</p> <p>Et</p> <p>A concurrence (i) de 33,33% entre la date d'émission et le 1^{er} anniversaire de la date d'émission, (ii) de 66,66%, entre le 1^{er} anniversaire de la date d'émission et le 2^{ème} anniversaire de la date d'émission et (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</p> | <p>A concurrence de (i) 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 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 et au plus tard à compter de la date de souscription</p> | <p>A tout moment à compter de leur attribution et dans le délai d'exercice</p> |

| Type de titres | BSPCE ₁₋₂₀₁₅ | BSPCE ₂₋₂₀₁₅ | BSA _{2015D} | BSA ₂₀₁₅ | BSA Bracknor | BSPCE ₂₀₁₇ | BSA ₂₀₁₇ | BSA _{Kreos} |
|--|-------------------------|--------------------------------|----------------------|--|--|-------------------------------|---------------------|----------------------|
| | | | | la date de souscription | | | | |
| 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 15.05.201 7 et 205.959 en date du 07.07.201 7) | 354.000 | 72.000 | 442.477 |
| Nombre de bons exercibles à la date de ce jour | 152.000 | 404.500 | 189.748 | 48.000 | 431.184 | 322.000 | 72.000 | 442.477 |
| Nombre de bons exercés à la date de ce jour | 43.000 | Aucun | 80.666 | 6.000 | Aucun | Aucun | Aucun | Aucun |
| Nombre d'actions nouvelles pouvant être souscrites | 152.000 | 404.500 ⁽¹⁾ | 189.748 | 48.000 | 431.184 | 322.000 ⁽¹⁾ | 72.000 | 442.477 |
| Total | 152.000 | 404. 500 ⁽¹⁾ | 189.748 | 48.000 | 431.184 | 322.000 ⁽¹⁾ | 72.000 | 442.477 |

(1) Ce total prend en compte la caducité de 39.700 BSPCE₂₋₂₀₁₅ et de 32.000 BSPCE₂₀₁₇

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} et des BSPCE ₂₀₁₇ | | 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 |
| | Salarié | 78.000 ⁽²⁾ (dont 35.000 en | 106.000 | N/A | N/A | 79.000 |

| | | | | | | |
|---|----------|---|---|---------------|--|---|
| Jean-Christophe MONTIGNY | | vigueur à ce jour) | | | | |
| Philippe GUILLET | Salarié | N/A | 39.700 ⁽²⁾ (dont 0 en vigueur à ce jour) | N/A | N/A | N/A |
| Waly DIOH | Salarié | N/A | 20.000 | N/A | N/A | 15.000 |
| 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 ⁽²⁾ (dont 0 en vigueur à ce jour) | 29.000 ⁽²⁾ (dont 0 en vigueur à ce jour) |
| 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 ⁽²⁾ (dont 0 en vigueur à ce jour) |
| Total attribués | | 195.000 ⁽²⁾ (dont 152.000 en vigueur à ce jour) | 424.200 (dont 384 500 en vigueur à ce jour) | 20.000 | 39.700 ⁽²⁾ (dont 0 en vigueur à ce jour) | 354.000 ⁽²⁾ (dont 322.000 en vigueur à ce jour) |
| 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 et BSPCE₂₀₁₇. En effet, les nouvelles délégations de compétence décidées par l'Assemblée Générale du 4 juin 2018 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 43.000 BSPCE₁₋₂₀₁₅ et par conséquent, il existe 152.000 BSPCE₁₋₂₀₁₅ en vigueur à la date du présent document de référence. Il est également précisé que Monsieur Philippe Guillet, Madame Delphine Linard et Madame Susanna Del Signore ont quitté les effectifs de la Société et par conséquent, les BSPCE qui leur avaient été attribués sont caducs.

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_{2015n}, BSA_{2015D}, BSA_{Bracknor}, des BSA₂₀₁₇ et des BSA_{Kreos} | BSA₂₀₁₅ Attribués le 4 août 2015 | BSA_{2015D} Attribués le 10 juillet 2015 | BSA Bracknor Attribués le (i) 15 mai 2017 et (ii) | BSA₂₀₁₇ | BSA_{Kreos} Attribués le 10 septembre 2018 |
|---|--|---|--|---------------------------|---|

| | | | | | | |
|--|--------------------------|---|---|-------------------|---------------|----------------|
| | | | | 7 juillet 2017 | | |
| Nadine COULM | Administrateur | 18.000 | N/A | N/A | 18.000 | N/A |
| Marie-Claire JANAILHAC- FRITSCH | Ancien administrateur | 18.000 | N/A | N/A | 18.000 | N/A |
| Jean-Gérard GALVEZ | Ancien administrateur | 18.000 ⁽²⁾ (dont 12.000 en vigueur à ce jour) | N/A | N/A | 18.000 | N/A |
| Jean FRANCHI | Administrateur | N/A | N/A | N/A | 18.000 | N/A |
| Anciens titulaires d'Obligations Biophytis _{2015D} | | N/A | 270.414 ⁽²⁾ (dont 189.748 en vigueur à ce jour) | N/A | N/A | N/A |
| Bracknor | | N/A | N/A | 431.184 | N/A | N/A |
| Kreos | | N/A | N/A | N/A | N/A | 442.477 |
| Total attribués | | 54.000 ⁽²⁾ (dont 48.000 en vigueur à ce jour) | 270.414 ⁽²⁾ (dont 189.748 en vigueur à ce jour) | 431.184 | 72.000 | 442.477 |
| BSA non encore attribués ⁽¹⁾ | | 0 | 0 | N/A | 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 4 juin 2018 mettent fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée.

⁽²⁾ Il est précisé que Madame Marie-Claire Janailhac-Fritsch a exercé 6.000 BSA₂₀₁₅ et par conséquent, il existe 48.000 BSA₂₀₁₅ en vigueur à la date du présent document de référence.

Il est précisé que, 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.

Par une décision du 10 septembre 2018, le Directeur Général de la Société, faisant usage de la délégation conférée par le conseil d'administration du 10 juillet 2018, prise sur délégation conférée par la huitième résolution de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 4 juin 2018, dans le cadre de la mise en place d'une ligne de financement pouvant atteindre 10.000.000€, a notamment procédé à l'émission de quatre cent quarante-deux mille quatre cent soixante-dix-sept (442.477) obligations remboursables en numéraire assorties de quatre cent quarante-deux mille quatre cent soixante-dix-sept (442.477) bons de souscription d'actions (les « **BSA** _{Kreos} ») et réservé cette émission à Kreos Capital V (UK) Limited, société à responsabilité limitée de droit anglais, dont le siège social est situé au 5th Floor, 25-28 Old Burlington Street, London W1S 3AN, Royaume-Uni, enregistrée sous le numéro 090728300.

Chaque BSA_{Kreos} donnera droit à son titulaire de souscrire une (1) action nouvelle de l'Emetteur.

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, soit l'incorporation au capital de bénéfices, réserves ou primes</u> | 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 |

| 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 |
|---------------------------------------|---|---|--|---------------------------------------|--|--|
| 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 | Oui, décision du Directeur Général en date du 10 septembre 2018, sur délégation du Conseil d'administration en date du 10 juillet 2018 | Montant nominal (augmentations de capital) : 3 500 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 30 000 000 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 |
| 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 |

| 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 |
|---------------------------------------|--|---|--|---------------------------------------|-------------|--|
| 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 | 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 (6 ^{ème} à 11 ^{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 | - |
| 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 |

| 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 |
|---|--|--|---|---|-------------|--|
| 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 17 ^{ème} à 20 ^{ème} Résolutions *** | Note 2 | 18 mois (pour les 17 ^{ème} et 18 ^{ème} résolutions) 38 mois (pour les 19 ^{èmes} et 20 ^{ème} résolutions) | Non | 400.000 € pour chacune des 17 ^{ème} à 20 ^{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 12^{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 desdites 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 € |
| 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 | 21.804 € | 0 € | 21.804 | 541.298 | 1 € | 541.298 € | 1 € |

| 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 de catégorie P sont devenues actions de catégorie Pbis) | | | | | | | |
| 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 relation | 19.484 € | 0 € | 19.484 | 753.927 | 1 € | 753.927 € | 1 € |
| 22 mai 2015 | Division par 5 du nominal | NA | NA | NA | 3.769.635 | 0,20 € | 753.927 € | NA |
| 8 juillet 2015 | Conversion automatique des actions de préférence en actions ordinaires | NA | NA | NA | 3.769.635 | 0,20 € | 753.927 € | NA |
| 10 juillet 2015 | Augmentation de capital – 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 € |

| 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 |
|--------------------|--|--------------|---|-------------------------|---------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------------------|
| 26 décembre 2015 | Exercice de BSA | 1.200 € | 49.200 € | 6.000 | 6.195.501 | 0,20 € | 1.239.100,20 € | 8,40 € |
| 4 août 2016 | Augmentation de capital – Constatation de l'exercice de BSPCE | 57.680 € | 52.080 € | 28.000 | 6.223.501 | 0,20 € | 1.244.700,20 € | 1,86 € |
| 3 avril 2017 | Augmentation de capital – Emission d'actions ordinaires | 223.489,90 € | 2.961.239,85 € | 1.117.449 | 7.340.950 | 0,20 € | 1.468.190 € | 2,65 € |
| 3 avril 2017 | Augmentation de capital – Emission d'actions ordinaires | 38.596,40 € | 511.402,3 € | 192.982 | 7.533.932 | 0,20 € | 1.506.786,40 € | 2,65 € |
| 16 mai 2017 | Augmentation de capital – Conversion de 30 bons d'émission d'obligations | 24.489,80 € | Montant total de la conversion : 376.604,08 € | 122.449 | 7.656.381 | 0,20 | 1.531.276,20 | Prix de conversion : 2,45 € |
| 16 mai 2017 | Augmentation de capital – Conversion de 45 bons d'émission d'obligations | 36.734,60 € | Montant total de la conversion : 564.906,12 € | 183.673 | 7.840.054 | 0,20 | 1.568.010,80 | Prix de conversion : 2,45 € |
| 27 mai 2017 | Augmentation de capital – Conversion de 25 bons d'émission d'obligations | 20.491,80 € | Montant de la conversion : 272.264,34 € | 102.459 | 7.942.513 | 0,20 | 1.588.502,60 | Prix de conversion : 2,44 € |
| 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 | 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€ |

| 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 |
|--------------------|---|--------------|--|-------------------------|---------------------------------------|-----------------|----------------|----------------------------|
| | d'émission d'obligations | | | | | | | |
| 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 31 décembre 2018 | | Au 31 décembre 2016 | |
|---------------------------------------|---------------------|------------------------------------|---------------------|------------------------------------|
| | 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 | 1,07% |
| Administrateurs ⁽²⁾ | 12 635 | 0,01% | 17 365 | 0,28% |
| Fonds SEVENTURE PARTNERS | 0 | 0,00% | 482 313 | 7,75% |

| | | | | |
|---|-------------------|--------------|------------------|--------------|
| Fonds CM-CIC | 0 | 0,00% | 554 487 | 8,91% |
| 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 | 20,78% |
| Salariés autre que fondateurs | 43 044 | 0,32% | 25 000 | 0,40% |
| METABRAIN RESEARCH | 0 | 0,00% | 408 635 | 6,57% |
| Actions auto-détenues au 31 décembre 2018 | 88 987 | 0,66% | 38 121 | 0,61% |
| Flottant | 11 782 810 | 87,52% | 3 337 081 | 53,62% |
| 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 2018, 6.000 actions.
Monsieur Jean-Gérard GALVEZ détenait, à la date du 31 décembre 2018, indirectement, via la participation de H.M Conseils, 11.365 actions.

