Biophytis
Société anonyme
Au capital de 22.744.048,60 euros
Siège social : 14, avenue de l'Opéra - 75001 Paris
492 002 225 RCS Paris

(la **"Société"**)

AVIS DE CONVOCATION

Les actionnaires de la société **BIOPHYTIS** sont avisés qu'une Assemblée Générale Mixte se tiendra le **26 avril 2021** à **17 heures** à huis clos, hors la présence physique de ses actionnaires.

Avertissement :

Dans le contexte sanitaire actuel et en raison des mesures prises par les pouvoirs publics pour faire face à l'épidémie de Covid-19, conformément à l'article 5 de l'ordonnance n° 2020-321 du 25 mars 2020 portant adaptation des règles de réunion et de délibération des assemblées et organes dirigeants des personnes morales et entités dépourvues de personnalité morale de droit privé en raison de l'épidémie de covid-19 modifiée et prorogée par l'ordonnance n° 2020-1497 du 2 décembre 2020 et du décret n° 2021-255 du 9 mars 2021 portant prorogation et modification de l'ordonnance n° 2020-321 du 25 mars 2020 susvisée, l'Assemblée Générale Mixte objet du présent avis se tiendra à huis clos hors de la présence physique de ses actionnaires ou des autres personnes ayant le droit d'y assister.
Elle pourra être suivie en direct par les actionnaires (modalités disponibles sur le site internet à compter du 9 Avril 2021) et sera accessible en différé sur le site internet de la Société (https://www.biophytis.com/**).**

En conséquence, les actionnaires sont invités à ne pas demander de carte d'admission et à voter par correspondance dans les conditions décrites ci-après.

La documentation liée à l'assemblée générale, notamment le formulaire unique de vote à distance ou par procuration, sera disponible dans la rubrique dédiée à l'assemblée générale sur le site de la Société que nous vous recommandons de consulter régulièrement.

A titre ordinaire :

1. Approbation des comptes sociaux annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2020,

2. Approbation des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2020,

3. Affectation et répartition du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2020,

4. Approbation des conventions règlementées visées aux articles L.225-38 et suivants du Code de commerce,

5. Approbation de l'avenant au contrat de transfert de droits de propriété intellectuelle conclu en date du 22 mai 2019 entre la Société et son Président-Directeur Général,

6. Approbation de la conclusion de conventions d'indemnisation entre la Société et les administrateurs de la Société,

7. Fixation des jetons de présence,

8. Approbation des amortissements et dépenses relevant de l'article 39-4 du Code général des impôts au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020,

9. Approbation du quitus donné au président et aux membres du Conseil d'administration de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020,

A titre extraordinaire

10. Délégation de compétence 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 des valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance avec suppression du droit préférentiel de souscription et sans indication de bénéficiaires, par une offre au public,

11. Délégation de compétence 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 avec maintien du droit préférentiel de souscription, soit l'incorporation au capital de bénéfices, réserves ou primes,

12. Délégation de compétence 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 avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de bénéficiaires,

13. Délégation de compétence 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 avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de bénéficiaires,

14. Délégation de compétence 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 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,

15. Délégation de compétence 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 avec suppression du droit préférentiel de souscription par voie d'offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens de l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier (placement privé) et dans la limite de 20% du capital social par an,

16. Autorisation à donner au Conseil d'administration à l'effet d'augmenter le nombre d'actions et/ou de 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 précédentes ("*option de surallocation*"),

17. Délégation de pouvoirs au Conseil d'administration pour procéder, dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-129-1 du Code de commerce, à une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au bénéfice des salariés de la Société adhérents à un Plan d'Epargne Entreprise à instituer par la Société dans les conditions prévues à l'article L. 3332-18 et suivants du Code du travail,

18. Fixation du plafond global des autorisations d'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance,

A titre ordinaire

19. Autorisation à donner au Conseil d'administration en vue de l'achat par la Société de ses propres actions conformément à l'article L. 22-10-62 du Code de commerce,

A titre extraordinaire

20. Décisions à prendre en application de l'article L. 225-248 du Code de commerce (poursuite de l'activité sociale malgré les pertes)

21. Autorisation à donner au Conseil d'administration à l'effet de réduire le capital social de la Société par voie d'annulation d'actions acquises au titre de tout programme de rachat d'actions,

22. Délégation de compétence au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission de bons de souscription d'actions ordinaires (BSA_{2021}) avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de bénéficiaires,

23. Autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise ($BSPCE_{2021}$) avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de bénéficiaires,

24. Autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de procéder à l'attribution gratuite d'actions à émettre ou existantes (AGA_{2021}) avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de bénéficiaires,

25. Autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de consentir des options de souscription et/ou d'achat d'actions ($Options_{2021}$) au profit de catégories de bénéficiaires,

A titre ordinaire

26. Renouvellement du mandat d'administrateur de Monsieur Dimitri Batsis ;

27. Renouvellement du mandat d'administrateur de Madame Nadine Coulm ;

28. Renouvellement du mandat d'administrateur de Monsieur Stanislas Veillet ;

29. Renouvellement du mandat de Grant Thornton en tant que commissaire aux comptes co-titulaire de la Société ;

30. Non-renouvellement du mandat de INSTITUT DE GESTION ET D'EXPERTISE COMPTABLE - IGEC en tant que commissaire aux comptes suppléant de la Société ;

31. Pouvoirs en vue de l'accomplissement des formalités.

_____

Modalités de participation à l'assemblée

Tout actionnaire, quel que soit le nombre d'actions qu'il possède, peut participer à cette assemblée.

L'actionnaire dispose de plusieurs possibilités pour participer à l'assemblée :

- soit voter par correspondance ;
- soit donner pouvoir au président de l'assemblée ou se faire représenter par son conjoint, le partenaire avec lequel il a conclu un pacte civil de solidarité ou un autre actionnaire.

En vertu de l'article R. 22-10-30 du Code de commerce, si l'actionnaire décide de se faire représenter par une personne autre que son conjoint ou le partenaire avec lequel il a conclu un pacte civil de solidarité, le mandataire choisi doit informer l'actionnaire de tout fait lui permettant de mesurer le risque de poursuite par le mandataire d'un intérêt autre que le sien. Cette information porte notamment sur le fait que le mandataire contrôle la Société, fait partie d'un organe de gestion, d'administration, de surveillance de la Société ou est employé par cette dernière.

Les actionnaires peuvent obtenir le formulaire unique de vote à distance ou par procuration sur simple demande adressée par lettre simple à CACEIS Corporate Trust – Service Assemblées Générales Centralisées - 14, rue Rouget de Lisle – 92862 ISSY-LES-MOULINEAUX Cedex 9. Cette demande ne pourra être satisfaite que si elle est reçue à cette adresse six (6) jours au moins avant la date de l'assemblée.

Tout actionnaire ayant déjà exprimé son vote à distance ou envoyé un pouvoir peut choisir un autre mode de participation à l'Assemblée Générale, sous réserve que son instruction en ce sens parvienne à la Société dans les délais de réception des pouvoirs et/ou vote par correspondance prévus à l'article 7 du décret n°2020-418 du 10 avril 2020 prorogé par le Décret n° 2020-1614 du 18 décembre 2020.

Conformément à l'ordonnance n° 2020-321 du 25 mars 2020 portant adaptation des règles de réunion et de délibération des assemblées et organes dirigeants des personnes morales et entités dépourvues de personnalité morale de droit privé en raison de l'épidémie de covid-19 modifiée et prorogée par l'ordonnance n° 2020-1497 du 2 décembre 2020 ainsi que du décret n°2021-255 du 9 mars 2021 qui proroge jusqu'au 31 juillet 2021 la durée d'application de l'ordonnance no 2020-321 du 25 mars 2020, aucune carte d'admission ne pourra être adressée aux actionnaires qui en feraient la demande. Le formulaire unique de vote à distance ou par procuration doit être retourné à CACEIS Corporate Trust, exclusivement aux fins de voter par correspondance ou de donner pouvoir au Président de l'assemblée générale ou donner mandat à toute autre personne.

<u>Voter ou donner procuration par Internet</u>

Les actionnaires peuvent transmettre leurs instructions de vote, donner ou révoquer une procuration au Président de l'Assemblée Générale ou à toute autre personne mandatée (pour voter par correspondance) par Internet, avant l'Assemblée Générale, sur le site VOTACCESS dans les conditions décrites ci-après :

- **pour les actionnaires détenant leurs actions au nominatif (pur ou administré) :** l'actionnaire au nominatif pourra accéder au site VOTACCESS via le site OLIS Actionnaire à l'adresse https://www.nomi.olisnet.com:
    - Les actionnaires au nominatif pur devront se connecter au site OLIS Actionnaire avec leurs codes d'accès habituels. Leur identifiant de connexion sera rappelé sur le formulaire de vote par correspondance ;
    - Les actionnaires au nominatif administré devront se connecter au site OLIS Actionnaire à l'aide de l'identifiant de connexion internet rappelé sur le formulaire de vote.

Après s'être connecté au site OLIS Actionnaire, l'actionnaire au nominatif devra suivre les indications données à l'écran afin d'accéder au site VOTACCESS et voter ou désigner ou révoquer un mandataire. Si l'actionnaire n'est plus en possession de son identifiant et/ou mot de passe, il peut en faire la demande par courrier à CACEIS Corporate Trust, Direction des Opérations – Relations Investisseurs – 14 rue Rouget de Lisle – 92130 Issy-Les-Moulineaux ou par mail à ct-contact@caceis.com. Les informations de connexion seront adressées par voie postale.

– **pour les actionnaires au porteur :** il appartient à l'actionnaire au porteur de se renseigner afin de savoir si son établissement teneur de compte est connecté ou non au site VOTACCESS et, le cas échéant, prendre connaissance les conditions d'utilisation du site VOTACCESS.

  Si l'établissement teneur de compte de l'actionnaire est connecté au site VOTACCESS, l'actionnaire devra s'identifier sur le portail Internet de son établissement teneur de compte avec ses codes d'accès habituels. Il devra ensuite suivre les indications données à l'écran afin d'accéder au site VOTACCESS et voter ou désigner ou révoquer un mandataire. Il est précisé que seuls les actionnaires au porteur, dont l'établissement teneur de compte a adhéré au site VOTACCESS pourront voter (ou désigner ou révoquer un mandataire) en ligne.

  Si l'établissement teneur de compte de l'actionnaire n'est pas connecté au site VOTACCESS, la notification de la désignation et de la révocation d'un mandataire peut toutefois être effectuée par voie électronique conformément aux dispositions de l'article R. 22-10-24 du Code de commerce en envoyant un courriel à l'adresse électronique suivante : ct-mandataires-assemblees@caceis.com. Ce courriel doit comporter en pièce jointe une copie numérisée du formulaire de vote par procuration précisant les nom, prénom, adresse et références bancaires complètes de l'actionnaire ainsi que les nom, prénom et adresse du mandataire désigné ou révoqué, accompagné de l'attestation de participation délivrée par l'intermédiaire habilité.

  Le mandataire adresse ses instructions pour l'exercice des mandats dont il dispose, à CACEIS Corporate Trust par courrier électronique à l'adresse : ct-mandataires-assemblees@caceis.com au plus tard le quatrième jour précédant la date de l'Assemblée Générale (soit jusqu'au 22 avril 2021). Le formulaire doit porter les nom, prénom et adresse du mandataire, la mention « En qualité de mandataire », et doit être daté et signé. Il joint une copie des pièces justificatives permettant son identification complète et la justification de ses délégations de pouvoirs (cas des personnes morales).

  Pour pouvoir être prises en compte par la Société, les désignations ou les révocations de mandats exprimées par voie électronique devront être reçues au plus tard le quatrième jour précédant la date de l'Assemblée Générale (soit jusqu'au 22 avril 2021). Seules les notifications de désignation ou de révocation de mandat pourront être adressées à l'adresse électronique susvisée, toute autre demande ou notification portant sur un autre objet ne pourra être prise en compte et/ou traitée.

  L'accès à la plateforme VOTACCESS sera ouvert à compter du **2 avril 2021 à 10 heures**, heure de Paris, et prendra fin la veille de l'assemblée générale, soit le **25 avril 2021 à 15 heures** (heure de Paris).

  Il est recommandé aux actionnaires de ne pas attendre les derniers jours pour se connecter à la plateforme VOTACCESS et voter afin d'éviter toute saturation de celle-ci.

Voter par correspondance ou par procuration par voie postale

Les actionnaires souhaitant voter par correspondance ou être représentés en donnant pouvoir au Président de l'Assemblée Générale ou à un mandataire pourront :

- **pour les actionnaires au nominatif (pur et administré) :** renvoyer le formulaire unique de vote par correspondance ou par procuration qui lui sera adressé avec la convocation, à l'adresse

suivante : CACEIS Corporate Trust – Service Assemblées Générales Centralisées - 14, rue Rouget de Lisle – 92862 ISSY-LES-MOULINEAUX Cedex 9.