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

Légalement Obligatoires (BALO) un avis de réunion contenant les mentions prévues par les textes en vigueur.

La convocation des assemblées générales est réalisée par l'insertion dans un journal habilité à recevoir les annonces légales dans le département du siège social et, en outre, au Bulletin des Annonces Légales et Obligatoires (BALO).

Toutefois, si toutes les actions de la Société sont nominatives, les insertions prévues à l'alinéa précédent peuvent être remplacées par une convocation faite, aux frais de la Société, par lettre simple ou recommandée adressée à chaque actionnaire. Cette convocation peut également être transmise par un moyen électronique de télécommunication mis en œuvre dans les conditions réglementaires.

Tout actionnaire pourra également, si le Conseil le décide au moment de la convocation de l'assemblée, participer et voter aux assemblées par visioconférence ou par tous moyens de télécommunication permettant leur identification, dans les conditions et suivant les modalités prévues par la loi et les décrets.

Toute Assemblée irrégulièrement convoquée peut être annulée. Toutefois, l'action en nullité n'est pas recevable lorsque tous les actionnaires étaient présents ou représentés.

Article 26 – Ordre du jour de l'assemblée

L'ordre du jour des assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Toutefois, un ou plusieurs actionnaires remplissant les conditions légales ont la faculté de requérir, dans les conditions prévues par la loi, l'inscription à l'ordre du jour de points ou de projets de résolutions. La demande d'inscription de projets de résolutions est accompagnée du texte des projets de résolution qui peuvent être assortis d'un bref exposé des motifs.

Ces points ou ces projets de résolutions sont inscrits à l'ordre du jour de l'assemblée et portés à la connaissance des actionnaires.

L'assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour.

Néanmoins, elle peut, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs administrateurs et procéder à leur remplacement.

L'ordre du jour de l'assemblée ne peut être modifié sur deuxième convocation.

Lorsque l'assemblée est appelée à délibérer sur des modifications de l'organisation économique ou juridique de l'entreprise sur lesquelles le comité d'entreprise a été consulté en application de l'article L.2323-6 du Code du travail, l'avis de celui-ci lui est communiqué.

Article 27 – Admission aux assemblées

Tout actionnaire peut participer personnellement, par mandataire, ou par correspondance aux assemblées générales, de quelque nature qu'elles soient.

Il est justifié du droit de participer aux assemblées générales :

- pour les actions nominatives, par leur inscription dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, au deuxième jour ouvré précédent l'assemblée à zéro heure, heure de Paris ;
- pour les actions au porteur, par leur enregistrement dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité, au deuxième jour ouvré précédent à l'assemblée à zéro heure, heure de Paris.

L'inscription ou l'enregistrement comptable des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité est constaté par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

Toutefois, le Conseil d'administration peut abréger ou supprimer ces délais, à condition que ce soit au profit de tous les actionnaires.

Les actionnaires qui n'ont pas libéré leurs actions des versements exigibles n'ont pas accès à l'assemblée.

Article 28 – Représentation des actionnaires et vote par correspondance

I. Représentation des actionnaires

Un actionnaire peut se faire représenter par un autre actionnaire, par son conjoint ou par le partenaire avec lequel il a conclu un pacte civil de solidarité ou par toute personne physique ou morale de son choix.

Tout actionnaire peut recevoir les pouvoirs émis par d'autres actionnaires en vue d'être représentés à une assemblée, sans autres limites que celles résultant des dispositions légales fixant le nombre maximal des voix dont peut disposer une même personne tant en son nom personnel que comme mandataire.

II. Vote par correspondance

A compter de la convocation de l'assemblée, un formulaire de vote par correspondance et ses annexes sont remis ou adressés, aux frais de la Société, à tout actionnaire qui en fait la demande par écrit.

La Société doit faire droit à toute demande déposée ou reçue au siège social au plus tard six jours avant la date de réunion.

Article 29 – Bureau de l'assemblée

Les assemblées d'actionnaires sont présidées par le Président du Conseil d'administration ou, en son absence, par un administrateur délégué à cet effet par le Conseil. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

En cas de convocation par les commissaires aux comptes, par un mandataire de justice ou par les liquidateurs, l'assemblée est présidée par celui ou par l'un de ceux qui l'ont convoquée.

Sont scrutateurs de l'assemblée les deux membres de ladite assemblée disposant du plus grand nombre de voix et acceptant cette fonction.

Le bureau de l'assemblée en désigne le secrétaire qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

Article 30 – Procès-verbaux des délibérations

Les délibérations des assemblées d'actionnaires sont constatées par des procès-verbaux établis par les membres du bureau et signés par eux.

Ils indiquent la date et le lieu de réunion, le mode de convocation, l'ordre du jour, la composition du bureau, le nombre d'actions participant au vote et le quorum atteint, les documents et rapports soumis à l'assemblée, un résumé des débats, le texte des résolutions mises aux voix et le résultat des votes.

Les procès-verbaux sont établis sur un registre spécial tenu au siège social dans les conditions réglementaires.

Si, à défaut du quorum requis, une assemblée ne peut délibérer régulièrement, il en est dressé procès-verbal par le bureau de ladite assemblée.

Article 31 – Droit d'information et de contrôle des actionnaires

Avant chaque assemblée, le Conseil d'administration doit mettre à la disposition des actionnaires les documents nécessaires pour permettre à ceux-ci de se prononcer en connaissance de cause et de porter un jugement informé sur la gestion et la marche des affaires de la Société.

A compter de la communication prévue ci-dessus, tout actionnaire a la faculté de poser par écrit des questions auxquelles le Conseil d'administration sera tenu de répondre au cours de l'assemblée.

A toute époque, tout actionnaire a le droit d'obtenir communication des documents que le Conseil d'administration a obligation, selon les cas, de tenir à sa disposition au siège social, ou de lui adresser, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

21.2.6 Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

Franchissements de seuil

Toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 33,33%, 50 %, 66,66%, 90% ou 95 % du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer la Société au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, en précisant le nombre d'actions et de droits de vote détenus. La personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés ainsi que toutes autres informations requises par les textes.

En outre, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 50 % ou 95 % du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer l'Autorité des Marchés Financiers au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, dans les conditions fixées par le règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote dans les conditions prévues par les dispositions du Code de commerce.

21.2.7 Offres publiques

Tant que les titres émis par la Société sont admis aux négociations sur 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 la réalisation de prestations de recherche et de développement nécessitant une expertise en chimie/analyse, en biologie et en pharmacologie-pharmacocinétique (le « **Contrat Cadre** »).

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 premier avenant en date du 1^{er} août 2017 pour une durée de douze (12) mois soit jusqu'au 31 juillet 2018, puis par un deuxième avenant en date du 1^{er} avril 2018 pour une durée de vingt-quatre (24) mois soit jusqu'au 30 mars 2020.

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.

Se référer à la section 19

22.1.2 Contrats de recherche et collaboration

La Société a conclu les contrats de collaboration décrits au 11.1 du présent Document de référence.

22.1.3 Contrats d'exploitation

La Société a conclu les accords d'exploitation et de licences décrits au 11.3 du présent Document de référence.

22.1.4 Règlements de copropriété

La Société a conclu les règlements de copropriété décrits au 11.4 du présent Document de référence.

22.1.5 Convention d'occupation temporaire du domaine public

La Convention d'Occupation de Domaine Public (*se référer à la section 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 la Sorbonne Université. 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 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} juillet 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 deux avenants en date du 22 décembre 2017 et du 7 décembre 2018, la durée du Contrat BlueCompanion SARA DATA a été prolongée jusqu'au 31 octobre 2019.

Se référer à la section 19.

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.

Par avenant en date du 26 novembre 2018, la durée du Contrat BlueCompanion SARA-INT a été prorogée jusqu'au 31 mars 2020.

Se référer à la section 19.

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 ³ | 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 |

22.3 AUTRES CONTRATS

Se référer à la section 19.

³ 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 ANNEXES

26.1 COMPTES ANNUELS DE LA SOCIETE ETABLIS POUR L'EXERCICE CLOS AU 31 DECEMBRE 2018

Bilan – Actif

| BIOPHYTIS | Notes | 31/12/2018 | | | 31/12/2017 |
|---|-------|---------------|--------------|---------------------------|---------------------------|
| | | 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 | 2 429 | 519 | 1 910 | 2 009 |
| Autres immobilisations incorporelles | | | | | |
| IMMOBILISATIONS CORPORELLES | | | | | |
| Terrains | | | | | |
| Constructions | | | | | |
| Installations techniq., matériel, outillage | 3.1 | 216 | 90 | 126 | 130 |
| Autres immobilisations corporelles | 3.1 | 131 | 73 | 58 | 64 |
| Immobilisations en cours | | | | | |
| Avances et acomptes | | | | | |
| IMMOBILISATIONS FINANCIERES | | | | | |
| Autres participations | 3.2 | 296 | 296 | - | - |
| Créances rattachées à des participations | 3.2 | 2 021 | 2 021 | - | - |
| Autres immobilisations financières | 3.2 | 240 | | 240 | 0 |
| TOTAL ACTIF IMMOBILISE | | 5 333 | 2 999 | 2 335 | 2 202 |
| STOCKS ET EN-COURS | | | | | |
| Matières premières, approvisionnements | | | | | |
| Produits intermédiaires et finis | | | | | |
| Marchandises | | | | | |
| Avances, acomptes versés/commandes | | | | - | - |
| CREANCES | | | | | |
| Créances clients & cptes rattachés | 4 | 111 | | 111 | - |
| Autres créances | 4 | 4 688 | | 4 688 | 3 321 |
| Capital souscrit et appelé, non versé | | | | | |
| DIVERS | | | | | |
| Valeurs mobilières de placement | 6 | 185 | 33 | 151 | 138 |
| Disponibilités | 6 | 14 373 | | 14 373 | 20 026 |
| COMPTES DE REGULARISATION | | | | | |
| Charges constatées d'avance | 7 | 660 | | 660 | 235 |
| TOTAL ACTIF CIRCULANT | | 20 016 | 33 | 19 983 | 23 720 |
| Prime de remboursement des obligations | | | | | |
| Ecart de conversion actif | | 11 | | 11 | 25 |
| TOTAL ACTIF | | 25 360 | 3 032 | 22 328 | 25 947 |

Bilan – Passif

| BIOPHYTIS | | | | |
|--|------|-------|-----------------|----------------|
| Bilan - Passif en K€ | | Notes | 31/12/2018 | 31/12/2017 |
| CAPITAUX PROPRES | | | | |
| Capital social ou individuel | 8 | | 2 693 | 2 693 |
| Primes d'émission, de fusion, d'apport | 8 | | 43 727 | 43 727 |
| Ecart de réévaluation | | | - | - |
| Réserve légale | | | - | - |
| Réserves statutaires ou contractuelles | | | - | - |
| Réserves réglementées | | | - | - |
| Autres réserves | | | - | - |
| Report à nouveau | | | (25 123) | (15 840) |
| RESULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte) | | | (14 176) | (9 284) |
| Subventions d'investissements | | | - | - |
| Provisions réglementées | | | - | - |
| TOTAL CAPITAUX PROPRES | | | 7 120 | 21 296 |
| AUTRES FONDS PROPRES | | | | |
| Produits des émissions de titres participatifs | | | - | - |
| Avances conditionnées | 11 | | 1 295 | 966 |
| TOTAL AUTRES FONDS PROPRES | | | 1 295 | 966 |
| PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES | | | | |
| Provisions pour risques | 10 | | 86 | 25 |
| Provisions pour charges | | | - | - |
| TOTAL PROVISIONS | | | 86 | 25 |
| DETTES | | | | |
| Emprunts obligataires convertibles | 12.1 | | - | - |
| Autres emprunts obligataires | 12.1 | | 7 500 | - |
| Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit | 13 | | - | 23 |
| Concours bancaires courants | 14 | | 16 | 7 |
| Emprunts, dettes fin. Divers | 14 | | - | 0 |
| Avances et acomptes reçus sur commandes en cours | | | - | - |
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés | 14 | | 4 845 | 2 401 |
| Dettes fiscales et sociales | 14 | | 1 340 | 1 117 |
| Dettes sur immobilisations et comptes rattachés | 14 | | - | - |
| Autres dettes | 14 | | 114 | 87 |
| COMPTES DE REGULARISATION | | | | |
| Produits constatés d'avance | 7 | | 13 | 26 |
| TOTAL DETTES | | | 13 827 | 3 661 |
| Ecart de conversion passif | | | 1 | - |
| TOTAL PASSIF | | | 22 328 | 25 947 |

Compte de résultat

| BIOPHYTIS | | | | |
|--|-----|-------|-----------------------|-----------------------|
| Compte de résultat en K€ | | Notes | 31/12/2018 12 mois | 31/12/2017 12 mois |
| PRODUITS D'EXPLOITATION | | | | |
| Ventes de marchandises | | | - | - |
| Production vendue | | | - | - |
| CHIFFRE D'AFFAIRES NET | | | | |
| CHIFFRE D'AFFAIRES NET | | | | |
| Production stockée | | | - | - |
| Subventions d'exploitation | | | - | - |
| Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges | 16 | | 22 | 20 |
| Autres produits | | | 0 | 5 |
| TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION | | | | |
| TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION | | | | |
| CHARGES D'EXPLOITATION | | | | |
| Achats de marchandises | | | - | - |
| Variation de stock de marchandises | | | - | - |
| Achats matières premières, autres approvisionnements | | | 407 | 232 |
| Variations de stock de matières premières et approvisionnements | | | - | - |
| Autres achats et charges externes | | | 11 188 | 8 974 |
| Impôts, taxes et versements assimilés | | | 377 | 232 |
| Salaires et traitements | | | 2 505 | 1 431 |
| Charges sociales | | | 1 042 | 645 |
| DOTATIONS D'EXPLOITATION | | | | |
| Dotations aux amortissements sur immobilisations | 3.1 | | 191 | 167 |
| Dotations aux provisions sur actif circulant | | | - | - |
| Dotations aux provisions pour risques et charges | 10 | | 75 | - |
| Autres charges | | | 174 | 87 |
| TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION | | | | |
| TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION | | | | |
| RESULTAT D'EXPLOITATION | | | | |
| RESULTAT D'EXPLOITATION | | | | |
| Produits financiers | 17 | | 52 | 134 |
| Charges financières | 17 | | 1 499 | 217 |
| RESULTAT FINANCIER | | | | |
| RESULTAT FINANCIER | | | | |
| RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS | | | | |
| RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS | | | | |
| Produits exceptionnels | 18 | | 74 | - |
| Charges exceptionnelles | 18 | | - | 2 |
| RESULTAT EXCEPTIONNEL | | | | |
| RESULTAT EXCEPTIONNEL | | | | |
| Participation des salariés aux résultats de l'entreprise | | | - | - |
| Impôts sur les bénéfices | 19 | | (3 133) | (2 545) |
| BENEFICE OU PERTE DE L'EXERCICE | | | | |
| BENEFICE OU PERTE DE L'EXERCICE | | | | |

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 2018.

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 2018 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 8 mars 2019.

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 postérieurs à la clôture

Mars 2019 :

- La tranche D de l'emprunt obligataire non convertible KREOS a été émise le 1^{er} mars 2019 pour 2,5 millions d'euros. Elle porte intérêts au taux de 10% et sera remboursée en 36 mensualités, après un différé de paiement jusqu'en avril 2019. Un dépôt de garantie de 80 K€ a été retenu par KREOS sur le montant reçu. Il sera déduit de la dernière mensualité.

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 14,2 M€, 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 :

- L'emprunt obligataire mis en place avec Kreos Capital V (UK) Ltd (« KREOS ») en septembre 2018 (cf. Note 12.2) ayant donné lieu à un financement additionnel de 2.5 M€ le 1^{er} mars 2019 (cf. Note 1.2).
- Les disponibilités et valeurs mobilières de placement pour 14,5 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 en 2017 avaient été 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

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.

Au cours de l'exercice 2017, chaque tranche de l'ORNANE a été comptabilisée à la date d'émission en autres fonds propres. Les frais relatifs à cet instrument financier ont été immédiatement pris en charge. Ces obligations ont été remboursées en actions ordinaires au cours de l'exercice 2017 (cf. note 12.1).

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€) | 31/12/2017 | Acquisitions | Cessions | 31/12/2018 |
|--|--------------|--------------|----------|--------------|
| Autres postes d'immobilisations incorporelles | 2 406 | 23 | - | 2 429 |
| Total immobilisations incorporelles | 2 406 | 23 | - | 2 429 |
| Installations techniques, matériel et outillages industriels | 185 | 31 | - | 216 |
| Installations générales, agencements, aménagements | 44 | - | - | 44 |
| Matériel de bureau, informatique, mobilier | 58 | 29 | - | 87 |
| Total immobilisations corporelles | 287 | 60 | - | 347 |
| TOTAL GENERAL | 2 693 | 83 | - | 2 776 |

| AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€) | 31/12/2017 | Dotations | Reprises | 31/12/2018 | Valeurs nettes 31/12/2018 |
|--|------------|------------|----------|------------|------------------------------|
| Autres postes d'immobilisations incorporelles | 397 | 122 | - | 519 | 1 910 |
| Total immobilisations incorporelles | 397 | 122 | - | 519 | 1 910 |
| Installations techniques, matériel et outillages industriels | 55 | 34 | - | 90 | 126 |
| Installations générales, agencements, aménagements | 15 | 15 | - | 29 | 15 |
| Matériel de bureau, informatique, mobilier | 24 | 20 | - | 44 | 43 |
| Total immobilisations corporelles | 94 | 69 | - | 163 | 184 |
| TOTAL GENERAL | 491 | 191 | - | 681 | 2 094 |

3.2 Immobilisations financières

| VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€) | 31/12/2017 | Augmentations | Diminutions | 31/12/2018 |
|--|------------|---------------|-------------|--------------|
| Autres participations | 296 | - | - | 296 |
| Créances rattachées à des participations | 603 | 1 418 | - | 2 021 |
| Autres immobilisations financières | 0 | 240 | - | 240 |
| Total immobilisations financières | 899 | 1 658 | - | 2 558 |

| AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€) | 31/12/2017 | Dotations | Reprises | 31/12/2018 | Valeurs nettes 31/12/2018 |
|--|------------|--------------|----------|--------------|------------------------------|
| Autres participations | 296 | - | - | 296 | - |
| Créances rattachées à des participations | 603 | 1 418 | - | 2 021 | - |
| Autres immobilisations financières | - | - | - | - | 240 |
| Total immobilisations financières | 899 | 1 418 | - | 2 317 | 240 |

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 et créances rattachées aux titres de participation de la filiale Biophytis Inc., créée en septembre 2015, pour respectivement 1 K€ et 1 418 K€, intégralement dépréciés ;
- d'un dépôt de garantie sur l'emprunt auprès de KREOS, pour 240 K€ (cf. Note 12.2)

Note 4 : Autres créances

Les tableaux ci-après détaillent les composantes des postes « Créances » au 31 décembre 2018 ainsi que leurs ventilations à un an au plus ou plus d'un an :

| ETATS DES CREANCES (Montants en K€) | 31/12/2018 | | |
|---|---------------------|-----------------------|----------------------|
| | Montant Brut | A 1 an au plus | A plus d'1 an |
| De l'actif immobilisé | | | |
| Créances rattachées à des participations (1) | 2 021 | - | 2 021 |
| Autres immobilisations financières | 240 | - | 240 |
| Total de l'actif immobilisé | 2 262 | - | 2 262 |
| De l'actif circulant | | | |
| Clients - Facture à établir | 111 | 111 | - |
| Etat - Crédit Impôt Recherche (4) | 3 133 | 3 133 | - |
| Etat - Crédit d'impôt compétitivité des entreprises (2) | 5 | 5 | - |
| Taxe sur la valeur ajoutée (3) | 1 368 | 1 368 | - |
| Autres débiteurs | 10 | 10 | - |
| Fournisseurs avoirs à recevoir | 127 | 127 | - |
| Fournisseurs débiteurs | 44 | 44 | - |
| Total de l'actif circulant | 4 798 | 4 798 | - |
| Charges constatées d'avance | 660 | 660 | - |
| Total général | 7 720 | 5 458 | 2 262 |

(1) Les créances rattachées à des participations correspondent aux créances détenues sur la filiale Biophytis Do Brasil pour 603 K€ sur la filiale Biophytis Inc. pour 1 418 K€.