- **Pour les actionnaires au porteur :** demander le formulaire unique de vote par correspondance ou par procuration auprès de l'intermédiaire qui gère ses titres, à compter de la date de convocation de l'assemblée. Une fois complété par l'actionnaire, ce formulaire sera à retourner à l'établissement teneur de compte qui l'accompagnera d'une attestation de participation et l'adressera à CACEIS Corporate Trust – Service Assemblées Générales Centralisées - 14, rue Rouget de Lisle – 92862 ISSY-LES-MOULINEAUX Cedex 9.

Les actionnaires souhaitant être représentés devront adresser leur formulaire unique à CACEIS Corporate Trust selon les modalités indiquées ci-avant, étant précisé que les formulaires devront être parvenus à CACEIS Corporate Trust dûment complétés et signés au plus tard à J-3, soit le **23 avril 2021**, à défaut de quoi, ils ne pourront être pris en compte.

Justification du droit de participer à l'assemblée

Conformément à l'article R. 22-10-28 du Code de commerce, seront admis à participer à l'assemblée les actionnaires qui justifieront de leur qualité par l'inscription en compte des titres à leur nom ou au nom de l'intermédiaire inscrit régulièrement pour leur compte au deuxième jour ouvré précédant l'assemblée soit **22 avril 2021** à zéro heure, heure de Paris, (ci-après « **J-2** ») soit dans les comptes de titres nominatifs, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par un intermédiaire habilité.

Pour les actionnaires au nominatif, cette inscription en compte des titres à J-2 dans les comptes de titres nominatifs est suffisant pour leur permettre de participer à l'assemblée.

Pour les actionnaires au porteur, ce sont les intermédiaires habilités qui tiennent les comptes de titres au porteur qui justifient directement de la qualité d'actionnaire de leurs clients auprès du centralisateur de l'assemblée (CACEIS Corporate Trust – Service Assemblées Générales Centralisées - 14, rue Rouget de Lisle – 92862 ISSY-LES-MOULINEAUX Cedex 9) par la production d'une attestation de participation qu'ils annexent au formulaire unique de vote à distance ou par procuration

Questions écrites

Tout actionnaire peut poser des questions écrites à la Société.

Ces questions doivent être adressées au siège social de la Société, par lettre recommandée avec accusé de réception ou par voie de télécommunication électronique à l'adresse suivante : **investors@biophytis.com**,au plus tard le deuxième jour ouvré précédant la date de l'assemblée générale. Elles doivent être accompagnées d'une attestation d'inscription en compte.

Droit de communication des actionnaires

Tous les documents qui, d'après la loi, doivent être communiqués aux assemblées générales, seront tenus dans les délais légaux à la disposition des actionnaires au siège social.

Le Conseil d'Administration.

Biophytis
Société anonyme
Au capital de 22.744.048,60 euros
Siège social : 14, avenue de l'Opéra - 75001 Paris
492 002 225 RCS Paris

(la **"Société"**)

TEXTE DES RESOLUTIONS PROPOSEES A L'ASSEMBLEE GENERALE MIXTE EN DATE DU 26 AVRIL 2021

A titre ordinaire

Première résolution

Approbation des comptes sociaux annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2020

L'Assemblée Générale, après avoir revu le rapport du conseil d'administration de la Société (le « **Conseil d'administration** ») et le rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels, approuve dans toutes leurs parties les comptes sociaux annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2020, tels qu'ils ont été présentés, faisant apparaître une perte de (15.939.872,90) euros.

Elle approuve en conséquence les opérations traduites par ces comptes ou résumées dans ces rapports.

L'Assemblée Générale rappelle que, du fait de la perte constatée dans les comptes sociaux annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2019 qui lui ont été présentés lors de l'assemblée générale en date du 28 mai 2020, les capitaux propres de la Société sont devenus inférieurs à la moitié du capital social. Par conséquent, la décision de la poursuite de l'activité de la Société fait l'objet d'une résolution séparée (20ème résolution) présentée à l'Assemblée Générale.

Deuxième résolution

Approbation des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2020

L'Assemblée Générale, après avoir revu le rapport du Conseil d'administration et le rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés, approuve dans toutes leurs parties les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020, tels qu'ils ont été présentés, faisant apparaître une perte nette de (17 053 950,68) euros.

Elle approuve en conséquence les opérations traduites par ces comptes ou résumées dans ces rapports.

Troisième résolution

Affectation et répartition du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2020

L'Assemblée Générale, sur proposition du Conseil d'administration, décide d'affecter la perte de l'exercice clos le 31 décembre 2020 d'un montant de (15.939.872,90) euros, en totalité à la prime d'émission, qui sera ainsi portée de 17.505.603,68 euros à 1.565.730,78 euros.

Par ailleurs, l'Assemblée Générale décide d'imputer à hauteur de 1.565.730,78 euros la prime d'émission afin d'affecter 1.565.730,78 euros au compte « report à nouveau ». A la suite de cette opération, le report à nouveau sera ainsi porté de (12.507.311,55) euros à (10.941.580,77) euros et la prime d'émission sera de 0 euros.

L'Assemblée Générale rappelle, conformément à la loi, qu'il n'a pas été versé de dividendes au titre des trois exercices précédents.

Quatrième résolution

Approbation des conventions règlementées visées aux articles L.225-38 et suivants du Code de commerce

L'Assemblée Générale, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, approuve les conventions résumées dans ces rapports.

Cinquième résolution

Approbation de l'avenant au contrat de transfert de droits de propriété intellectuelle conclu en date du 22 mai 2019 entre la Société et son Président-Directeur Général

L'Assemblée Générale, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, approuve la conclusion par la Société le 6 avril 2020 de l'avenant au contrat de transfert de droits de propriété intellectuelle conclu en date du 22 mai 2019 entre la Société et son Président-Directeur Général.

Sixième résolution

Approbation de la conclusion de conventions d'indemnisation entre la Société et les administrateurs de la Société

L'Assemblée Générale, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, approuve la conclusion future par la Société de conventions d'indemnisation entre la Société et les administrateurs de la Société.

Septième résolution

Fixation des jetons de présence

L'Assemblée Générale, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration, décide de fixer, au titre de l'exercice 2021, le montant des jetons de présence par administrateur à 5.000 euros par Conseil d'administration.

Huitième résolution

Amortissements et dépenses relevant de l'article 39-4 du Code général des impôts au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020

L'Assemblée Générale, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration, constate que la Société n'a procédé à aucune réintégration fiscale de frais généraux telle que visée l'article 39-4 du Code Général des Impôts.

Neuvième résolution

Quitus au président et aux membres du Conseil d'administration de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020

L'Assemblée Générale donne quitus au Président ainsi qu'à tous les administrateurs qui ont été en fonction au cours de l'exercice écoulé pour leur gestion pendant cet exercice.

A titre extraordinaire

Dixième résolution

Délégation – Offre au public avec suppression du droit préférentiel de souscription

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et des rapports spéciaux des Commissaires aux comptes sur la suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires sans indication de bénéficiaires, par offre au public de titres financiers, conformément aux dispositions des articles L.225-129 et suivants du Code de commerce, notamment des articles L.225-129-2 à L.225-129-6, L.225-135, L.225-136, L.228-91 à L.228-93,

Après avoir constaté que le capital social est entièrement libéré,

Délègue au Conseil d'administration sa compétence, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure pour celui-ci faculté de subdéléguer, à l'effet de procéder, en une ou plusieurs fois en France ou à l'étranger, dans les proportions, aux époques et selon les modalités qu'il appréciera, en euros ou en monnaie étrangère, ou en toute autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies, à l'émission, sur le marché français et/ou international, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires sans indication de bénéficiaires et par offre au public, d'actions ordinaires de la Société (notamment sous la forme *d'American Depositary Shares*) et/ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès, immédiatement ou à terme, à tout moment ou à date fixe, au capital de la Société (qu'il s'agisse d'actions nouvelles ou existantes), ou de sociétés qui possèderaient directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou de sociétés dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, et/ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, ou pour partie en numéraire et pour partie par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière, les valeurs mobilières représentatives des créances pouvant être émises avec ou sans garantie, sous les formes, taux et conditions que le Conseil d'administration jugera convenables,

Etant précisé que l'émission d'actions de préférence ou de tous les titres ou valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence est exclue de la présente délégation,

Décide de fixer comme suit les limites des montants des émissions autorisées en cas d'usage par le Conseil d'administration de la présente délégation :

- le montant nominal global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées, immédiatement et/ou à terme, en vertu de la présente délégation, ne pourra excéder vingt-huit millions (28.000.000) d'euros ou l'équivalent en toute autre monnaie ou unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies au jour de l'émission, étant entendu que ce montant s'imputera sur la limite du plafond global des augmentations de capital fixé à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale, à ce plafond s'ajoutera, le cas échéant, le montant nominal des actions ordinaires à émettre éventuellement, en cas d'opérations financières nouvelles, pour préserver, conformément aux dispositions légales et réglementaires et, le cas échéant, aux stipulations

contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital, d'options de souscription ou de droits d'attribution gratuite d'actions,

- le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de créances sur la Société susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation ne pourra excéder quarante millions (40.000.000) d'euros ou l'équivalent en toute autre monnaie ou unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies au jour de l'émission, étant entendu que :

    - ce montant s'imputera sur la limite du plafond global des augmentations de capital fixé à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale,

    - ce plafond sera majoré, le cas échéant, de toute prime de remboursement au-dessus du pair,

    - ce plafond ne s'applique pas aux titres de créance dont l'émission serait décidée ou autorisée par le Conseil d'administration conformément à l'article L.228-40 du Code de commerce,

Décide que la présente délégation de compétence est conférée au Conseil d'administration pour une durée de vingt-six (26) mois à compter de la présente Assemblée Générale, date au-delà de laquelle elle sera considérée comme caduque si le Conseil d'administration n'en fait pas usage. La présente délégation met fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée, à l'exception de toute offre réalisée en vertu de ladite autorisation antérieure, en cours à la date de la présente, mais dont le règlement-livraison ne serait pas intervenu à la date de la présente Assemblée Générale.

Décide de supprimer, sans indication de bénéficiaires, le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions et aux valeurs mobilières pouvant être émis dans le cadre de la présente délégation de compétence, conformément aux dispositions de l'article L. 225-135 du Code de commerce,

Prend acte et décide, en tant que de besoin, que la présente délégation de compétence emporte de plein droit, au profit des porteurs de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital de la Société, renonciation expresse par les actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions auxquelles ces valeurs mobilières donnent droit, conformément aux dispositions de l'article L. 225-132 du Code de commerce,

Décide que :

- pour les augmentations de capital, le prix d'émission des actions nouvelles sera fixé par le Conseil d'administration conformément aux dispositions de l'article L. 225-136 1° du Code de commerce et devra être au moins égal à 75% de la moyenne pondérée par les volumes des quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de sa fixation,

- pour les valeurs mobilières donnant accès au capital, y compris les bons de souscription autonomes, le prix d'émission sera fixé par le Conseil d'administration de telle manière que les sommes perçues immédiatement par la Société lors de l'émission des valeurs mobilières en cause, augmentées des sommes susceptibles d'être perçues ultérieurement par la Société pour chaque action attachée et/ou sous-jacente aux valeurs mobilières émises, soient au moins égales au prix minimum visé ci-dessus,

- la conversion, le remboursement et la transformation en actions de chaque valeur mobilière donnant accès au capital se fera, compte tenu de la valeur nominale de ladite valeur mobilière, en un nombre d'actions tel que la somme perçue par la Société, pour chaque action, soit au moins égale au prix minimum visé ci-dessus,

étant toutefois précisé que si, lors de l'utilisation de la présente délégation, les actions de la Société étaient admises aux négociations sur un marché réglementé, le prix serait fixé conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-52 du Code de commerce,

Précise que les opérations visées dans la présente résolution pourront être effectuées à tout moment, y compris en période d'offre publique sur les titres de la Société, dans le respect des dispositions légales et réglementaires applicables,

Décide que le Conseil d'administration aura tous les pouvoirs, avec la faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, pour mettre en œuvre ou non la présente délégation, ainsi que celui d'y surseoir le cas échéant, dans les conditions légales ainsi que dans les limites et conditions précisées ci-dessus, à l'effet notamment de :

- décider l'augmentation de capital et déterminer les valeurs mobilières à émettre, décider l'émission des valeurs mobilières donnant accès à des titres de créance, et, de manière plus générale, décider les émissions dans le cadre de cette délégation,

- décider le montant de l'augmentation de capital et plus généralement le montant de l'émission en cas d'émission de valeurs mobilières, la date et les modalités des émissions, fixer le prix d'émission ainsi que le montant de la prime qui pourra, le cas échéant, être demandée à l'émission,

- fixer le prix d'émission ainsi que le montant de la prime qui pourra, le cas échéant, être demandée à l'émission, dans le cadre des limites posées par la présente résolution,