(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) 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 Recherche (« CIR ») l'année suivant sa constatation. La créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») est constitué du CIR 2018 de 3 133 K€ dont le remboursement est attendu sur 2019.

Note 5 : Détail des produits à recevoir

| DETAIL DES PRODUITS A RECEVOIR (Montants en K€) | 31/12/2018 | 31/12/2017 |
|--|-------------------|-------------------|
| Autres créances | | |
| Divers produit à recevoir | - | 4 |
| Total autres créances | - | 4 |
| Total général | - | 4 |

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€) | 31/12/2018 | 31/12/2017 |
|---|-------------------|-------------------|
| Contrat de liquidité | 195 | 327 |
| Comptes à terme | 5 000 | 10 001 |
| Comptes bancaires et caisse | 9 330 | 9 835 |
| Total Valeurs Mobilières de Placement et Trésorerie | 14 525 | 20 163 |

Le contrat de liquidité est constitué :

- d'une réserve de trésorerie pour 43 K€,
- d'actions propres pour 151 K€, dont une dépréciation de 33 K€.

Au 31 décembre 2018, la Société détient un dépôt à terme à échéance en janvier 2019.

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 un établissement spécialisé 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.

Le contrat de liquidité est actuellement confié à la banque Parel.

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€) | 31/12/2018 | 31/12/2017 |
|---|-------------------|-------------------|
| Prestations de recherche | 140 | 182 |
| Locations mobilières | 2 | 2 |
| Honoraires | 476 | 19 |
| Frais de déplacement | 17 | 5 |
| Assurances | 18 | 25 |
| Divers | 6 | 2 |
| Total des charges constatées d'avance | 660 | 235 |

Le montant des charges constatées d'avance ne concerne que des charges d'exploitation.

Les produits constatés d'avance s'élèvent à 13 K€ au 31 décembre 2018 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 2017 et 2018 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 |
| Affectation du résultat 2017 | | - | - | (9 284) | 9 284 | - |
| Résultat net 2018 | | - | - | - | (14 176) | (14 176) |
| Au 31 décembre 2018 | 13 463 413 | 2 693 | 43 727 | (25 123) | (14 176) | 7 120 |

Aucune opération particulière n'est survenue sur l'exercice 2018. Les seuls mouvements sur l'exercice 2018 concernent l'affectation du résultat 2017 et le résultat de l'exercice en cours.

8.2 Composition du capital social et détail par catégories d'actions

| COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL | 31/12/2018 | 31/12/2017 |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Capital (en K€) | 2 693 | 2 693 |
| Nombre d'actions | 13 463 413 | 13 463 413 |
| dont Actions ordinaires | 13 463 413 | 13 463 413 |
| 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 Parel. Au 31 décembre 2018, la Société détient 88 987 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 |
|----------------------|--------------------|----------------|-----------|----------|----------|----------------|--|
| | | 31/12/2017 | Attribués | Exercés | Caducs | 31/12/2018 | |
| BSA _{2015D} | 10/07/2015 | 189 748 | - | - | - | 189 748 | 189 748 |
| Total | | 189 748 | - | - | - | 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 |
|---------------------|--------------------|----------------|-----------|----------|----------|----------------|--|
| | | 31/12/2017 | Attribués | Exercés | Caducs | 31/12/2018 | |
| BSA ₂₀₁₅ | 04/08/2015 | 48 000 | - | - | - | 48 000 | 48 000 |
| BSA ₂₀₁₇ | 21/07/2017 | 72 000 | - | - | - | 72 000 | 72 000 |
| Total | | 120 000 | - | - | - | 120 000 | 120 000 |

La période d'acquisition des droits du plan émis est la suivante :

| Type | Période d'acquisition des droits |
|---------------------|--|
| BSA ₂₀₁₅ | Intégralement acquis à la date d'attribution |
| BSA ₂₀₁₇ | Intégralement acquis à la date d'attribution |

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 |
|-------------------------|--------------------|----------------|-----------|----------|-----------------|----------------|--|
| | | 31/12/2017 | Attribués | Exercés | Caducs | 31/12/2018 | |
| BSPCE ₂₀₁₅₋₁ | 22/05/2015 | 152 000 | - | - | - | 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 | - | - | (10 666) | 116 334 | 116 334 * |
| Total | | 950 200 | - | - | (10 666) | 939 534 | 939 534 |

* 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 31/12/2018 | 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 | | | 98 667 | 49 333 | |
| | TOTAL | | 405 300 | - | - | 355 967 | 49 333 | - |
| Nadine COULM | 04/08/2015 | BSA | 18 000 | | | 18 000 | - | |
| | 21/07/2017 | BSA | 18 000 | | | 12 000 | 6 000 | |
| | TOTAL | | 36 000 | - | - | 30 000 | 6 000 | - |
| Marie Claire JANAILHAC FRITSCH | 04/08/2015 | BSA | 18 000 | | 6 000 | 12 000 | - | |
| | 21/07/2017 | BSA | 18 000 | | | 12 000 | 6 000 | |
| | TOTAL | | 36 000 | - | 6 000 | 24 000 | 6 000 | - |
| Jean Gérard GALVEZ | 04/08/2015 | BSA | 18 000 | | | 18 000 | - | |
| | 21/07/2017 | BSA | 18 000 | | | 12 000 | 6 000 | |
| | TOTAL | | 36 000 | - | - | 30 000 | 6 000 | - |
| Jean M. FRANCHI | 21/07/2017 | BSA | 18 000 | | | 12 000 | 6 000 | |
| | TOTAL | | 18 000 | - | - | 12 000 | 6 000 | - |

Note 10 : Provisions pour risques et charges

| PROVISIONS (montant en K€) | 31/12/2018 | | | | |
|---|------------------------|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Montant début exercice | Dotations | Reprises avec objets | Reprises sans objets | Montant fin exercice |
| Provision pour perte de change | 25 | 11 | (25) | - | 11 |
| Provision pour risques | - | 75 | - | - | 75 |
| Total provisions pour risques et charges | 25 | 86 | (25) | - | 86 |

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 2017 | 119 | 247 | 600 | 966 |
| (+) Encaissement | - | - | 500 | 500 |
| (-) Remboursement | (119) | (52) | - | (171) |
| Au 31 décembre 2018 | - | 195 | 1 100 | 1 295 |

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 fonds ont été reçus le 5 juin 2018.

Les échéances de remboursement prévues au contrat sont les suivantes :

- En cas de réussite : 55 K€ / trimestre du 31 décembre 2018 au 30 septembre 2023 (20 versements)
- En cas d'échec ou de réussite partielle : 55 K€ / trimestre du 31 décembre 2018 au 30 septembre 2020 (8 versements)

Par ailleurs, la convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2018 et au plus tard le 31 mars de chaque année jusqu'au 30 septembre 2023 correspondant à : 35,81 % du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 35,81 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI.

L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser une somme supérieure à l'aide perçue.

Le prélèvement au titre du premier remboursement est intervenu début janvier 2019.

Note 12 : Emprunts obligataires

| EVOLUTION DES EMPRUNTS OBLIGATAIRES (montant en K€) | ORNANEBSA | KREOS Tranches A et B | KREOS Tranche C | TOTAL |
|--|-----------|--------------------------|--------------------|--------------|
| Au 31 décembre 2016 | - | - | - | - |
| (+) Encaissement | 6 000 | - | - | 6 000 |
| (+) Commission d'engagement | 300 | - | - | 300 |
| (-) Conversion | (6 300) | - | - | (6 300) |
| Au 31 décembre 2017 | - | - | - | - |
| (+) Encaissement | - | 4 740 | 2 370 | 7 110 |
| (+) Dépôt de garantie | - | 160 | 80 | 240 |
| (+) Commission d'engagement | - | 100 | 50 | 150 |
| (-) Conversion | - | - | - | - |
| Au 31 décembre 2018 | - | 5 000 | 2 500 | 7 500 |

12.1 Emprunt obligataire ORNANEBSA

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 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.

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 précédent 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).

12.2 Emprunt obligataire KREOS

Le 10 septembre 2018, la Société a conclu un « venture loan agreement » avec Kreos Capital V (UK) Ltd (« KREOS ») tenant lieu de contrat cadre organisant l'émission d'un emprunt obligataire d'un montant pouvant atteindre 10 M€, l'émission de 442 477 bons de souscription d'actions dans le cadre de la tranche A (BSA2018-KREOS) et le nantissement du fonds de commerce de la Société au bénéfice de KREOS.

Caractéristiques de l'emprunt obligataire

- 10 millions d'obligations d'une valeur nominale de 1 € réparties en 4 tranches, pouvant être souscrites de la façon suivante :
 - Tranche A d'un montant de 2,5 M€ souscrite à la date de signature du contrat et composée de 2 057 523 obligations et 442 477 obligations avec BSA attachés ;
 - Tranche B d'un montant de 2,5 M€ et composée de 2 500 000 obligations, souscrite le 10 septembre 2018 ;
 - Tranche C d'un montant de 2,5 M€ et composée de 2 500 000 obligations, souscrite le 17 décembre 2018 ;
 - Tranche D d'un montant de 2,5 M€ et composée de 2 500 000 obligations, souscrite le 1^{er} mars 2019.
- Taux d'intérêt : 10 % par an
- Remboursement en 36 mensualités à partir d'avril 2019.