- déterminer la nature et les caractéristiques des actions ordinaires et des valeurs mobilières à émettre , décider en outre, dans le cas d'obligations ou d'autres titres de créances donnant accès au capital de la Société et/ou donnant droit à l'attribution des titres de créance, de leur caractère subordonné ou non (et, le cas échéant, de leur rang de subordination conformément aux dispositions de l'article L. 228-97 du Code de commerce), fixer leur taux d'intérêt (notamment intérêt à taux fixe ou variable ou à coupon zéro ou indexé), leur durée (déterminée ou indéterminée) ainsi que les autres modalités de l'émission (y compris le fait de leur conférer des garanties ou des suretés) et d'amortissement , ces titres pourraient être assortis de bons donnant droit à l'attribution, à l'acquisition ou à la souscription d'obligations ou d'autres valeurs mobilières représentatives de créances ou prendre la forme d'obligations complexes au sens entendu par les autorités boursières,

- modifier, pendant la durée de vie des titres concernés, les modalités visées ci-dessus, dans le respect des formalités applicables,

- déterminer le mode de libération des actions ordinaires ou des valeurs mobilières à émettre,

- fixer, s'il y a lieu, les modalités d'exercice des droits attachés aux actions ordinaires ou aux valeurs mobilières à émettre et, notamment, arrêter la date, même rétroactive, à compter de laquelle les actions nouvelles (c'est-à-dire les éventuels titres sous-jacents) porteront jouissance, déterminer les modalités d'exercice des droits, le cas échéant, à conversion, échange, remboursement, y compris par remise d'actifs de la Société tels que les actions ou valeurs mobilières déjà émises par la Société, ainsi que toutes autres conditions et modalités de réalisation de l'émission,

- décider, dans l'hypothèse où les souscriptions n'auraient pas absorbé la totalité de l'émission, (i) de limiter le montant de l'émission au montant des souscriptions reçues sous condition que celui-ci atteigne au moins les troisquarts de l'émission décidée et/ou (ii) de répartir librement tout ou partie des titres non souscrits entre les personnes de son choix,

- prévoir la faculté de suspendre éventuellement l'exercice des droits attachés à ces titres en conformité avec les dispositions légales et réglementaires pendant un délai maximum de trois (3) mois,

- à sa seule initiative, imputer les frais d'émission sur le montant des primes qui y sont afférentes et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation de capital,

- fixer et procéder à tous ajustements, afin de prendre en compte l'incidence d'opérations sur le capital de la Société, notamment en cas de modification du nominal de l'action, d'augmentation de capital par incorporation de réserves, d'attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement de titres, de distribution de réserves ou de tous les autres actifs, d'amortissement du capital, ou de toute autre opération portant sur les capitaux propres, et fixer les modalités selon lesquelles sera assurée, le cas échéant, la préservation des droits des titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital,

- constater la réalisation de chaque augmentation de capital et procéder aux modifications corrélatives des statuts,

- prendre toute mesure et décision et faire procéder à toute formalité requise pour l'admission des valeurs mobilières ainsi émises, selon le cas, aux négociations sur un marché boursier nord-américain ou à la cote du marché Euronext Growth d'Euronext Paris et de tout autre marché sur lequel les actions de la Société seraient alors cotées,

- d'une manière générale, passer toute convention, notamment en vue de préserver les droits éventuels de tous titulaires de titres donnant droit immédiatement ou à terme à une quotité du capital social, prendre toutes mesures et effectuer toutes formalités utiles à l'émission, à l'inscription et au service financier des titres émis en vertu de la présente délégation ainsi qu'à l'exercice des droits qui y sont attachés, procéder à toutes formalités et déclarations, requérir toutes autorisations qui s'avèreraient nécessaires à la réalisation et la bonne fin de cette émission et, en général, faire le nécessaire,

Prend acte que les modalités définitives des opérations réalisées en vertu de la présente délégation feront l'objet d'un rapport complémentaire, conforme aux prescriptions des articles L. 225-129-5 et R. 225-116 du Code de commerce, que le Conseil d'administration établira au moment où il fera usage de la présente délégation de compétence qui lui est conférée par la présente Assemblée Générale. Les Commissaires aux comptes établiront également un rapport complémentaire à cette occasion.

Onzième résolution

Délégation – Emission avec maintien du droit préférentiel de souscription

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, conformément aux dispositions des articles L. 225-129 et suivants du Code de commerce, notamment des articles L. 225-129-2 à L. 225-129-6, L. 225-132 à L. 225-134, L. 228-91 à L. 228-93,

Après avoir constaté que le capital social est entièrement libéré,

Délègue au Conseil d'administration sa compétence, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, à l'effet de procéder, en une ou plusieurs fois en France ou à l'étranger, dans les proportions, aux époques et selon les modalités qu'il appréciera, en euros ou en monnaie étrangère, ou en toute autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies, à une ou plusieurs augmentations de capital :

- par l'émission, sur le marché français et/ou international, avec maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions ordinaires de la Société (notamment sous la forme *d'American Depositary Shares*) et/ou de toutes autres valeurs mobilières y compris de bons de souscription ou de bons

d'acquisition émis de manière autonome donnant accès, immédiatement ou à terme, à tout moment ou à date fixe, au capital de la Société (qu'il s'agisse d'actions nouvelles ou existantes) à titre gratuit ou onéreux, ou de sociétés qui possèderaient directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou de sociétés dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, et/ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière,

- et / ou par incorporation au capital de tout ou partie des bénéfices, réserves ou primes dont la capitalisation sera légalement et statutairement possible et sous forme d'attribution d'actions ordinaires gratuites ou d'élévation du nominal des actions existantes ou par l'emploi conjoint de ces deux procédés,

Etant précisé que l'émission d'actions de préférence et de tous les titres ou valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence est exclue de la présente délégation,

Décide de fixer comme suit les limites des montants des émissions autorisées en cas d'usage par le Conseil d'administration de la présente délégation :

- le montant nominal global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées, immédiatement et/ou à terme, en vertu de la présente délégation, ne pourra excéder vingt-huit millions (28.000.000) d'euros ou l'équivalent en toute autre monnaie ou unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies au jour de l'émission, étant entendu que ce montant s'imputera sur la limite du plafond global des augmentations de capital fixé à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale , à ce plafond s'ajoutera, le cas échéant, le montant nominal des actions ordinaires à émettre éventuellement, en cas d'opérations financières nouvelles, pour préserver, conformément aux dispositions légales et réglementaires et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital, d'options de souscription ou de droits d'attribution gratuite d'actions,

- le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de créances donnant accès au capital de la Société ou de sociétés qui possèderaient directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou de sociétés dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, ou donnant droit à un titre de créance, par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière, susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation ne pourra excéder quarante millions (40.000.000) d'euros ou l'équivalent en toute autre monnaie ou unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies au jour de l'émission, étant entendu que :

    - ce montant s'imputera sur la limite du plafond global des augmentations de capital fixé à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale,

    - ce plafond sera majoré, le cas échéant, de toute prime de remboursement au-dessus du pair,

    - ce plafond ne s'applique pas aux titres de créances dont l'émission serait décidée ou autorisée par le Conseil d'administration conformément à l'article L. 228-40 du Code de commerce,

Décide que la présente délégation de compétence est conférée au Conseil d'administration pour une durée de vingt-six (26) mois à compter de la présente assemblée, date au-delà de laquelle elle sera considérée comme caduque si le Conseil d'administration n'en fait pas usage. La présente délégation met fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée.

En cas d'usage par le Conseil d'administration de la présente délégation :

- décide que la ou les émissions seront réservées par préférence aux actionnaires qui pourront souscrire à titre irréductible, proportionnellement au nombre d'actions alors détenues par eux, dans les conditions prévues à l'article L. 225-132 du Code de Commerce,

- prend acte que le Conseil d'administration aura la faculté d'instituer un droit de souscription à titre réductible, conformément aux dispositions de l'article L. 225-133 du Code de commerce,

- prend acte et décide, en tant de besoin, que, dans le cas d'émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières telles que définies ci-dessus, si les souscriptions à titre irréductible et, le cas échéant, à titre réductible, n'ont pas absorbé la totalité de l'émission, le Conseil d'administration pourra utiliser, dans les conditions prévues par les dispositions légales et réglementaires et dans l'ordre qu'il déterminera, l'une et/ou l'autre des facultés ci-après :

    - limiter l'émission au montant des suscriptions reçues, étant précisé qu'en cas d'émission d'actions ordinaires, le montant des souscriptions devra atteindre au moins trois-quarts de l'émission décidée pour que cette limitation soit possible,

    - répartir librement entre les personnes de son choix tout ou une partie des actions ou, dans le cas des valeurs mobilières desdites valeurs mobilières, dont l'émission a été décidée mais n'ayant pas été souscrites à titre irréductible et, le cas échéant, à titre réductible,

    - offrir au public, par offre au public de titres financiers, tout ou partie des actions ou, dans le cas des valeurs mobilières desdites valeurs mobilières non souscrites, sur le marché français et/ou international,

- décide que le Conseil d'administration pourra, d'office et dans tous les cas, limiter l'émission décidée au montant atteint lorsque les actions et/ou les valeurs mobilières non souscrites représentent moins de 3% de ladite émission,

- prend acte et décide, en tant que de besoin, que la présente délégation de compétence emporte de plein droit, au profit des porteurs de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital de la Société, renonciation expresse par les actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions auxquelles ces valeurs mobilières donnent droit, conformément aux dispositions de l'article L. 225-132 du Code de commerce,

Précise que les opérations visées dans la présente résolution pourront être effectuées à tout moment, y compris en période d'offre publique sur les titres de la Société, dans le respect des dispositions légales et réglementaires applicables,

Décide que les émissions de bons de souscription d'actions de la Société pourront être réalisées par offre de souscription mais également par attribution gratuite aux propriétaires d'actions anciennes,

Décide qu'en cas d'attribution gratuite de bons de souscription d'actions, le Conseil d'administration aura la faculté de décider que les droits d'attribution formant rompus ne seront pas négociables et que les titres correspondants seront vendus,

Décide que le Conseil d'administration aura tous les pouvoirs, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, pour mettre en œuvre ou non la présente délégation, ainsi que celui d'y surseoir le cas échéant, dans les conditions légales ainsi que dans les limites et conditions précisées ci-dessus, à l'effet notamment de :

- décider l'augmentation de capital et déterminer les valeurs mobilières à émettre, décider l'émission des valeurs mobilières donnant accès à des titres de créance et, de manière plus générale, décider les émissions dans le cadre de cette délégation,

- décider le montant de l'augmentation de capital et plus généralement le montant de l'émission en cas d'émission de valeurs mobilières donnant accès à des titres de créance, la date et les modalités des émissions, fixer le prix d'émission ainsi que le montant de la prime qui pourra, le cas échéant, être demandée à l'émission,

- déterminer la nature et les caractéristiques des actions ordinaires et des valeurs mobilières à émettre , décider en outre, dans le cas d'obligations ou d'autres titres de créances donnant accès au capital de la Société et/ou donnant droit à l'attribution des titres de créance, de leur caractère subordonné ou non (et, le cas échéant, de leur rang de subordination conformément aux dispositions de l'article L. 228-97 du Code de commerce), fixer leur taux d'intérêt (notamment intérêt à taux fixe ou variable ou à coupon zéro ou indexé), leur durée (déterminée ou indéterminée) ainsi que les autres modalités de l'émission (y compris le fait de leur conférer des garanties ou des suretés) et d'amortissement , ces titres pourraient être assortis de bons donnant doit à l'attribution, à l'acquisition ou à la souscription d'obligations ou d'autres valeurs mobilières représentatives de créances ou prendre la forme d'obligations complexes au sens entendu par les autorités boursières,

- modifier, pendant la durée de vie des titres concernés, les modalités visées ci-dessus, dans le respect des formalités applicables,

- déterminer le mode de libération des actions ordinaires ou des valeurs mobilières à émettre,

- fixer, s'il y a lieu, les modalités d'exercice des droits attachés aux actions ordinaires ou aux valeurs mobilières à émettre et, notamment, arrêter la date, même rétroactive, à compter de laquelle les actions ordinaires nouvelles (c'est-à-dire les éventuels titres sous-jacents) porteront jouissance, déterminer les modalités d'exercice des droits, le cas échéant, à conversion, échange, remboursement, y compris par remise d'actifs de la Société tels que les actions ou valeurs mobilières déjà émises par la Société, ainsi que toutes autres conditions et modalités de réalisation de l'émission,

- prévoir la faculté de suspendre éventuellement l'exercice des droits attachés à ces titres en conformité avec les dispositions légales et réglementaires pendant un délai maximum de trois (3) mois,

- à sa seule initiative, imputer les frais d'émission sur le montant des primes qui y sont afférentes et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation de capital,

- fixer et procéder à tous ajustements, afin de prendre en compte l'incidence d'opérations sur le capital de la Société, notamment en cas de modification du nominal de l'action, d'augmentation de capital par incorporation de réserves, d'attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement de titres, de distribution de réserves ou de tous les autres actifs, d'amortissement du capital, ou de toute autre opération portant sur les capitaux propres, et fixer les modalités selon lesquelles sera assurée, le cas échéant, la préservation des droits des titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital,

- constater la réalisation de chaque augmentation de capital et procéder aux modifications corrélatives des statuts,

- prendre toute mesure et décision et faire procéder à toute formalité requise pour l'admission des valeurs mobilières ainsi émises à la cote du marché Euronext Growth d'Euronext Paris et de tout autre marché sur lequel les actions de la Société seraient alors cotées,

- d'une manière générale, passer toute convention, notamment en vue de préserver les droits éventuels de tous titulaires de titres donnant droit immédiatement ou à terme à une quotité du capital social, prendre toutes mesures et effectuer toutes formalités utiles à l'émission, à l'inscription et au

service financier des titres émis en vertu de la présente délégation ainsi qu'à l'exercice des droits qui y sont attachés, procéder à toutes formalités et déclarations, requérir toutes autorisations qui s'avèreraient nécessaires à la réalisation et la bonne fin de cette émission et, en général, faire le nécessaire,

Prend acte que les modalités définitives des opérations réalisées en vertu de la présente délégation feront l'objet d'un rapport complémentaire, conforme aux prescriptions des articles L. 225-129-5 et R. 225-116 du Code de commerce, que le Conseil d'administration établira au moment où il fera usage de la présente délégation de compétence qui lui est conférée par la présente Assemblée Générale. Les Commissaires aux comptes établiront un rapport complémentaire à cette occasion.

Douzième résolution

Délégation - Emission avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de bénéficiaires

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, conformément aux dispositions des articles L. 225-129 et suivants du Code de commerce, notamment des articles L. 225-129-2, L. 225-135, L. 225-138, L. 228-91 à L. 228-93,

Après avoir constaté que le capital social est entièrement libéré,

Délègue au Conseil d'administration sa compétence, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, à l'effet de procéder, en une ou plusieurs fois en France ou à l'étranger, dans les proportions, aux époques et selon les modalités qu'il appréciera, en euros ou en monnaie étrangère, ou en toute autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies, à l'émission, sur le marché français et/ou international, avec suppression du droit préférentiel de souscription, d'actions ordinaires de la Société (notamment sous la forme *d'American Depositary Shares*) et/ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès, immédiatement ou à terme, à tout moment ou à date fixe, au capital de la Société (qu'il s'agisse d'actions nouvelles ou existantes), ou de sociétés qui possèderaient directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou de sociétés dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, et/ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière, les valeurs mobilières représentatives des créances pouvant être émises avec ou sans garantie, sous les formes, taux et conditions que le Conseil d'administration jugera convenables,

Etant précisé que l'émission d'actions de préférence et de tous les titres ou valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence est exclue de la présente délégation,

Décide, en cas d'usage de la présente délégation par le Conseil d'administration, de fixer comme suit les limites des montants des émissions autorisées :

- le montant nominal global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées, immédiatement et/ou à terme, en vertu de la présente délégation, ne pourra excéder vingt-huit millions (28.000.000) d'euros ou l'équivalent en toute autre monnaie ou unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies au jour de l'émission, étant entendu que ce montant s'imputera sur la limite du plafond global des augmentations de capital fixé à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale , à ce plafond s'ajoutera, le cas échéant, le montant nominal des actions ordinaires à émettre éventuellement, en cas d'opérations financières nouvelles, pour préserver, conformément aux dispositions légales et réglementaires et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital, d'options de souscription ou de droits d'attribution gratuite d'actions,

- le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de créances donnant accès au capital de la Société ou de sociétés qui possèderaient directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou de sociétés dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, ou donnant droit à un titre de créance par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière, susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation ne pourra excéder quarante millions (40.000.000) d'euros ou l'équivalent en toute autre monnaie ou unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies au jour de l'émission, étant entendu que :

    - ce montant s'imputera sur la limite du plafond global des augmentations de capital fixé à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale,

    - ce plafond sera majoré, le cas échéant, de toute prime de remboursement au-dessus du pair,

    - ce plafond ne s'applique pas aux titres de créance dont l'émission serait décidée ou autorisée par le Conseil d'administration conformément à l'article L.228-40 du code de commerce,

Prend acte et décide en tant que de besoin, que la présente délégation de compétence emporte de plein droit au profit des porteurs de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital de la Société, renonciation expresse par les actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions auxquelles ces valeurs mobilières donnent droit, conformément aux dispositions de l'article L.225-132 du Code de commerce,

Décide que la présente délégation de compétence est conférée au Conseil d'administration pour une durée de dix-huit (18) mois à compter de la présente assemblée, date au-delà de laquelle elle sera considérée comme caduque si le Conseil d'administration n'en fait pas usage. La présente délégation met fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée.

Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions et aux valeurs mobilières et titres de créances pouvant être émis dans le cadre de la présente délégation de compétence, au profit de catégories de bénéficiaires, à savoir :

- toute personne physique qui souhaite investir dans une société en vue de bénéficier d'une réduction 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 fiscal, 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 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 souhaitent investir dans une société afin de permettre aux souscripteurs de leurs parts de bénéficier d'une réduction 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, sociétés d'investissement et fonds d'investissement, organismes de placement collectif, organismes, institutions ou entités quelle que soit leur forme, français ou étrangers, 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 ») et les fonds d'investissement de proximité (« FIP »), ayant leur siège social ou leur société de gestion sur le territoire de l'Union Européenne, aux Etats-Unis, en Chine ou au Japon, pour un montant de souscription individuel minimum de 50.000 euros (prime d'émission incluse),

- toute personne morale ou physique 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 et/ou tout titulaire de titres d'une personne morale de droit français ou de droit étranger active dans le secteur de la santé, le secteur biotechnologique et/ou pharmaceutique ayant convenu de céder ses titres de cette personne morale à la Société dans le cadre ou non d'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, sociétés d'investissement et fonds d'investissement, organismes de placement collectif, 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 et fonds d'investissement, organismes de placement collectif, organismes, institutions ou entités quelle que soit leur forme, français ou étrangers, français ou étrangers, qui peuvent investir dans des sociétés françaises cotées sur les marchés Euronext, Euronext Access 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,

- de dirigeants, administrateurs et/ou salariés cadres de la Société souhaitant investir concomitamment à des bénéficiaires visés par les catégories susvisées,

- [de créanciers détenant des créances liquides, certaines et exigibles, sur la Société ayant exprimé leur souhait de voir leur créance convertie en titres de la Société et pour lesquels le Conseil d'administration de la Société jugerait opportun de compenser leur créance avec des titres de la Société (étant précisé, à toutes fins utiles, que toute fiducie mise en place par la Société dans le cadre de la restructuration ou du remboursement de ses dettes entre dans le champ de cette catégorie)], et

- des prestataires de services d'investissement français ou étrangers susceptibles de garantir une telle opération, conformément aux dispositions de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier pour les investisseurs français (investisseurs qualifiés au sens du point e de l'article 2 du règlement (UE) n° 2017/1129 du 14 juin 2017 et cercle restreint d'investisseurs au sens de l'article D. 411-4 du Code monétaire et financier) et aux dispositions équivalentes pour des investisseurs étrangers.

étant entendu que le Conseil d'administration fixera la liste précise des bénéficiaires de cette ou ces émissions d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières réservées, au sein de ces catégories de bénéficiaires ainsi que le nombre de titres à attribuer à chacun d'eux,

Décide que :

- pour les augmentations de capital, le prix d'émission des actions nouvelles sera fixé par le Conseil d'administration et devra être au moins égal à 75% de la moyenne pondérée par les volumes des quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de sa fixation,

- pour les valeurs mobilières donnant accès au capital, y compris les bons de souscription autonomes, le prix d'émission sera fixé par le Conseil d'administration de telle manière que les sommes perçues immédiatement par la Société lors de l'émission des valeurs mobilières en cause, augmentées des sommes susceptibles d'être perçues ultérieurement par la Société pour chaque action attachée et/ou sous-jacente aux valeurs mobilières émises, soient au moins égales au prix le plus bas entre les trois montants suivants :

    - 75% de la moyenne pondérée par les volumes des cours des quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon l'appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de sa fixation, ou

    - 75% de la moyenne pondérée par les volumes des cours des quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon l'appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de la conversion, du remboursement et de la transformation en actions de chaque valeur mobilière donnant accès au capital, ou

    - 75% du plus bas des cours de bourse sur les quinze (15) dernières séances de bourse précédant le jour de la conversion, du remboursement et de la transformation en actions de chaque valeur mobilière donnant accès au capital,

  et la conversion, le remboursement et la transformation en actions de chaque valeur mobilière donnant accès au capital se fera, compte tenu de la valeur nominale de ladite valeur mobilière, en un nombre d'actions tel que la somme perçue par la Société, pour chaque action, soit au moins égale au prix le plus bas entre les trois montants visés ci-dessus,

- pour les valeurs mobilières donnant accès au capital, y compris les bons de souscription autonomes, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du Conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple, lors de leurs exercices, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le Conseil d'administration le juge opportun pour la Société, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix d'émission).

Décide que les actions nouvelles émises au titre des augmentations de capital seront complètement assimilées aux actions anciennes et soumises à toutes les dispositions des statuts et aux décisions des assemblées générales,

Précise que les opérations visées dans la présente résolution pourront être effectuées à tout moment, y compris en période d'offre publique sur les titres de la Société, dans le respect des dispositions légales et réglementaires applicables,

Décide que le Conseil d'administration aura tous les pouvoirs, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, pour mettre en œuvre ou non la présente

délégation, ainsi que celui d'y surseoir le cas échéant, dans les conditions légales ainsi que dans les limites et conditions précisées ci-dessus, à l'effet notamment de :

- décider l'augmentation de capital et déterminer les valeurs mobilières à émettre, décider l'émission des valeurs mobilières donnant accès à des titres de créance et, de manière plus générale, décider les émissions dans le cadre de cette délégation,

- décider le montant de l'augmentation de capital et plus généralement le montant de l'émission en cas d'émission de valeurs mobilières donnant accès à des titres de créance, la date et les modalités de l'augmentation de capital et des émissions,

- fixer le prix d'émission ainsi que le montant de la prime qui pourra, le cas échéant, être demandée à l'émission, dans le cadre des limites posées par la présente résolution,

- déterminer la nature et les caractéristiques des actions ordinaires et / ou des valeurs mobilières à émettre , décider en outre, dans le cas d'obligations ou d'autres titres de créances donnant accès au capital de la Société et/ou donnant droit à l'attribution des titres de créance, de leur caractère subordonné ou non (et, le cas échéant, de leur rang de subordination conformément aux dispositions de l'article L. 228-97 du Code de commerce), fixer leur taux d'intérêt (notamment intérêt à taux fixe ou variable ou à coupon zéro ou indexé), leur durée (déterminée ou indéterminée) ainsi que les autres modalités de l'émission (y compris le fait de leur conférer des garanties ou des suretés) et d'amortissement , ces titres pourraient être assortis de bons donnant droit à l'attribution, à l'acquisition ou à la souscription d'obligations ou d'autres valeurs mobilières représentatives de créances ou prendre la forme d'obligations complexes au sens entendu par les autorités boursières,

- modifier, pendant la durée de vie des titres concernés, les modalités visées ci-dessus, dans le respect des formalités applicables,

- décider, dans l'hypothèse où les souscriptions n'ont pas absorbé la totalité de l'émission, de limiter le montant de l'augmentation de capital au montant des souscriptions reçues sous condition que celui-ci atteigne au moins les trois-quarts de l'émission décidée,

- déterminer le mode de libération des actions ordinaires ou des valeurs mobilières donnant accès au capital à émettre,

- fixer, s'il y a lieu, les modalités d'exercice des droits attachés aux actions ordinaires ou aux valeurs mobilières à émettre et, notamment, arrêter la date, même rétroactive, à compter de laquelle les actions nouvelles (c'est-à-dire les éventuels titres sous-jacents) porteront jouissance, déterminer les modalités d'exercice des droits, le cas échéant, à conversion, échange, remboursement, y compris par remise d'actifs de la Société tels que les actions ou valeurs mobilières déjà émises par la Société, ainsi que toutes autres conditions et modalités de réalisation de l'émission,

- prévoir la faculté de suspendre éventuellement l'exercice des droits attachés à ces titres en conformité avec les dispositions légales et réglementaires pendant un délai maximum de trois (3) mois,

- à sa seule initiative, imputer les frais d'émission sur le montant des primes qui y sont afférentes et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation de capital,

- fixer et procéder à tous ajustements, afin de prendre en compte l'incidence d'opérations sur le capital de la Société, notamment en cas de modification du nominal de l'action, d'augmentation de capital par incorporation de réserves, d'attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement de titres, de distribution de réserves ou de tous les autres actifs, d'amortissement du capital, ou de toute autre opération portant sur les capitaux propres, et fixer les modalités selon lesquelles sera assurée,

le cas échéant, la préservation des droits des titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital,

- constater la réalisation de chaque augmentation de capital et procéder aux modifications corrélatives des statuts,

- prendre toute mesure et décision et faire procéder à toute formalité requise pour l'admission des valeurs mobilières ainsi émises à la cote du marché Euronext Growth d'Euronext Paris et de tout autre marché sur lequel les actions de la Société seraient alors cotées,

- d'une manière générale, passer toute convention, notamment en vue de préserver les droits éventuels de tous titulaires de titres donnant droit immédiatement ou à terme à une quotité du capital social, prendre toutes mesures et effectuer toutes formalités utiles à l'émission, à l'inscription et au service financier des titres émis en vertu de la présente délégation ainsi qu'à l'exercice des droits qui y sont attachés, procéder à toutes formalités et déclarations, requérir toutes autorisations qui s'avèreraient nécessaires à la réalisation et la bonne fin de cette émission et, en général, faire le nécessaire.