Caractéristiques des BSA

- Nombre d'action à émettre : 442 477
- Maturité : 7 ans
- Prix d'exercice : 2,67 €

Note 13 : Emprunts auprès des établissements de crédit

| EVOLUTION DES EMPRUNTS AUPRES DES ETABLISSEMENTS DE CREDIT (montant en K€) | OSEO- Prêt participatif | TOTAL |
|---|------------------------------------|--------------|
| Au 31 décembre 2017 | 23 | 23 |
| (+) Encaissement | - | - |
| (-) Remboursement | (23) | (23) |
| Au 31 décembre 2018 | - | - |

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€) | 31/12/2018 | | | |
|---|--------------|----------------|--------------|-----------------|
| | Montant Brut | A 1 an au plus | De 1 à 5 ans | A plus de 5 ans |
| Avances conditionnées | | | | |
| Avances conditionnées | 1 295 | 327 | 968 | - |
| Total des avances conditionnées | 1 295 | 327 | 968 | - |
| Dettes financières | | | | |
| Concours bancaires courants | 16 | 16 | - | - |
| Total des dettes financières | 16 | 16 | - | - |
| Dettes d'exploitation | | | | |
| Fournisseurs et comptes rattachés | 4 845 | 4 845 | - | - |
| Personnel et comptes rattachés | 465 | 465 | - | - |
| Sécurité sociale et autres organismes sociaux | 437 | 437 | - | - |
| Taxe sur la valeur ajoutée | 257 | 257 | - | - |
| Autres impôts, taxes et versements assimilés | 180 | 180 | - | - |
| Autres dettes | 114 | 114 | - | - |
| Total des dettes d'exploitation | 6 299 | 6 299 | - | - |
| Total général | 7 609 | 6 641 | 968 | - |

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€) | 31/12/2018 | 31/12/2017 |
|---|--------------|--------------|
| Emprunts auprès d'établissements de crédit | | |
| Intérêts courus à payer | - | 0 |
| Total emprunts auprès d'établissements de crédit | - | 0 |
| Concours bancaires courants | | |
| Frais à payer | 16 | 7 |
| Total concours bancaires courants | 16 | 7 |
| Dettes fournisseurs et comptes rattachés | | |
| Fournisseurs - Factures non parvenues | 2 497 | 859 |
| Total dettes fournisseurs et comptes rattachés | 2 497 | 859 |
| Dettes fiscales et sociales | | |
| Personnel - provision congés payés | 208 | 152 |
| Personnel charges à payer | 258 | 220 |
| Charges sociales à payer | 244 | 211 |
| Etat - charges à payer | 63 | 53 |
| Total des dettes fiscales et sociales | 772 | 637 |
| Autres dettes | 114 | 87 |
| Total autres dettes | 114 | 87 |
| Total général | 3 399 | 1 591 |

Note 16 : Transfert de charges

| TRANSFERTS DE CHARGES (Montants en K€) | 31/12/2018 | 31/12/2017 |
|---|------------|------------|
| Remboursement sécurité sociale IJSS | 2 | - |
| Avantages en nature accordés aux salariés | 20 | 20 |
| Total des transferts de charges | 22 | 20 |

Note 17 : Produits et charges financiers

| PRODUITS FINANCIERS (Montants en K€) | 31/12/2018 | 31/12/2017 |
|---|-------------------|-------------------|
| Produits d'intérêts | 20 | 10 |
| Produits sur cession d'actions propres | 1 | 106 |
| Gains de change | 6 | 7 |
| Reprise provision sur perte change | 25 | - |
| Reprise dépréciation des actions propres | - | 11 |
| Total des produits financiers | 52 | 134 |

| CHARGES FINANCIERES (Montants en K€) | 31/12/2018 | 31/12/2017 |
|---|-------------------|-------------------|
| Charges sur cession d'actions propres | 100 | 35 |
| Provision pour perte de change | 11 | 25 |
| Dotation pour dépréciation des actions propres | 33 | - |
| Dotation pour dépréciation des comptes courants | 1 046 | 150 |
| Charges d'intérêts | 136 | 2 |
| Charges financières KREOS | 160 | - |
| Pertes de change | 13 | 4 |
| Total des charges financières | 1 499 | 217 |

Note 18 : Produits et charges exceptionnels

| PRODUITS EXCEPTIONNELS (Montants en K€) | 31/12/2018 | 31/12/2017 |
|--|-------------------|-------------------|
| Produits exceptionnels sur opérations de gestion | 74 | - |
| Total des produits exceptionnels | 74 | - |

| CHARGES EXCEPTIONNELLES (Montants en K€) | 31/12/2018 | 31/12/2017 |
|--|-------------------|-------------------|
| Valeur nette comptable des éléments de l'actif cédés | - | 2 |
| Total des charges exceptionnelles | - | 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 2018 est un produit relatif au Crédit Impôt Recherche (CIR) et s'est élevé à 3 133 K€.

Le montant des déficits fiscaux indéfiniment reportables dont dispose la Société s'établit à 51 393 K€ au 31 décembre 2018.

Le taux d'impôt applicable à Biophytis est le taux en vigueur en France, soit 28%. Ce taux diminuera progressivement 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 | 31/12/2018 | | | | Total |
|--|---|-------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|------------|
| | | Rémunération fixe | Rémunération variable | Avantage en nature | Jetons de présence | |
| Mr Stanislas VEILLET | Président Directeur Général depuis le 22 mai 2015 | 225 | 45 | 20 | - | 290 |
| Mr Jean-Gérard GALVEZ | Membre du Conseil d'Administration | - | - | - | 36 | 36 |
| Mme Micheline KERGOAT | Membre du Conseil d'Administration | - | - | - | - | - |
| Mme Nadine COULM | Membre du Conseil d'Administration | - | - | - | 36 | 36 |
| Mme Marie-Claire JANAILHAC-FRITSCH | Membre du Conseil d'Administration | - | - | - | 6 | 6 |
| Mme Jean M. FRANCHI | Membre du Conseil d'Administration | - | - | - | 36 | 36 |
| Mr Dimitri BATSI | Membre du Conseil d'Administration | - | - | - | 30 | 30 |
| Mr Eric ROWINSKY | Membre du Conseil d'Administration | - | - | - | 30 | 30 |
| Total rémunérations des dirigeants | | 225 | 45 | 20 | 174 | 464 |

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.

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 | 31/12/2018 | 31/12/2017 |
|--|--------------------------------------|--------------------------|
| | Cadres | Cadres |
| Age de départ à la retraite | Départ volontaire entre 65 et 67 ans | |
| Conventions collectives | Industrie pharmaceutique | Industrie pharmaceutique |
| Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA) | 1,57% | 1,30% |
| Table de mortalité | INSEE 2017 | INSEE 2017 |
| Taux de revalorisation des salaires | 2% | 2% |
| Taux de turn-over | Moyen | Moyen |
| Taux de charges sociales | 43% | 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€) | 31/12/2018 | 31/12/2017 |
|--|------------|------------|
| Montant des engagements | 189 | 114 |

21.2 Baux commerciaux

Locations immobilières

Contrat de location qui a expiré le 15 décembre 2018

Adresse : Sorbonne Université (anciennement Pierre et Marie Curie)
4 place Jussieu - 75005 Paris

Surface : 274,85 m²

Durée : 15 décembre 2016 – 15 décembre 2018

Redevance annuelle : 90 700,50 € HT

Contrat de location mis en place le 15 décembre 2018

Adresse : Sorbonne Université (anciennement Pierre et Marie Curie)
4 place Jussieu - 75005 Paris

Surface : 638,15 m²

Durée : 15 décembre 2018 – 15 décembre 2019 (renouvelable deux fois par voie d'avenant)

Redevance annuelle : 215 011,87 € HT

Travaux : Prise en charge par Sorbonne Université de travaux à hauteur de 100 K€

Charges et engagements

| Lieu | Contrats de location immobilière | Date de début effectif du bail | Date de fin du bail | Charges de location HC au 31/12/2018 | Engagement jusqu'à la prochaine période de résiliation | | |
|-------|--|--------------------------------|---------------------|--------------------------------------|--|--------------|-----------------|
| | | | | | A 1 an au plus | De 1 à 5 ans | A plus de 5 ans |
| Paris | Sorbonne Université - laboratoire et bureaux | 15/12/2018 | 15/12/2019 | 77 | 215 | - | - |

21.3 Engagements au titre des dettes financières

Engagements donnés (en K€)

| Emprunt | Engagements donnés | Nominal | Montant résiduel au 31/12/2018 |
|--|--|---------|--------------------------------|
| Avance remboursable BPI - projet "Sarcob" | 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. | 260 | 195 |
| 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 | 1 100 |

21.4 Location financement

| CREDIT BAIL (Montants en K€) | 31/12/2018 | 31/12/2017 |
|--|------------|------------|
| Valeur d'origine | 181 | 181 |
| Amortissements : | | |
| - cumuls exercices antérieurs | 71 | 35 |
| - dotations de l'exercice | 36 | 36 |
| Total | 107 | 71 |
| Redevances payées | | |
| - cumuls exercices antérieurs | 105 | 53 |
| - redevances de l'exercice | 53 | 53 |
| Total | 158 | 105 |
| Redevances restant à payer | | |
| - à un an au plus | - | 53 |
| - à plus d'un an et cinq ans au plus | - | - |
| - à plus de cinq ans | - | - |
| Total | - | 53 |
| Valeur résiduelle | | |
| - à un an au plus | 45 | 45 |
| - à plus d'un an et cinq ans au plus | - | - |
| - à plus de cinq ans | - | - |
| Total | 45 | 45 |
| Montant pris en charge dans l'exercice | 53 | 53 |

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 2018 | Exercice 2017 |
|-------------------------------|---------------|---------------|
| Cadres | 21,7 | 14,4 |
| Total effectifs moyens | 21,7 | 14,4 |

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) | 202 | (237) | 94,6% | 295 | - | 603 | (4) | - | Dépréciation sur titres de participation : 295 K€ Dépréciation sur créance rattachée : 603 K€ Taux de clôture : 4,4440 Taux moyen : 4,3085 |
| BIOPHYTIS INC (Etats-Unis) | 0 | (371) | 100% | 1 | - | 1 418 | (1 054) | - | Dépréciation sur titres de participation : 1 K€ Dépréciation sur créances rattachées : 1 418 K€ Taux de clôture : 1,1450 Taux moyen : 1,1810 |

Note 24 : Honoraires des commissaires aux comptes

| Montant HT en K€ | 31/12/2018 | | 31/12/2017 | |
|---|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | GRANT THORNTON | ERNST & YOUNG | GRANT THORNTON | ERNST & YOUNG |
| Mission de commissariat aux comptes | 43 | 46 | 43 | 45 |
| Services autre que la certification aux comptes | 17 | 237 | 17 | 136 |
| Sous total | 60 | 283 | 60 | 181 |
| Autres prestations rendues | | | | |
| - Fiscale | - | - | - | - |
| - Autres | - | - | - | - |
| Sous total | - | - | - | - |
| Total | 60 | 283 | 60 | 181 |

26.2 RAPPORT DU COMMISSAIRE AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS 2018

GRANT THORNTON

Membre français de Grant Thornton International

29, rue du Pont

92200 Neuilly-sur-Seine

S.A. au capital de €2.297.184

632 013 843 R.C.S. Nanterre

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 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

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 annuels de la société Biophytis relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations les plus importantes auxquelles nous avons procédé, selon notre jugement professionnel, ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués, sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues et sur la présentation d'ensemble des comptes.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-4 du Code de commerce.