Prend acte que les modalités définitives des opérations réalisées en vertu de la présente délégation feront l'objet d'un rapport complémentaire, conforme aux prescriptions des articles L. 225-129-5 et R. 225-116 du Code de commerce, que le Conseil d'administration établira au moment où il fera usage de la présente délégation de compétence qui lui est conférée par la présente Assemblée Générale. Les Commissaires aux comptes établiront également un rapport complémentaire à cette occasion.

Treizième résolution

Délégation - Emission avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de bénéficiaires

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, conformément aux dispositions des articles L. 225-129 et suivants du Code de commerce, notamment des articles L. 225-129-2, L. 225-135, L. 225-138, L. 228-91 à L. 228-93,

Après avoir constaté que le capital social est entièrement libéré,

Délègue au Conseil d'administration sa compétence, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, à l'effet de procéder, en une ou plusieurs fois en France ou à l'étranger, dans les proportions, aux époques et selon les modalités qu'il appréciera, en euros ou en monnaie étrangère, ou en toute autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies, à l'émission, sur le marché français et/ou international, avec suppression du droit préférentiel de souscription, d'actions ordinaires de la Société (notamment sous la forme *d'American Depositary Shares*) et/ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès, immédiatement ou à terme, à tout moment ou à date fixe, au capital de la Société (qu'il s'agisse d'actions nouvelles ou existantes), ou de sociétés qui possèderaient directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou de sociétés dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, et/ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière, les valeurs mobilières représentatives des créances pouvant être émises avec ou sans garantie, sous les formes, taux et conditions que le Conseil d'administration jugera convenables,

Etant précisé que l'émission d'actions de préférence et de tous les titres ou valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence est exclue de la présente délégation,

Décide, en cas d'usage de la présente délégation par le Conseil d'administration, de fixer comme suit les limites des montants des émissions autorisées :

- le montant nominal global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées, immédiatement et/ou à terme, en vertu de la présente délégation, ne pourra excéder vingt-huit millions (28.000.000) d'euros ou l'équivalent en toute autre monnaie ou unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies au jour de l'émission, étant entendu que ce montant s'imputera sur la limite du plafond global des augmentations de capital fixé à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale , à ce plafond s'ajoutera, le cas échéant, le montant nominal des actions ordinaires à émettre éventuellement, en cas d'opérations financières nouvelles, pour préserver, conformément aux dispositions légales et réglementaires et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital, d'options de souscription ou de droits d'attribution gratuite d'actions,

- le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de créances donnant accès au capital de la Société ou de sociétés qui possèderaient directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou de sociétés dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, ou donnant droit à un titre de créance par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière, susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation ne pourra excéder quarante millions (40.000.000) d'euros ou l'équivalent en toute autre monnaie ou unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies au jour de l'émission, étant entendu que :

    - ce montant s'imputera sur la limite du plafond global des augmentations de capital fixé à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale,

    - ce plafond sera majoré, le cas échéant, de toute prime de remboursement au-dessus du pair,

    - ce plafond ne s'applique pas aux titres de créance dont l'émission serait décidée ou autorisée par le Conseil d'administration conformément à l'article L.228-40 du code de commerce,

Prend acte et décide en tant que de besoin, que la présente délégation de compétence emporte de plein droit au profit des porteurs de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital de la Société, renonciation expresse par les actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions auxquelles ces valeurs mobilières donnent droit, conformément aux dispositions de l'article L.225-132 du Code de commerce,

Décide que la présente délégation de compétence est conférée au Conseil d'administration pour une durée de dix-huit (18) mois à compter de la présente assemblée, date au-delà de laquelle elle sera considérée comme caduque si le Conseil d'administration n'en fait pas usage. La présente délégation met fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée.

Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions et aux valeurs mobilières et titres de créances pouvant être émis dans le cadre de la présente délégation de compétence, au profit de catégories de bénéficiaires, à savoir :

- toute personne physique ou morale à laquelle des titres doivent être attribuées en application de toute décision, ordre, injonction et instruction d'une autorité compétente, ayant force exécutoire,

étant entendu que le Conseil d'administration fixera la liste précise des bénéficiaires de cette ou ces émissions d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières réservées, au sein de ces catégories de bénéficiaires ainsi que le nombre de titres à attribuer à chacun d'eux,

Décide que :

- pour les augmentations de capital, le prix d'émission des actions nouvelles sera fixé par le Conseil d'administration et devra être au moins égal à 75% de la moyenne pondérée par les volumes des quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de sa fixation,

- pour les valeurs mobilières donnant accès au capital, y compris les bons de souscription autonomes, le prix d'émission sera fixé par le Conseil d'administration de telle manière que les sommes perçues immédiatement par la Société lors de l'émission des valeurs mobilières en cause, augmentées des sommes susceptibles d'être perçues ultérieurement par la Société pour chaque action attachée et/ou sous-jacente aux valeurs mobilières émises, soient au moins égales au prix le plus bas entre les trois montants suivants :

    - 75% de la moyenne pondérée par les volumes des cours des quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon l'appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de sa fixation, ou

    - 75% de la moyenne pondérée par les volumes des cours des quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon l'appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de la conversion, du remboursement et de la transformation en actions de chaque valeur mobilière donnant accès au capital, ou

    - 75% du plus bas des cours de bourse sur les quinze (15) dernières séances de bourse précédant le jour de la conversion, du remboursement et de la transformation en actions de chaque valeur mobilière donnant accès au capital,

  et la conversion, le remboursement et la transformation en actions de chaque valeur mobilière donnant accès au capital se fera, compte tenu de la valeur nominale de ladite valeur mobilière, en un nombre d'actions tel que la somme perçue par la Société, pour chaque action, soit au moins égale au prix le plus bas entre les trois montants visés ci-dessus,

- pour les valeurs mobilières donnant accès au capital, y compris les bons de souscription autonomes, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du Conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple, lors de leurs exercices, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le Conseil d'administration le juge opportun pour la Société, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix d'émission).

Décide que les actions nouvelles émises au titre des augmentations de capital seront complètement assimilées aux actions anciennes et soumises à toutes les dispositions des statuts et aux décisions des assemblées générales,

Précise que les opérations visées dans la présente résolution pourront être effectuées à tout moment, y compris en période d'offre publique sur les titres de la Société, dans le respect des dispositions légales et réglementaires applicables,

Décide que le Conseil d'administration aura tous les pouvoirs, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, pour mettre en œuvre ou non la présente délégation, ainsi que celui d'y surseoir le cas échéant, dans les conditions légales ainsi que dans les limites et conditions précisées ci-dessus, à l'effet notamment de :

- décider l'augmentation de capital et déterminer les valeurs mobilières à émettre, décider l'émission

des valeurs mobilières donnant accès à des titres de créance et, de manière plus générale, décider les émissions dans le cadre de cette délégation,

- décider le montant de l'augmentation de capital et plus généralement le montant de l'émission en cas d'émission de valeurs mobilières donnant accès à des titres de créance, la date et les modalités de l'augmentation de capital et des émissions,

- fixer le prix d'émission ainsi que le montant de la prime qui pourra, le cas échéant, être demandée à l'émission, dans le cadre des limites posées par la présente résolution,

- déterminer la nature et les caractéristiques des actions ordinaires et / ou des valeurs mobilières à émettre , décider en outre, dans le cas d'obligations ou d'autres titres de créances donnant accès au capital de la Société et/ou donnant droit à l'attribution des titres de créance, de leur caractère subordonné ou non (et, le cas échéant, de leur rang de subordination conformément aux dispositions de l'article L. 228-97 du Code de commerce), fixer leur taux d'intérêt (notamment intérêt à taux fixe ou variable ou à coupon zéro ou indexé), leur durée (déterminée ou indéterminée) ainsi que les autres modalités de l'émission (y compris le fait de leur conférer des garanties ou des suretés) et d'amortissement , ces titres pourraient être assortis de bons donnant droit à l'attribution, à l'acquisition ou à la souscription d'obligations ou d'autres valeurs mobilières représentatives de créances ou prendre la forme d'obligations complexes au sens entendu par les autorités boursières,

- modifier, pendant la durée de vie des titres concernés, les modalités visées ci-dessus, dans le respect des formalités applicables,

- décider, dans l'hypothèse où les souscriptions n'ont pas absorbé la totalité de l'émission, de limiter le montant de l'augmentation de capital au montant des souscriptions reçues sous condition que celui-ci atteigne au moins les trois-quarts de l'émission décidée,

- déterminer le mode de libération des actions ordinaires ou des valeurs mobilières donnant accès au capital à émettre,

- fixer, s'il y a lieu, les modalités d'exercice des droits attachés aux actions ordinaires ou aux valeurs mobilières à émettre et, notamment, arrêter la date, même rétroactive, à compter de laquelle les actions nouvelles (c'est-à-dire les éventuels titres sous-jacents) porteront jouissance, déterminer les modalités d'exercice des droits, le cas échéant, à conversion, échange, remboursement, y compris par remise d'actifs de la Société tels que les actions ou valeurs mobilières déjà émises par la Société, ainsi que toutes autres conditions et modalités de réalisation de l'émission,

- prévoir la faculté de suspendre éventuellement l'exercice des droits attachés à ces titres en conformité avec les dispositions légales et réglementaires pendant un délai maximum de trois (3) mois,

- à sa seule initiative, imputer les frais d'émission sur le montant des primes qui y sont afférentes et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation de capital,

- fixer et procéder à tous ajustements, afin de prendre en compte l'incidence d'opérations sur le capital de la Société, notamment en cas de modification du nominal de l'action, d'augmentation de capital par incorporation de réserves, d'attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement de titres, de distribution de réserves ou de tous les autres actifs, d'amortissement du capital, ou de toute autre opération portant sur les capitaux propres, et fixer les modalités selon lesquelles sera assurée, le cas échéant, la préservation des droits des titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital,

- constater la réalisation de chaque augmentation de capital et procéder aux modifications corrélatives

des statuts,

- prendre toute mesure et décision et faire procéder à toute formalité requise pour l'admission des valeurs mobilières ainsi émises à la cote du marché Euronext Growth d'Euronext Paris et de tout autre marché sur lequel les actions de la Société seraient alors cotées,

- d'une manière générale, passer toute convention, notamment en vue de préserver les droits éventuels de tous titulaires de titres donnant droit immédiatement ou à terme à une quotité du capital social, prendre toutes mesures et effectuer toutes formalités utiles à l'émission, à l'inscription et au service financier des titres émis en vertu de la présente délégation ainsi qu'à l'exercice des droits qui y sont attachés, procéder à toutes formalités et déclarations, requérir toutes autorisations qui s'avèreraient nécessaires à la réalisation et la bonne fin de cette émission et, en général, faire le nécessaire.

Prend acte que les modalités définitives des opérations réalisées en vertu de la présente délégation feront l'objet d'un rapport complémentaire, conforme aux prescriptions des articles L. 225-129-5 et R. 225-116 du Code de commerce, que le Conseil d'administration établira au moment où il fera usage de la présente délégation de compétence qui lui est conférée par la présente Assemblée Générale. Les Commissaires aux comptes établiront également un rapport complémentaire à cette occasion.

Quatorzième résolution

Délégation - Emission 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

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport spécial des Commissaires aux comptes, conformément aux dispositions des articles L. 225-129 et suivants du Code de commerce, notamment des articles L. 225-129-2, L. 225-135, L. 225-138, L. 228-91 à L. 228-93,

Après avoir constaté que le capital social est entièrement libéré,

Délègue au Conseil d'administration sa compétence, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, à l'effet de procéder, en une ou plusieurs fois en France ou à l'étranger, dans les proportions, aux époques et selon les modalités qu'il appréciera, en euros ou en monnaie étrangère, ou en toute autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies, à l'émission, sur le marché français et/ou international, avec suppression du droit préférentiel de souscription, d'actions ordinaires de la Société (notamment sous la forme *d'American Depositary Shares*) et/ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès, immédiatement ou à terme, à tout moment ou à date fixe, au capital de la Société (qu'il s'agisse d'actions nouvelles ou existantes), ou de sociétés qui possèderaient directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou de sociétés dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, et/ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière, les valeurs mobilières représentatives des créances pouvant être émises avec ou sans garantie, sous les formes, taux et conditions que le Conseil d'administration jugera convenables,

Etant précisé que l'émission d'actions de préférence et de tous les titres ou valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence est exclue de la présente délégation,

Décide, en cas d'usage de la présente délégation par le Conseil d'administration, de fixer comme suit les limites des montants des émissions autorisées :

- le montant nominal global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées, immédiatement et/ou à terme, en vertu de la présente délégation, ne pourra excéder vingt-huit millions (28.000.000) d'euros ou l'équivalent en toute autre monnaie ou unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies au jour de l'émission, étant entendu que ce montant s'imputera sur la limite du plafond global des augmentations de capital fixé à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale , à ce plafond s'ajoutera, le cas échéant, le montant nominal des actions ordinaires à émettre éventuellement, en cas d'opérations financières nouvelles, pour préserver, conformément aux dispositions légales et réglementaires et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital, d'options de souscription ou de droits d'attribution gratuite d'actions,

- le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de créances donnant accès au capital de la Société ou de sociétés qui possèderaient directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou de sociétés dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, ou donnant droit à un titre de créance par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière, susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation ne pourra excéder quarante millions (40.000.000) d'euros ou l'équivalent en toute autre monnaie ou unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies au jour de l'émission, étant entendu que :

    - ce montant s'imputera sur la limite du plafond global des augmentations de capital fixé à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale,

    - ce plafond sera majoré, le cas échéant, de toute prime de remboursement au-dessus du pair,

    - ce plafond ne s'applique pas aux titres de créance dont l'émission serait décidée ou autorisée par le Conseil d'administration conformément à l'article L.228-40 du code de commerce,

Prend acte et décide en tant que de besoin, que la présente délégation de compétence emporte de plein droit au profit des porteurs de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital de la Société, renonciation expresse par les actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions auxquelles ces valeurs mobilières donnent droit, conformément aux dispositions de l'article L.225-132 du Code de commerce,

Décide que la présente délégation de compétence est conférée au Conseil d'administration pour une durée de dix-huit (18) mois à compter de la présente assemblée, date au-delà de laquelle elle sera considérée comme caduque si le Conseil d'administration n'en fait pas usage. La présente délégation met fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée.

Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions et aux valeurs mobilières et titres de créances pouvant être émis dans le cadre de la présente délégation de compétence, au profit de catégories de personnes suivantes :

- toute banque ou établissement de crédit, tout prestataire de services d'investissement ou membre d'un syndicat bancaire de placement ou tout fonds d'investissement, français ou étranger, s'engageant à garantir (prise ferme ou « *underwriting* ») la réalisation de la ou des augmentations de capital ou autres émissions susceptibles d'entraîner une ou plusieurs augmentations de capital à terme qui pourraient être réalisés en vertu de la présente délégation dans le cadre de la mise en place d'une ligne de financement en fonds propres,

étant entendu que le Conseil d'administration fixera la liste précise des bénéficiaires de cette ou ces émissions d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières réservées, au sein de cette ou ces catégories de bénéficiaires ainsi que le nombre de titres à attribuer à chacun d'eux,

Prend acte et décide, en tant que de besoin, que la présente délégation de compétence emporte de plein droit, au profit des porteurs de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital de la Société, renonciation expresse par les actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions auxquelles ces valeurs mobilières donnent droit, conformément aux dispositions de l'article L. 225-132 du Code de commerce,

Décide que :

- pour les augmentations de capital, le prix d'émission des actions nouvelles sera fixé par le Conseil d'administration et devra être au moins égal à 75% de la moyenne pondérée par les volumes des quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de sa fixation,

- pour les valeurs mobilières donnant accès au capital, y compris les bons de souscription autonomes, le prix d'émission sera fixé par le Conseil d'administration de telle manière que les sommes perçues immédiatement par la Société lors de l'émission des valeurs mobilières en cause, augmentées des sommes susceptibles d'être perçues ultérieurement par la Société pour chaque action attachée et/ou sous-jacente aux valeurs mobilières émises, soient au moins égales au prix le plus bas entre les trois montants suivants :

    - 75% de la moyenne pondérée par les volumes des cours des quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon l'appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de sa fixation, ou

    - 75% de la moyenne pondérée par les volumes des cours des quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon l'appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de la conversion, du remboursement et de la transformation en actions de chaque valeur mobilière donnant accès au capital, ou

    - 75% du plus bas des cours de bourse sur les quinze (15) dernières séances de bourse précédant le jour de la conversion, du remboursement et de la transformation en actions de chaque valeur mobilière donnant accès au capital,

  et la conversion, le remboursement et la transformation en actions de chaque valeur mobilière donnant accès au capital se fera, compte tenu de la valeur nominale de ladite valeur mobilière, en un nombre d'actions tel que la somme perçue par la Société, pour chaque action, soit au moins égale au prix le plus bas entre les trois montants visés ci-dessus,

- pour les valeurs mobilières donnant accès au capital, y compris les bons de souscription autonomes, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du Conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple, lors de leurs exercices, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le Conseil d'administration le juge opportun pour la Société, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix d'émission).

Décide que les actions nouvelles émises au titre des augmentations de capital seront complètement assimilées aux actions anciennes et soumises à toutes les dispositions des statuts et aux décisions des assemblées générales,

Précise que les opérations visées dans la présente résolution pourront être effectuées à tout moment, y compris en période d'offre publique sur les titres de la Société, dans le respect des dispositions légales et réglementaires applicables,

Décide que le Conseil d'administration aura tous les pouvoirs, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, pour mettre en œuvre ou non la présente délégation, ainsi que celui d'y surseoir le cas échéant, dans les conditions légales ainsi que dans les limites et conditions précisées ci-dessus, à l'effet notamment de :

- décider l'augmentation de capital et déterminer les valeurs mobilières à émettre, décider l'émission des valeurs mobilières donnant accès à des titres de créance et, de manière plus générale, décider les émissions dans le cadre de cette délégation,

- décider le montant de l'augmentation de capital et plus généralement le montant de l'émission en cas d'émission de valeurs mobilières donnant accès à des titres de créance, la date et les modalités de l'augmentation de capital et des émissions,

- fixer le prix d'émission ainsi que le montant de la prime qui pourra, le cas échéant, être demandée à l'émission, dans le cadre des limites posées par la présente résolution,

- déterminer la nature et les caractéristiques des actions ordinaires et / ou des valeurs mobilières à émettre , décider en outre, dans le cas d'obligations ou d'autres titres de créances donnant accès au capital de la Société et/ou donnant droit à l'attribution des titres de créance, de leur caractère subordonné ou non (et, le cas échéant, de leur rang de subordination conformément aux dispositions de l'article L. 228-97 du Code de commerce), fixer leur taux d'intérêt (notamment intérêt à taux fixe ou variable ou à coupon zéro ou indexé), leur durée (déterminée ou indéterminée) ainsi que les autres modalités de l'émission (y compris le fait de leur conférer des garanties ou des suretés) et d'amortissement , ces titres pourraient être assortis de bons donnant droit à l'attribution, à l'acquisition ou à la souscription d'obligations ou d'autres valeurs mobilières représentatives de créances ou prendre la forme d'obligations complexes au sens entendu par les autorités boursières,

- modifier, pendant la durée de vie des titres concernés, les modalités visées ci-dessus, dans le respect des formalités applicables,

- décider, dans l'hypothèse où les souscriptions n'ont pas absorbé la totalité de l'émission, de limiter le montant de l'augmentation de capital au montant des souscriptions reçues sous condition que celui-ci atteigne au moins les trois-quarts de l'émission décidée,

- déterminer le mode de libération des actions ordinaires ou des valeurs mobilières donnant accès au capital à émettre,

- fixer, s'il y a lieu, les modalités d'exercice des droits attachés aux actions ordinaires ou aux valeurs mobilières à émettre et, notamment, arrêter la date, même rétroactive, à compter de laquelle les actions nouvelles (c'est-à-dire les éventuels titres sous-jacents) porteront jouissance, déterminer les modalités d'exercice des droits, le cas échéant, à conversion, échange, remboursement, y compris par remise d'actifs de la Société tels que les actions ou valeurs mobilières déjà émises par la Société, ainsi que toutes autres conditions et modalités de réalisation de l'émission,

- prévoir la faculté de suspendre éventuellement l'exercice des droits attachés à ces titres en conformité avec les dispositions légales et réglementaires pendant un délai maximum de trois (3) mois,

- à sa seule initiative, imputer les frais d'émission sur le montant des primes qui y sont afférentes et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation de capital,

- fixer et procéder à tous ajustements, afin de prendre en compte l'incidence d'opérations sur le capital de la Société, notamment en cas de modification du nominal de l'action, d'augmentation de capital par incorporation de réserves, d'attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement de

titres, de distribution de réserves ou de tous les autres actifs, d'amortissement du capital, ou de toute autre opération portant sur les capitaux propres, et fixer les modalités selon lesquelles sera assurée, le cas échéant, la préservation des droits des titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital,

- constater la réalisation de chaque augmentation de capital et procéder aux modifications corrélatives des statuts,

- prendre toute mesure et décision et faire procéder à toute formalité requise pour l'admission des valeurs mobilières ainsi émises à la cote du marché Euronext Growth d'Euronext Paris et de tout autre marché sur lequel les actions de la Société seraient alors cotées,

- d'une manière générale, passer toute convention, notamment en vue de préserver les droits éventuels de tous titulaires de titres donnant droit immédiatement ou à terme à une quotité du capital social, prendre toutes mesures et effectuer toutes formalités utiles à l'émission, à l'inscription et au service financier des titres émis en vertu de la présente délégation ainsi qu'à l'exercice des droits qui y sont attachés, procéder à toutes formalités et déclarations, requérir toutes autorisations qui s'avèreraient nécessaires à la réalisation et la bonne fin de cette émission et, en général, faire le nécessaire.

Prend acte que les modalités définitives des opérations réalisées en vertu de la présente délégation feront l'objet d'un rapport complémentaire, conforme aux prescriptions des articles L. 225-129-5 et R. 225-116 du Code de commerce, que le Conseil d'administration établira au moment où il fera usage de la présente délégation de compétence qui lui est conférée par la présente Assemblée Générale. Les Commissaires aux comptes établiront également un rapport complémentaire à cette occasion.

Quinzième résolution

Délégation – Placement privé

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et des rapports spéciaux des Commissaires aux comptes, conformément aux dispositions des articles L. 225-129 et suivants du Code de commerce, notamment des articles L. 225-129-2, L. 225-135, L. 225-136, L. 228-91 à L. 228-93 et de l'article 411-2 du Code monétaire et financier,

Après avoir constaté que le capital social est entièrement libéré,

Délègue au Conseil d'administration sa compétence, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, à l'effet de procéder, en une ou plusieurs fois en France ou à l'étranger, dans les proportions, aux époques et selon les modalités qu'il appréciera, en euros ou en monnaie étrangère, ou en toute autre unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies, à l'émission, sur le marché français et/ou international, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires sans indication de bénéficiaires, par une offre visée à l'article L.411-2 du Code monétaire et financier (placement privé) (c'est-à-dire une offre qui s'adresse exclusivement (i) à un cercle restreint d'investisseurs agissant pour compte propre ou à des investisseurs qualifies ou (ii) à des personnes ou entités qui ont déjà la qualité d'associés de la société émettrice des titres de capital ou des parts sociales offerts), d'actions ordinaires de la Société (notamment sous la forme *d'American Depositary Shares*) et/ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès, immédiatement ou à terme, à tout moment ou à date fixe, au capital de la Société (qu'il s'agisse d'actions nouvelles ou existantes), ou de sociétés qui possèderaient directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou de sociétés dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, émises à titre onéreux ou gratuit, et/ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière, les valeurs mobilières représentatives des créances pouvant être émises avec ou sans garantie, sous les

formes, taux et conditions que le Conseil d'administration jugera convenables,

Etant précisé que l'émission d'actions de préférence ou de tous les titres ou valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence est exclue de la présente délégation,

Décide de fixer comme suit les limites des montants des émissions autorisées en cas d'usage par le Conseil d'administration de la présente délégation :

- le montant nominal global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées, immédiatement et/ou à terme, en vertu de la présente délégation, ne pourra excéder vingt-huit millions (28.000.000) d'euros ou l'équivalent en toute autre monnaie ou unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies au jour de l'émission, étant entendu que le montant nominal total de ces augmentations de capital (i) ne pourra excéder les limites prévues par la réglementation applicable au jour de l'émission, soit 20% du capital par an (apprécié à la date de la mise en œuvre de la présente délégation) et (ii) s'imputera sur la limite du plafond global des augmentations de capital fixé à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale , à ce plafond s'ajoutera, le cas échéant, le montant nominal des actions ordinaires à émettre éventuellement, en cas d'opérations financières nouvelles, pour préserver, conformément aux dispositions légales et réglementaires et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital, d'options de souscription ou de droits d'attribution gratuite d'actions,

- le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de créances donnant accès au capital de la Société ou de sociétés qui possèderaient directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou de sociétés dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, ou donnant droit à un titre de créance, par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière, susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation ne pourra excéder quarante millions (40.000.000) d'euros ou l'équivalent en toute autre monnaie ou unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies au jour de l'émission, étant entendu que :

    - ce montant s'imputera sur la limite du plafond global des augmentations de capital fixé à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale,

    - ce plafond sera majoré, le cas échéant, de toute prime de remboursement au-dessus du pair,

    - ce plafond ne s'applique pas aux titres de créances dont l'émission serait décidée ou autorisée par le Conseil d'administration conformément à l'article L.228-40 du Code de commerce,

Décide que la présente délégation de compétence est conférée au Conseil d'administration pour une durée de vingt-six (26) mois à compter de la présente Assemblée Générale, date au-delà de laquelle elle sera considérée comme caduque si le Conseil d'administration n'en fait pas usage. La présente délégation met fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée.