Informations relatives au gouvernement d'entreprise

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

Autres informations

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

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;

il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 20 mai 2019

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON

Membre français de Grant Thornton International

ERNST & YOUNG et Autres

Olivier Bochet

Frédéric Martineau

26.3 PROPRIETE INTELLECTUELLE

Brevets

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|---|---|--|-------------------------------------|-----------------|-----------------------|------------|------------------|------------------|-------------------------|---|
| FR478/15869 (Famille S1) – 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 | Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René | 30/11/2007 | FR0759478 | 05/06/2009 | FR2924346 | 30/11/2007 | Délivré (19/02/2010) | Revendications modifiées après publication. 12ème annuité payée. Prochaine annuité 30/11/2019. Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 23/11/2016. |
| WO | 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 | PCT/FR2008 /052088 | 11/06/2009 | WO200907 1804 | 30/11/2007 | | Entré en phase nationale (AU, BR, CA, CN, EP, IN, JP, RU, US). |
| AU | Utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique | Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS | Veillet Stanislas Lafont René | 19/11/2008 | AU20080332 981 | 11/06/2009 | AU2008332 981 | 30/11/2007 | Délivré (25/09/2014) | 11ème annuité payée. Prochaine annuité 19/11/2019. Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 07/10/2016. |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|------|---|---|-------------------------------------|-----------------|-------------------|------------|-----------------|------------------|-------------------------|---|
| BR | Utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique | Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS | Veillet Stanislas Lafont René | 19/11/2008 | PI0820455-1 | 29/09/2015 | PI0820455-1 | 25/06/2009 | Examen en cours | 11ème annuité payée. Prochaine annuité 19/11/2019. |
| CA | Utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique | Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS | Veillet Stanislas Lafont René | 19/11/2008 | CA2706821 | 11/06/2009 | CA2706821 | 30/11/2007 | Abandon (Juin 2016) | |
| CN | Utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique | Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS | Veillet Stanislas Lafont René | 19/11/2008 | CN20088118 514 | 02/11/2011 | CN102231 986 | 30/11/2007 | Délivré (22/01/2014) | 11ème annuité payée Prochaine annuité 19/11/2019. Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 9/11/2016. |
| EP | Utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique | Biophytis Sorbonne Université CNRS | Veillet Stanislas Lafont René | 19/11/2008 | EP08856497 .6 | 18/08/2010 | EP2217255 | 30/11/2007 | Délivrance en cours | 11ème annuité payée. Prochaine annuité 19/11/2019 dans les pays validés. Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS et Sorbonne Université. |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|------|---|--|-------------------------------------|-----------------|---------------------|------------|------------------|------------------|---------------------------|--|
| IN | 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 | IN3976DELN P2010 | 11/11/2011 | | 30/11/2007 | Abandon (Juillet 2018) | |
| JP | 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 | JP20100535 430 | 17/02/2011 | JP2011504 921 | 30/11/2007 | Abandon (Mai 2014) | |
| RU | Utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique | Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS | Veillet Stanislas Lafont René | 19/11/2008 | RU20100126 625 | 10/01/2012 | RU201012 6625 | 30/11/2007 | Délivré (27/08/2013) | 11ème annuité payée. Prochaine annuité 19/11/2019. |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|---|---|--|---|-----------------|-----------------------|------------|------------------|------------------|-------------------------|---|
| US | Use of phytoecdysones in the preparation of a composition for acting on metabolic syndrome | Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS | Veillet Stanislas Lafont René | 19/11/2008 | US12745315 | 10/02/2011 | US2011033 561 | 30/11/2007 | Délivré (07/08/2012) | Prochaine annuité entre 03/11/2018 et 07/08/2019. Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 06/09/2016. |
| FR280/24498 (Famille S2) – 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 | 10/11/2011 | Délivré (27/12/2013) | 8ème annuité payée. Prochaine annuité 30/11/2019. 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. |
| WO | Phytoecdysones pour leur utilisation dans la stabilisation du poids | Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Lafont René Clement Karine | 12/11/2012 | PCT/FR2012 /052600 | 16/05/2013 | WO201306 8704 | 10/11/2012 | | Entré en phase nationale (CN, EP, JP, US). |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|---|---|--|---|-----------------|----------------------|------------|------------------|------------------|-------------------------|--|
| | après un régime amincissant | | Rizkalla Salwa Veillet Stanislas Foucault Anne-Sophie Dioh Waly | | | | | | | |
| CN | 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 | CN20120085 5214.8 | 30/07/2014 | CN103957 727 | 10/11/2012 | Délivré (14/09/2016) | 7ème annuité payée. Prochaine annuité 12/11/2019. |
| EP | Phytoecdysones pour leur utilisation dans la stabilisation du poids après un régime amincissant | 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) | 7ème annuité payée. Prochaine annuité 12/11/2019. Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 16/11/2016. |
| Brevet Européen EP2775859 : Brevet Validé dans les pays suivants : Autriche, Belgique, Bulgarie, Suisse, République Tchèque, Allemagne, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande-Bretagne, Grèce, Hongrie, Croatie, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Suède, Turquie. | | | | | | | | | | |
| JP | Phytoecdysones pour leur utilisation dans la stabilisation du poids | Institut Biophytis Sorbonne Université | Lafont René Clement Karine | 12/11/2012 | JP20145405 42 | 11/12/2014 | JP2014533 256 | 10/11/2012 | Délivré (01/06/2018) | Prochaine annuité 4ème 01/06/2021. |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|--------|---|---|---|-----------------|--------------------|------------|-------------------|------------------|------------------------------------|--|
| | après un régime amincissant | | Rizkalla Salwa Veillet Stanislas Foucault Anne-Sophie Dioh Waly | | | | | | | |
| JP DIV | Phytoecdysones pour leur utilisation dans la stabilisation du poids après un régime amincissant | Institut Biophytis Sorbonne Université | Lafont René Clement Karine Rizkalla Salwa Veillet Stanislas Foucault Anne-Sophie Dioh Waly | 13/02/2018 | JP20182306 6 | 12/07/2018 | JP2018109 023 | 10/11/2012 | Délivré (11/01/2019) | Prochaine annuité 4ème 11/01/2022. |
| US | 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 | US20121435 6646 | 16/10/2014 | US2014030 9203 | 10/11/2012 | Abandon (Avril 2017) | Abandonné mais continuité avec nouveau brevet US01 ci-dessous. |
| US01 | 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 | 12/11/2012 | US20153594 77 | 16/03/2017 | US2017007 1955 | 10/11/2011 | Continuation Examen en cours | 4ème Lettre Officielle en cours. |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|--|--|--|--|-----------------|-----------------------|------------|---------------------|------------------|-------------------------|--|
| | | | Veillet Stanislas Foucault Anne-Sophie Dioh Waly | | | | | | | |
| FR519/24479 (Famille S3) - 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 mammifères obèses et/ou sarcopéniques | Biophytis | Veillet Stanislas Lafont René Foucault Anne-Sophie Dioh Waly Quigniart- Boulangé Annie | 13/12/2011 | FR1161519 | 14/06/2013 | FR2983733 | 13/12/2011 | Délivré (22/12/2017) | Revendications modifiées après publication. 8ème annuité payée. Prochaine annuité 31/12/2019. Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 23/11/2016. |
| WO | 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 afont René Foucault Anne-Sophie Dioh Waly Quigniart- Boulangé Annie | 13/12/2012 | PCT/FR2012 /052600 | 20/06/2013 | WO201308 8084 | 13/12/2011 | | Entré en phase nationale (BR, CN, EP, US). |
| BR | 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 | 13/12/2012 | BR11201401 4520 | 19/08/2014 | BR1120140 145202 | 13/12/2011 | Examen en cours | Demande de brevet gérée par cabinet Ariboni. 7ème annuité payée. Prochaine annuité 13/12/2019. |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|--|--|--|--|-----------------|--------------------|------------|------------------|------------------|---|---|
| | | | Quigniert- Boulangé Annie | | | | | | | |
| CN | Phytoecdysones pour leur utilisation dans l'amélioration de la qualité musculaire de mammifères obèses et/ou sarcopéniques | Biophytis Sorbonne Université Institut National de la Recherche Agronomique | Veillet Stanislas Lafont René Foucault Anne-Sophie Dioh Waly Quigniert- Boulangé Annie | 13/12/2012 | CN20128006 6803 | 08/10/2014 | CN104093 409 | 13/12/2011 | Décision d'invalidation du brevet (21/01/2019) | 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 | Biophytis Université Pierre et Marie Curie Institut National de la Recherche Agronomique | Veillet Stanislas Lafont René Foucault Anne-Sophie Dioh Waly Quigniert- Boulangé Annie | 13/12/2012 | EP12813926 .8 | 22/10/2014 | EP2790706 | 13/12/2011 | Délivré (08/05/2019) | 7ème annuité payée. Prochaine annuité 13/12/2019. Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 16/11/2016. |
| Brevet Européen EP2790706 : Brevet en cours de validation dans les pays suivants : Autriche, Belgique, Bulgarie, Suisse, République Tchèque, Allemagne, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande-Bretagne, Grèce, Hongrie, Croatie, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Suède, Turquie. | | | | | | | | | | |
| US | 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 Quigniert- Boulangé Annie | 13/12/2012 | US14364249 | 09/04/2015 | US2015099 022 | 13/12/2011 | Abandon (Mai 2017) | 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 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 Quigniart-Boulangé Annie | 13/12/2012 | US15368655 | 18/05/2017 | US2017013 6041 | 13/12/2011 | Continuation Examen en cours | 3ème Lettre Officielle en cours |
| FR538/30588 (Famille S4) – Composés chimiques et leur utilisation pour l'amélioration de la qualité musculaire (famille de brevets n° 4) | | | | | | | | | | |
| FR | 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 | 20/05/2014 | FR1454538 | 27/11/2015 | FR3021318 | 27/11/2015 | Délivré (28/04/2017) | 5ème annuité payée. Prochaine annuité 31/05/2019. 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 | Composés chimiques et leur utilisation pour l'amélioration de la qualité musculaire | Institut Biophytis | Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck | 20/05/2015 | PCT/FR2015/051332 | 26/11/2015 | WO201517 7469 | 20/05/2014 | | Inscription au RIB de la cession de Metabrain Research à Biophytis |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|------|---|---|---|-----------------|--------------------|------------|-----------------|------------------|-------------------------|---|
| | | | Durand Jean-Denis Dioh Waly | | | | | | | (Entré en phase nationale : AU, BR, CA, EP). |
| AU | 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 | AU20156312 1 | 12/01/2017 | AU2015631 21 | 20/05/2014 | Délivré (21/03/2019) | 5ème annuité payée. Prochaine annuité 20/05/2020. |
| BR | 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 | BR11201602 7053 | | | 20/05/2014 | Examen en cours | 5ème annuité payée. Prochaine annuité 20/05/2020. |
| CA | 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 | 20/05/2015 | CA2949649 | 26/11/2015 | CA2949649 | 20/05/2014 | Début d'examen 2020 | 5ème annuité payée. Prochaine annuité 20/05/2020. |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|-------|---|---|--|-----------------|---------------------|------------|------------------|------------------|-----------------------------------|--|
| | | | Dioh Waly | | | | | | | |
| CN | 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 | CN20158003 84273 | 22/04/2017 | CN106536 539A | 20/05/2014 | Examen en cours | Annuités à la délivrance 3ème Lettre Officielle en cours |
| 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 | EP15732785 .9 | 29/03/2017 | 3145942 | 20/05/2014 | Délivré (03/04/2019) | En attente de la liste des pays de validations |
| EP 01 | Composés chimiques et leur utilisation pour l'amélioration de la qualité musculaire | Biophytis Sorbonne Université | Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean-Denis Dioh Waly | 20/05/2015 | EP18205305 .8 | 03/04/2019 | EP3461833 | 20/05/2014 | Examen à requérir (03/10/2019) | Prochaine annuité 5ème 31/05/2019 |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|------|---|---|--|-----------------|---------------------|------------|-------------------|------------------|-----------------------------|--------------------------|
| IL | 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 | IL249062 | 31/01/2017 | IL249062 | 20/05/2014 | Examen en cours | Annuités à la délivrance |
| IN | 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 | IN201617043 009 | 20/05/2015 | | 20/05/2014 | Examen en cours | Annuités à la délivrance |
| JP | 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 | JP2017- 513358 | 22/06/2017 | JP2017516 851 | 20/05/2014 | Examen en cours | Annuités à la délivrance |
| KR | Composés chimiques et leur utilisation pour | Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René | 20/05/2015 | KR10201670 35614 | 09/03/2017 | KR2017002 7319 | 20/05/2014 | Examen à déclencher en 2020 | Annuités à la délivrance |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|------|--|--|--|-----------------|------------|------------|-------------------|------------------|-------------------------|---|
| | l'amélioration de la qualité musculaire | | Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean- Denis Dioh Waly | | | | | | | |
| RU | 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 | 201649619 | 20/06/2018 | 201614961 9 | 20/05/2014 | Examen en cours | Annuités à la délivrance 2nde Lettre Officielle en cours |
| US | Composés chimiques et leur utilisation pour l'amélioration de la qualité musculaire | Biophytis Sorbonne Université | Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie Lepifre Franck Durand Jean- Denis Dioh Waly | 20/05/2015 | US15311967 | 10/08/2017 | US2017022 6151 | 20/05/2014 | Délivré (10/04/2018) | Annuités en 2021 |
| US01 | Composés chimiques et leur utilisation pour l'amélioration de la qualité musculaire | Biophytis Sorbonne Université | Veillet Stanislas Lafont René Raynal Sophie | 20/05/2015 | US15949010 | 15/11/2018 | US2018327 444 | 20/05/2014 | Délivrance en cours | Annuités à la délivrance |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|--|--|-------------------------------------|--|-----------------|-----------------------|------------|-------------------|--------------------------|---|---|
| | | | Lepifre Franck Durand Jean- Denis Dioh Waly | | | | | | | |
| FR775/32484 – (Famille S5) - 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 | 02/11/2018 | FR3065644 | 28/04/2017 31/08/2017 | Ajout d'un co- déposant en cours. | 3ème annuité payée. Prochaine annuité 28/04/2020. |
| WO | Extrait de 20- hydroxyecdysone de qualité pharmaceutique, son utilisation et sa préparation | Biophytis Sorbonne Université | Lafont René Dilda Pierre Dioh Waly Dupont Philippe Del Signore Susanna Veillet Stanislas | 30/04/2018 | PCT/EP2018 /061060 | 01/11/2018 | WO2018/1 97731 | 28/04/2017 31/08/2017 | | Délai d'entrée en phases nationales le 28/10/2019 |
| FR1758071 – 32514 (Famille S6) - Utilisation de 20-hydroxyecdysone et ses dérivés dans le traitement des myopathies (famille de brevets n° 6) | | | | | | | | | | |
| FR | Utilisation de 20- hydroxyecdysone et ses dérivés dans le traitement des myopathies | Biophytis Sorbonne Université | Pierre Dilda René Lafont Mathilde Latil Maria Serova Onnik Agbulut Stanislas Veillet | 28/04/2017 | FR1758071 | 02/11/2018 | FR3065642 | 28/04/2017 31/08/2017 | | Examen en cours |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|--|---|-------------------------------|---|-----------------|-------------------|------------|---------------|--------------------------|--------|---|
| WO | Utilisation de 20-hydroxyecdysone et ses dérivés dans le traitement des myopathies | Biophytis Sorbonne Université | Pierre Dilda René Lafont Mathilde Latil Maria Serova Onnik Agbulut Stanislas Veillet | 27/04/2018 | PCT/EP2018/060975 | 01/11/2018 | WO2018/197708 | 28/04/2017 31/08/2017 | | Délai d'entrée en phases nationales le 28.10.2019 |
| FR1851778 – 32865 (Famille S7) – Phytoecdysones pour leur utilisation dans la prévention de la perte de force musculaire lors d'une immobilisation (famille de brevets n° 7) | | | | | | | | | | |
| FR | Phytoecdysones pour leur utilisation dans la prévention de la perte de force musculaire lors d'une immobilisation | Biophytis Sorbonne Université | Pierre Dilda René Lafont Mathilde Latil Stanislas Veillet | 28/02/2018 | FR1851778 | | | | | Examen en cours |
| PCT | Phytoecdysones pour leur utilisation dans la prévention de la perte de force musculaire lors d'une immobilisation | Biophytis Sorbonne Université | Pierre Dilda René Lafont Mathilde Latil Stanislas Veillet | 20/02/2019 | PCT/FR2019/050392 | | | | | Délai d'entrée en phases nationales le 28.08.2020 |
| FR1902726 – 33452 (Famille S8) – Phytoecdysones et leurs dérivés pour leur utilisation dans le traitement de maladies neuromusculaires (famille de brevets n° 8) | | | | | | | | | | |
| FR | Phytoecdysones et leurs dérivés pour leur utilisation dans le traitement de maladies neuromusculaires | Biophytis Sorbonne Université | Pierre Dilda René Lafont Mathilde Latil Stanislas Veillet | 15/03/2019 | FR1902726 | | | | | Début d'examen d'ici décembre 2019 |
| FR1902727 – 33468 (Famille S9) – Phytoecdysones et leurs dérivés pour leur utilisation dans le traitement de l'altération de la fonction respiratoire (famille de brevets n° 9) | | | | | | | | | | |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|--|--|---|---|-----------------|-------------------|------------|------------------|------------------|----------------------------|--|
| FR | Phytoecdysones et leurs dérivés pour leur utilisation dans le traitement de l'altération de la fonction respiratoire | Biophytis Sorbonne Université | Pierre Dilda René Lafont Mathilde Latil Stanislas Veillet | 15/03/2019 | FR1902727 | | | | | Début d'examen d'ici décembre 2019 |
| FR354/22990– (Famille M1) – Composition alimentaire destinée à la protection solaire (famille de brevets n° 10) | | | | | | | | | | |
| FR | Composition alimentaire destinée à la protection solaire | Biophytis | Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly | 25/06/2009 | FR0954354 | 31/12/2010 | FR2947173 | 25/06/2009 | Délivré (27/01/2012) | 10ème annuité payée Prochaine annuité 25/06/2019. Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 23/11/2016. |
| FR (DIV) | Composition alimentaire destinée à la protection solaire | Biophytis | Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly | 10/05/2011 | FR1153996 | 05/08/2011 | FR2955767 | 25/06/2009 | Délivré (16/08/2013) | 10ème annuité payée. Prochaine annuité 25/06/2019. Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 23/11/2016 |
| WO | Composition alimentaire destinée à la protection solaire | Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly | 25/06/2010 | WO2010FR5 1323 | 29/12/2010 | WO201014 9942 | 25/06/2009 | | Entré en phases nationales (AU EP, US) |
| AU | Composition alimentaire destinée à la protection solaire | Institut Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly | 25/06/2010 | AU20100264 314 | 23/02/2012 | AU2010264 314 | 25/06/2009 | Abandonnée (19/02/2015) | |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|---|--|--|---|-----------------|-----------------|------------|---------------|------------------|----------------------|---|
| BR | Composition alimentaire destinée à la protection solaire | Biophytis Sorbonne Université | Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly | 25/06/2010 | PI201010113-6 | 15/03/2016 | PI1010113-6 | 25/06/2009 | Délivré (14/11/2018) | 9ème annuité payée Prochaine annuité .25/06/2019. |
| EP | Composition destinée à la protection solaire | Biophytis Sorbonne Université | Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly | 25/06/2010 | EP10745340.9 | 02/05/2012 | EP2445476 | 25/06/2009 | Délivré (14/11/2018) | 9ème annuité payée Prochaine annuité 25/06/2019. Inscription changement de nom et adresse. BIOPHYTIS 16/11/2016. |
| Brevet Européen EP2445476 : Brevet Validé dans les pays suivants : Belgique, Suisse, Allemagne, Espagne, France, Grande-Bretagne, Irlande, Italie, Pays-Bas, Portugal. | | | | | | | | | | |
| US | Composition alimentaire destinée à la protection solaire | Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René Dioh Waly | 25/06/2010 | US20101338 0768 | 14/06/2012 | US2012149 776 | 25/06/2009 | Délivré (03/11/2015) | Annuité payée 15/04/2019. Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 30/11/2016. |
| FR172/25506 – (Famille M2) – Utilisation de composés et composition pour le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) (famille de brevets n° 11) | | | | | | | | | | |
| 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 | 13/05/2011 | Délivré (07/03/2014) | Revendications modifiées après publication. 8ème annuité payée Prochaine annuité 31/05/2019. 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 (DIV) | 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 | 13/05/2011 | Délivré (05/08/2016) | 8ème annuité payée. Prochaine annuité 31/05/2019. |
| WO | 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 | PCT/FR2012 /000193 | 22/11/2012 | WO201215 6600 | 13/05/2011 | | Entré en phase nationale (BR, EP, JP, US) |
| BR | 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 | BR11201302 93187 | 13/05/2014 | BR112013 0293187 | 13/05/2011 | En attente début d'examen | 8ème annuité payée. Prochaine annuité 10/06/2020. |
| EP | 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 | EP12728639 .1 | 16/04/2014 | EP2717891 | 13/05/2011 | Délivré (14/09/2016) | 7ème annuité payée. Prochaine annuité 31/05/2019. Inscription changement de nom et adresse BIOPHYTIS 23/11/2016 |
| Brevet Européen EP2717891 : Brevet Validé dans les pays suivants : | | | | | | | | | | |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|--|--|---|--|-----------------|--------------------|------------|-------------------|------------------|-------------------------|---|
| Autriche, Belgique, Bulgarie, Suisse, République Tchèque, Allemagne, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grande-Bretagne, Grèce, Hongrie, Croatie, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Suède, Turquie. | | | | | | | | | | |
| JP | Utilisation de composés et composition pour le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) | Biophytis Sorbonne Université | Veillet Stanislas Lafont René Fontaine Valérie Sahel José-Alain | 14/05/2012 | JP20140510 851 | 19/06/2014 | JP2014514 366 | 13/05/2011 | Délivré (26/10/2018) | Prochaine annuité en 2021 |
| JP01 | Utilisation de composés et composition pour le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) | Biophytis Sorbonne Université | Veillet Stanislas Lafont René Fontaine Valérie Sahel José-Alain | 17/02/2017 | JP20172785 1 | 29/06/2017 | JP2017114 892 | 13/05/2011 | Délivré (16/11/2018) | Prochaine annuité en 2021. |
| US | 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 | US20121411 7461 | 30/10/2014 | US2014032 2371 | 13/05/2011 | Abandon (Août 2017) | Abandonnée, l'objet de cette demande reste à l'étude dans USA (div) |
| US01 | 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 | US15688917 | 14/12/2017 | US2017035 4638 | 13/05/2011 | | En attente de début d'examen |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|---|--|---|---|-----------------|-------------------|------------|-----------------|------------------|--------------------------|---|
| FR397/30891 – (Famille M3) – Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien (famille de brevets n° 12) | | | | | | | | | | |
| 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 | 30/04/2015 | En attente de délivrance | 5ème annuité payée. Prochaine annuité 02/05/2020. Inscription au RNB de la cession de Iris Pharma 22/12/2016. |
| WO | Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien | Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José-Alain Fontaine Valérie Elena Pierre-Paul | 28/04/2016 | PCT/FR2016/051001 | 03/11/2016 | WO2016174360 | 30/04/2015 | | Entré en phase nationale (AU, BR, CA, CN, EP, IL, IN, JP, KR, MX, RU, US). |
| AU | Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien | Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José-Alain Fontaine Valérie Elena Pierre-Paul | 28/04/2016 | AU2016256637 | 14/12/2017 | AU2016256637 | 30/04/2015 | | Examen à déclencher le 28.04.2021. |
| BR | Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien | Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René | 28/04/2016 | BR1120170232642 | 07/08/2018 | BR1120170232642 | 30/04/2015 | | Examen en cours, a été déclenché en Avril 2019 |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|------|---|--|---|-----------------|---------------------|------------|-----------------|------------------|--------|--|
| | | | Sahel José- Alain Fontaine Valérie Elena Pierre- Paul | | | | | | | |
| CA | Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien | Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José- Alain Fontaine Valérie Elena Pierre- Paul | 28/04/2016 | CA 2,984,405 | 03/11/2016 | CA 2,984,405 | 30/04/2015 | | Examen à déclencher le 28.04.2021 |
| CN | Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien | Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José- Alain Fontaine Valérie Elena Pierre- Paul | 28/04/2016 | CN20168003 74079 | 16/02/2018 | CN107708 685 | 30/04/2015 | | Examen en cours, déclenché en Avril 2018 |
| EP | Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien | Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José- Alain Fontaine Valérie Elena Pierre- Paul | 28/04/2016 | EP16722319 .7 | 07/03/2018 | EP3288551 | 30/04/2015 | | Délivrance en cours |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|------|--|---|---|-----------------|---------------------|------------|-------------------|------------------|--------|--|
| IL | Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien | Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José-Alain Fontaine Valérie Elena Pierre-Paul | 28/04/2016 | IL255276 | | | 30/04/2015 | | Examen en cours |
| IN | Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien | Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José-Alain Fontaine Valérie Elena Pierre-Paul | 28/04/2016 | IN201717040 968 | | | 30/04/2015 | | Examen en cours, a été déclenché en Avril 2019 |
| JP | Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien | Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José-Alain Fontaine Valérie Elena Pierre-Paul | 28/04/2016 | JP20175565 93 | 12/07/2018 | JP2018518 460 | 30/04/2015 | | Examen en cours, a été déclenché en Avril 2019 |
| KR | Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien | Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José-Alain | 28/04/2016 | KR10201770 34255 | 02/02/2018 | KR2018001 1777 | 30/04/2015 | | Examen à déclencher le 28.04.2021 |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|------|---|--|---|-----------------|----------------------|------------|----------------------|------------------|--------|--|
| | | | Fontaine Valérie Elena Pierre- Paul | | | | | | | |
| MX | Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien | Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José- Alain Fontaine Valérie Elena Pierre- Paul | 28/04/2016 | MX/a/2017/0 13918 | 08/05/2018 | MX/a/2017/ 013918 | 30/04/2015 | | En attente début d'examen |
| RU | Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien | Biophytis Université Pierre et Marie Curie | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José- Alain Fontaine Valérie Elena Pierre- Paul | 28/04/2016 | RU20171414 62 | | | 30/04/2015 | | Examen en cours, a été déclenché en Avril 2019 |
| US | Composition pour la protection des cellules de l'épithélium rétinien | Institut Biophytis Sorbonne Université | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José- Alain Fontaine Valérie Elena Pierre- Paul | 28/04/2016 | US20171414 62 | 11/10/2018 | US2018028 9651 | 30/04/2015 | | Délivrance en cours |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|--|--|--|--|-----------------|----------------------|------------|--------------------|------------------|-------------------------|--|
| FR761/4 - Utilisation de 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires (famille de brevets n° 14) | | | | | | | | | | |
| FR | Utilisation de 3-désoxhyanthocyanidines 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 | 27/05/2015 | Délivré (01/09/2017) | Informations fournies par le Cabinet ICOSA |
| WO | Utilisation de 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires | Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS INSERM | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José- Alain Fontaine Valérie | 27/05/2016 | WO2016FR5 1262 | 01/12/2016 | WO201618 9260 | 27/05/2016 | Demande publiée | EP désigné (échéance : 27/11/2017) |
| BR | Utilisation de 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires | Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS INSERM | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José- Alain Fontaine Valérie | 27/05/2016 | BR11201702 5270 8 | 07/08/2018 | BR1120170 25270 | | | En instance |
| CN | Utilisation de 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires | Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS INSERM | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José- Alain Fontaine Valérie | 27/05/2016 | CN20168003 9388.3 | 20/04/2018 | CN107949 382 | | | En instance |