Décide de supprimer, sans indication de bénéficiaires, le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions et aux valeurs mobilières pouvant être émis dans le cadre de la présente délégation de compétence, conformément aux dispositions de l'article L. 225-135 du Code de commerce,

Décide que les émissions susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente résolution pourront l'être par des offres (i) à un cercle restreint d'investisseurs agissant pour compte propre ou à des investisseurs qualifiés ou (ii) à des personnes ou entités qui ont déjà la qualité d'associés de la société émettrice des titres de capital au sens de l'article L.411-2 du Code monétaire et financier,

Prend acte et décide, en tant que de besoin, que la présente délégation de compétence emporte de plein droit, au profit des porteurs de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital de la Société, renonciation expresse par les actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions auxquelles ces valeurs mobilières donnent droit, conformément aux dispositions de l'article L. 225-132 du Code de commerce,

Décide que :

- pour les augmentations de capital, le prix d'émission des actions nouvelles sera fixé par le Conseil d'administration conformément aux dispositions de l'article L. 225-136 1° du Code de commerce et devra être au moins égal à 75% de la moyenne pondérée par les volumes des quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de sa fixation,

- pour les valeurs mobilières donnant accès au capital, y compris les bons de souscription autonomes, le prix d'émission sera fixé par le Conseil d'administration de telle manière que les sommes perçues immédiatement par la Société lors de l'émission des valeurs mobilières en cause, augmentées des sommes susceptibles d'être perçues ultérieurement par la Société pour chaque action attachée et/ou sous-jacente aux valeurs mobilières émises, soient au moins égales au prix le plus bas entre les trois montants suivants :

    - 75% de la moyenne pondérée par les volumes des cours des quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon l'appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de sa fixation, ou

    - 75% de la moyenne pondérée par les volumes des cours des quinze (15), dix (10) ou cinq (5) dernières séances de bourse (selon l'appréciation du Conseil d'administration) précédant le jour de la conversion, du remboursement et de la transformation en actions de chaque valeur mobilière donnant accès au capital, ou

    - 75% du plus bas des cours de bourse sur les quinze (15) dernières séances de bourse précédant le jour de la conversion, du remboursement et de la transformation en actions de chaque valeur mobilière donnant accès au capital,

  et la conversion, le remboursement et la transformation en actions de chaque valeur mobilière donnant accès au capital se fera, compte tenu de la valeur nominale de ladite valeur mobilière, en un nombre d'actions tel que la somme perçue par la Société, pour chaque action, soit au moins égale au prix le plus bas entre les trois montants visés ci-dessus,

- pour les valeurs mobilières donnant accès au capital, y compris les bons de souscription autonomes, le prix d'émission des actions susceptibles de résulter de leur exercice, de leur conversion ou de leur échange pourra le cas échéant être fixé, à la discrétion du Conseil d'administration, par référence à une formule de calcul définie par celui-ci et applicable postérieurement à l'émission desdites valeurs mobilières (par exemple, lors de leurs exercices, conversion ou échange) auquel cas la décote maximale susvisée pourra être appréciée, si le Conseil d'administration le juge opportun pour la Société, à la date d'application de ladite formule (et non à la date de fixation du prix d'émission),

étant toutefois précisé que si, lors de l'utilisation de la présente délégation, les actions de la Société étaient admises aux négociations sur un marché réglementé, le prix serait fixé conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-52 du code de commerce,

Décide que les actions nouvelles émises au titre des augmentations de capital seront complètement assimilées aux actions ordinaires anciennes et soumises à toutes les dispositions des statuts et aux décisions des assemblées générales,

Précise que les opérations visées dans la présente résolution pourront être effectuées à tout moment, y compris en période d'offre publique sur les titres de la Société, dans le respect des dispositions légales et réglementaires applicables,

Décide que le Conseil d'administration aura tous les pouvoirs, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, pour mettre en œuvre ou non la présente délégation, ainsi que celui d'y surseoir le cas échéant, dans les conditions légales ainsi que dans les limites et conditions précisées ci-dessus, à l'effet notamment de :

- décider l'augmentation de capital et déterminer les valeurs mobilières à émettre, décider l'émission des valeurs mobilières donnant accès à des titres de créance et, de manière plus générale, décider les émissions dans le cadre de cette délégation,

- décider le montant de l'augmentation de capital et plus généralement le montant de l'émission en cas d'émission de valeurs mobilières donnant accès à des titres de créance, la date et les modalités des émissions,

- fixer le prix d'émission ainsi que le montant de la prime qui pourra, le cas échéant, être demandée à l'émission,

- déterminer la nature et les caractéristiques des actions ordinaires et des valeurs mobilières à émettre , décider en outre, dans le cas d'obligations ou d'autres titres de créances donnant accès au capital de la Société et/ou donnant droit à l'attribution des titres de créance, de leur caractère subordonné ou non (et, le cas échéant, de leur rang de subordination conformément aux dispositions de l'article L. 228-97 du Code de commerce), fixer leur taux d'intérêt (notamment intérêt à taux fixe ou variable ou à coupon zéro ou indexé), leur durée (déterminée ou indéterminée) ainsi que les autres modalités de l'émission (y compris le fait de leur conférer des garanties ou des suretés) et d'amortissement , ces titres pourraient être assortis de bons donnant droit à l'attribution, à l'acquisition ou à la souscription d'obligations ou d'autres valeurs mobilières représentatives de créances ou prendre la forme d'obligations complexes au sens entendu par les autorités boursières,

- modifier, pendant la durée de vie des titres concernés, les modalités visées ci-dessus, dans le respect des formalités applicables,

- déterminer le mode de libération des actions ordinaires ou des valeurs mobilières à émettre,

- fixer, s'il y a lieu, les modalités d'exercice des droits attachés aux actions ordinaires ou aux valeurs mobilières à émettre et, notamment, arrêter la date, même rétroactive, à compter de laquelle les actions nouvelles (c'est-à-dire les éventuels titres sous-jacents) porteront jouissance, déterminer les modalités d'exercice des droits, le cas échéant, à conversion, échange, remboursement, y compris par remise d'actifs de la Société tels que les actions ou valeurs mobilières déjà émises par la Société, ainsi que toutes autres conditions et modalités de réalisation de l'émission,

- décider, dans l'hypothèse où les souscriptions n'auraient pas absorbé la totalité de l'émission, (i) de limiter le montant de l'émission au montant des souscriptions reçues sous condition que celui-ci atteigne au moins les trois quarts de l'émission décidée et/ou (ii) de répartir librement tout ou partie des titres non souscrits entre les personnes de son choix,

- prévoir la faculté de suspendre éventuellement l'exercice des droits attachés à ces titres en conformiste avec les dispositions légales et réglementaires pendant un délai maximum de trois (3) mois,

- à sa seule initiative, imputer les frais d'émission sur le montant des primes qui y sont afférentes et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation de capital,

- fixer et procéder à tous ajustements, afin de prendre en compte l'incidence d'opérations sur le capital de la Société, notamment en cas de modification du nominal de l'action, d'augmentation de capital par incorporation de réserves, d'attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement de titres, de distribution de réserves ou de tous les autres actifs, d'amortissement du capital, ou de toute autre opération portant sur les capitaux propres, et fixer les modalités selon lesquelles sera assurée, le cas échéant, la préservation des droits des titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital,

- constater la réalisation de chaque augmentation de capital et procéder aux modifications corrélatives des statuts,

- prendre toute mesure et décision et faire procéder à toute formalité requise pour l'admission des valeurs mobilières ainsi émises à la cote du marché Euronext Growth d'Euronext Paris et de tout autre marché sur lequel les actions de la Société seraient alors cotées,

- d'une manière générale, passer toute convention, notamment en vue de préserver les droits éventuels de tous titulaires de titres donnant droit immédiatement ou à terme à une quotité du capital social, prendre toutes mesures et effectuer toutes formalités utiles à l'émission, à l'inscription et au service financier des titres émis en vertu de la présente délégation ainsi qu'à l'exercice des droits qui y sont attachés, procéder à toutes formalités et déclarations, requérir toutes autorisations qui s'avèreraient nécessaires à la réalisation et la bonne fin de cette émission et, en général, faire le nécessaire,

Prend acte que les modalités définitives des opérations réalisées en vertu de la présente délégation feront l'objet d'un rapport complémentaire, conforme aux prescriptions des articles L. 225-129-5 et R. 225-116 du Code de commerce, que le Conseil d'administration établira au moment où il fera usage de la présente délégation de compétence qui lui est conférée par la présente Assemblée Générale. Les Commissaires aux comptes établiront également un rapport complémentaire à cette occasion.

Seizième résolution

Option de sur-allocation

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, conformément aux dispositions des articles L. 225-135-1 et R. 225-118 du Code de commerce,

Après avoir constaté que le capital social est entièrement libéré,

Autorise le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, (i) à augmenter le nombre de titres émis pour chacune des émissions décidées aux fins de couvrir d'éventuelles sur-allocations et de stabiliser les cours dans le cadre d'une émission, avec ou sans maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions ordinaires (notamment sous la forme *d'American Depositary Shares*) et/ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme, à tout moment ou à date fixe, au capital de la Société, (qu'il s'agisse d'actions nouvelles ou existantes) ou de sociétés qui possèderaient directement ou indirectement plus de la moitié de son capital ou de la société dont elle possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, ou donnant droit à un titre de créance, par souscription soit en espèces soit par compensation de créances, conversion, échange, remboursement, présentation d'un bon ou de toute autre manière, en vertu des délégations de compétence conférées dans le cadre des 10ème, 11ème, 12ème, 13ème , 14ème et 15ème résolutions et (ii) à procéder à l'émission correspondante, au même prix que celui retenu pour l'émission initiale et dans la limite d'un plafond de 15% de cette dernière,

Décide que la présente délégation de compétence est conférée au Conseil d'administration pour une durée de vingt-six (26) mois à compter de la présente Assemblée Générale, date au-delà de laquelle elle sera

considérée comme caduque si le Conseil d'administration n'en fait pas usage. La présente délégation met fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet.

Décide que la présente autorisation devra être mise en œuvre dans les trente (30) jours de la clôture de la souscription de l'émission initiale concernée, si le Conseil d'administration n'en a pas fait usage dans ce délai de trente (30) jours, elle sera considérée comme caduque au titre de l'émission concernée,

Décide que le montant nominal de l'émission correspondante susceptible d'être réalisée, immédiatement et/ou à terme, en vertu de la présente autorisation, s'imputera sur la limite du plafond global des augmentations de capital fixé à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale,

Prend acte que, lorsque la présente Assemblée Générale a délégué au Conseil d'administration la possibilité de faire usage de facultés similaires à celles prévues au 1° du I de l'article L. 225-134 du Code de commerce, l'émission sera également augmentée dans les mêmes proportions.