4 En cours de référencement

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|------|--|---|--|-----------------|--------------------|------------|-------------------|------------------|--------|--------------|
| KR | Utilisation de 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires | Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS INSERM | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José- Alain Fontaine Valérie | 27/05/2016 | KR10-2017-7037140 | 21/03/2018 | KR10-2018-0029978 | | | En instance |
| EP | Utilisation de 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires | Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS INSERM | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José- Alain Fontaine Valérie | 27/05/2016 | EP16733153 .7 | 04/11/2018 | EP3302463 | | | En instance |
| IN | Utilisation de 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires | Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS INSERM | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José- Alain Fontaine Valérie | 27/05/2016 | IN201717043 269 | | | | | En instance |
| JP | Utilisation de 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires | Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS INSERM | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José- Alain Fontaine Valérie | 27/05/2016 | JP2018-513919 | 14/06/2018 | JP2018-515626 | | | En instance |
| RU | Utilisation de 3-désoxhyanthocyanidines pour le traitement de maladies oculaires | Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS INSERM | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José- Alain | 27/05/2016 | RU20171456 59 | | | | | En instance |

| Pays | Brevet | Demandeur/ Titulaire | Inventeur (s) | Date demande | No demande | Date pub. | No pub. | Date priorité | Statut | Commentaires |
|------|--|--|--|-----------------|------------------|------------|-------------------|------------------|--------|--------------|
| | | | Fontaine Valérie | | | | | | | |
| US | Utilisation de 3- désoxyanthocyanidi nes pour le traitement de maladies oculaires | Biophytis Université Pierre et Marie Curie CNRS INSERM | Veillet Stanislas Lafont René Sahel José- Alain Fontaine Valérie | 27/05/2016 | US15/577,17 3 | 16/08/2018 | US2018/23 0119 | | | En instance |



Biophytis®