Dix-septième résolution

Délégation – Augmentation de capital au profit des salariés

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et des rapports spéciaux des Commissaires aux comptes, prenant acte des dispositions des articles L. 3332-18 et suivants du Code du travail, et statuant conformément aux dispositions des articles L. 225-129-1, L. 225-129-6 et L. 225-138-1 du Code de commerce,

Délègue au Conseil d'administration sa compétence, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, à l'effet de procéder, en une ou plusieurs fois, à une augmentation de capital par l'émission d'actions ordinaires de la Société,

Décide que le montant total des augmentations de capital social susceptibles d'être réalisées en application de la présente résolution ne pourra être supérieure à un montant nominal maximum de deux cent mille deux cent soixante-huit euros et vingt centimes (EUR 269.268,20), correspondant à l'émission d'un maximum d'un million trois cent quarante-six mille trois cent quarante-et-un (1.346.341) actions, étant précisé que ce montant ne tient pas compte des actions ordinaires à émettre, conformément aux dispositions légales et règlementaires applicables, et le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustements, pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital, d'options de souscription ou de droits d'attribution gratuite d'actions,

Décide que le montant nominal maximal des augmentations de capital réalisées sur le fondement de la présente délégation ne s'imputera pas sur le plafond fixé à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale,

Décide que les bénéficiaires de ces augmentations de capital seront, directement ou par l'intermédiaire d'un fonds commun de placement d'entreprise (« **FCPE** ») ou toutes autres structures ou entités permises par les dispositions légales ou réglementaires applicables, les salariés, adhérents à un plan d'épargne d'entreprise ou de groupe à constituer à cet effet, de la Société ou des sociétés françaises ou étrangères, entrant dans le périmètre de consolidation des comptes de la Société au sens des articles L. 233-16 du Code de commerce et L. 3344-1 du Code de travail (ci-après les « **Bénéficiaires** »),

Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions à émettre dans le cadre de la présente délégation de compétence au profit des Bénéficiaires, le cas échéant par le biais du FCPE ou toutes autres structures ou entités permises par les dispositions légales ou réglementaires applicables,

Décide que, conformément aux dispositions de l'article L. 225-138-1 du Code de commerce, le prix de

souscription des actions émises en vertu de la présente délégation de compétence, qui confèreront les mêmes droits que les actions anciennes de même catégorie, sera déterminé par le Conseil d'administration, étant précisé que le prix de souscription ne pourra être ni supérieur au prix de cession déterminé dans les conditions prévues par les dispositions de l'article L. 3332-20 du Code du travail ni inférieur de plus de 30 % celui-ci ou de 40 % lorsque la durée d'indisponibilité prévue par le plan est supérieure ou égale à dix ans,

Décide que chaque augmentation de capital ne sera réalisée qu'à concurrence du montant des actions effectivement souscrites par les Bénéficiaires, individuellement ou par l'intermédiaire d'un FCPE ou toutes autres structures ou entités permises par les dispositions légales ou réglementaires applicables,

Décide que le Conseil d'administration aura tous les pouvoirs, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, pour mettre en œuvre ou non la présente délégation, ainsi que celui d'y surseoir le cas échéant, dans les conditions légales ainsi que dans les limites et conditions précisées ci-dessus, à l'effet notamment de :

- déterminer la liste des sociétés dont les salariés peuvent bénéficier des augmentations de capital en vertu de la présente délégation de compétence,

- déterminer les conditions d'émission des actions nouvelles dans les conditions légales, en ce compris les conditions d'ancienneté, arrêter la liste des Bénéficiaires, ainsi que le nombre de titres pouvant être souscrits par chacun des Bénéficiaires, dans la limite du plafond de l'augmentation de capital prévu à la présente délégation,

- déterminer les modalités des émissions qui seront réalisées en vertu de la présente délégation, en conformité avec les prescriptions légales et statutaires, et notamment (i) fixer les montants de l'augmentation de capital et le prix de souscription en respect des conditions de l'article L. 3332-20 du Code du travail, (ii) arrêter les dates d'ouverture et de clôture des souscriptions, les dates de jouissance, les délais de libération des actions ordinaires et (iii) recueillir les souscriptions des salariés,

- recueillir les sommes correspondant à la libération des souscriptions qu'elles soient effectuées par versement d'espèces ou par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société, et le cas échéant arrêter le solde créditeur des comptes courants ouverts dans les livres de la société au nom des souscripteurs libérant par compensation les actions souscrites,

- fixer, dans la limite légale de trois (3) ans à compter de la souscription prévue par l'article L. 225-138-1 du Code de commerce, le délai accordé aux salariés souscripteurs pour la libération du montant de leur souscription, étant précisé que conformément aux dispositions légales, les actions souscrites pourront être libérées, à la demande de la Société ou du souscripteur, par versements périodiques, soit par prélèvements égaux et réguliers sur le salaire du souscripteur,

- constater la réalisation des augmentations de capital à concurrence du montant des actions qui seront effectivement souscrites, et le cas échéant, imputer tous frais liés aux augmentations de capital sur le montant des primes payées lors de l'émission des actions, et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital, après chaque augmentation,

- accomplir, directement ou par mandataire, toutes opérations et formalités légales,

- apporter aux statuts les modifications corrélatives aux augmentations du capital social,

- prendre toutes mesures et généralement faire tout ce qui sera utile et nécessaire en vue de la réalisation définitive de l'augmentation ou des augmentations successives du capital social,

Décide que la présente délégation de compétence est conférée eu Conseil d'administration pour une durée de dix-huit (18) mois à compter de la présente Assemblée Générale, date à laquelle elle sera considérée comme caduque si le Conseil d'administration n'en fait pas usage. La présente délégation met fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée.

Dix-huitième résolution

Plafond général

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et sous réserve de l'adoption des 10ère à 16ème résolutions ci-dessus,

Décide de fixer à vingt-huit millions (28.000.000) d'euros ou l'équivalent en toute autre monnaie ou unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies au jour de l'émission, le montant nominal maximal des augmentations de capital, immédiates et/ou à terme, susceptibles d'être réalisées en vertu des délégations de compétence conférées dans le cadre des 10ème à 16ème résolutions ci-dessus, étant précisé qu'à ce montant nominal s'ajoutera, le cas échéant, le montant nominal des actions ordinaires à émettre éventuellement, en cas d'opérations financières nouvelles, pour préserver conformément aux dispositions légales et règlementaires, et le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital, d'options de souscription ou de droits d'attribution gratuite d'actions,

Décide de fixer à quarante millions (40.000.000) d'euros ou l'équivalent en toute autre monnaie ou unité monétaire établie par référence à plusieurs monnaies au jour de l'émission, le montant nominal global maximal des valeurs mobilières représentatives de créances donnant accès au capital de la Société susceptibles d'être émises en vertu des délégations de compétence conférées dans le cadre des 10ème à 16ème résolutions ci-dessus.

A titre ordinaire

Dix-neuvième résolution

Programme de rachat d'actions

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité des assemblées générales ordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, faisant usage de la faculté prévue à l'article L. 22-10-62 du Code de commerce,

Conformément aux dispositions d'application directe du Règlement de la Commission européenne n° 596/2014 du 16 avril 2014 et du Règlement délégué de la Commission européenne n° 2016/1052 du 8 mars 2016,

Autorise le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, dans les conditions légales et réglementaires, à acheter ou à faire acheter des actions de la Société, en vue :

1. 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 la position recommandation de l'Autorité des Marchés

Financiers n°2017-04, et conforme à la charte de déontologie AMAFI reconnue par l'Autorité des Marchés Financiers,

2. 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 les Conseil d'administration appréciera,

3. 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,

4. 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,

5. 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), sous réserve de l'adoption de la 21ème résolution ci-après,

6. de mettre en œuvre toute pratique de marché qui viendrait à être reconnue par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

L'acquisition, la cession ou le transfert de ces actions pourra être effectué par tous moyens, dans les conditions et limites, notamment de volumes et de prix, prévues par la réglementation applicable à la date des opérations considérées, notamment sur le marché ou de gré à gré, y compris par l'acquisition ou cession des blocs, par recours à des instruments financiers dérivés ou à des bons ou valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ou par la mise en place de stratégies optionnelles, telles que les achats et ventes d'options d'achat ou de vente dans les conditions prévues par les autorités de marché et aux époques que le Conseil d'administration appréciera le cas échéant,

La part du programme de rachat pouvant être effectuée par négociations de blocs n'est pas limitée,

Les achats d'actions de la Société pourront porter sur un nombre d'actions tel que :

- le nombre d'actions que la Société achète pendant la durée du programme de rachat n'excède pas 10% des actions composant le capital de la Société, à quelque moment que ce soit, ce pourcentage s'appliquant à un capital ajusté en fonction des opérations l'affectant postérieurement à la présente Assemblée Générale, et

- le nombre d'actions que la Société détiendra directement ou indirectement à quelque moment que ce soit ne dépasse pas 10% des actions composant le capital de la Société,

Il est précisé (i) qu'un montant maximum de 5% des actions composant le capital social de la Société pourra être affecté en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, scission ou apport, et (ii) qu'en cas d'acquisition dans le cadre d'un contrat de liquidité, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10% du montant

du capital social mentionné ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées déduction faite du nombre d'actions revendues pendant une durée de la présente autorisation,

L'Assemblée Générale décide que :

- le montant maximal de fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions sera de trois millions cinq cent mille (3.500.000) euros,

- dans le cadre de ce programme, le prix maximum d'achat par action est fixé à 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, hors frais d'acquisition. Il est précisé qu'en cas d'opérations sur le capital, notamment par incorporation de réserves et/ou de division ou de regroupement des actions, ce prix sera ajusté par un coefficient multiplicateur égal au rapport entre le nombre de titres composant le capital social avant l'opération et ce nombre après l'opération,

Le Conseil d'administration pourra toutefois ajuster le prix d'achat susmentionné en cas d'incorporation de primes, de réserves ou de bénéfices, donnant lieu soit à l'élévation de la valeur nominale des actions, soit à la création et à l'attribution gratuite d'actions, ainsi qu'en cas de division de la valeur nominale de l'action ou de regroupement d'actions pour tenir compte de l'incidence de ces opérations sur la valeur de l'action,

Décide que la présente autorisation est conférée pour une durée maximale de dix-huit (18) mois à compter du jour de la présente Assemblée Générale. La présente autorisation met fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée. Elle pourra être utilisée y compris en période d'offre publique d'achat et/ou d'échange, dans les limites permises par la réglementation applicable,

Décide que le Conseil d'administration aura tous pouvoirs en vue de mettre en œuvre la présente autorisation, à l'effet de :

- juger de l'opportunité de lancer un programme de rachat,

- déterminer les conditions et modalités du programme de rachat dont notamment le prix des actions achetées,

- d'effectuer par tout moyen l'acquisition, la cession ou le transfert de ces actions, passer tous ordres en bourse ou hors marché,

- affecter ou réaffecter les actions acquises aux différents objectifs poursuivis dans les conditions légales et réglementaires applicables,

- conclure tous accords en vue notamment de la tenue des registres d'achats et de ventes d'actions,

- établir tous documents, effectuer toutes déclarations et formalités auprès de l'Autorité des marchés financiers et de tout autre organisme,

- établir et publier le communiqué d'information relatif à la mise en place du programme de rachat, et

- remplir toutes autres formalités, et d'une manière générale, faire tout ce qui est nécessaire.

Confère également tous pouvoirs au Conseil d'administration, si la loi ou l'Autorité des marchés financiers venait à étendre ou à compléter les objectifs autorisés pour les programmes de rachat d'actions, à l'effet de préparer et de diffuser le cas échéant, tout document requis comprenant ces objectifs modifiés,

Le Conseil d'administration donnera aux actionnaires réunis en Assemblée Générale annuelle, dans le rapport prévu à l'article L.225-100 du Code de commerce et conformément à l'article L.225-211 du Code de commerce, les informations relatives à la réalisation des opérations d'achat d'actions autorisées par l'assemblée générale, notamment le nombre et le prix des actions ainsi acquises, le volume des actions utilisées.

A titre extraordinaire

Vingtième résolution

Décisions à prendre en application de l'article L. 225-248 du Code de commerce (poursuite de l'activité sociale malgré les pertes)

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du conseil d'administration,

après avoir constaté qu'à la suite de l'affectation du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2019, les capitaux propres sont devenus inférieurs à la moitié du capital social,

Décide, conformément aux dispositions de l'article L.225-248 du Code de commerce, de ne pas prononcer la dissolution anticipée de la Société,

Prend acte que sa décision doit faire l'objet des mesures de publicité prévues par la loi et que la Société est tenue, au plus tard à la clôture du deuxième exercice suivant celui au cours duquel la constatation des pertes est intervenue, de réduire son capital d'un montant au moins égal à celui des pertes qui n'ont pu être imputées sur des réserves, si, dans ce délai, les capitaux propres n'ont pas été reconstitués à concurrence d'une valeur au moins égale à la moitié du capital social.

Vingt-et-unième résolution

Programme de rachat d'actions - annulation

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et du rapport des Commissaires aux comptes,

Conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-62 du Code de commerce,

Autorise le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté de subdéléguer, à annuler en une ou plusieurs fois aux époques qu'il appréciera, pour une durée de dix-huit (18) mois à compter de la présente Assemblée Générale, les actions acquises par la Société au titre de la mise en œuvre de toute autorisation donnée à la 19ème résolution ou toute résolution ayant le même objet et la même base légale, dans la limite de 10% du capital social de la Société par période de vingt-quatre (24) mois, et réduire corrélativement le capital social, étant rappelé que ce pourcentage s'applique à un capital ajusté en fonction des opérations l'affectant postérieurement à la présente Assemblée Générale et étant précisé que la présente autorisation met fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée,

Autorise le Conseil d'administration à imputer la différence entre la valeur de rachat des actions annulées et leur valeur nominale sur le poste « Prime d'émission » ou sur tout autre poste de réserves disponibles, y compris la réserve légale, celle-ci dans la limite de 10% de la réduction de capital réalisée,

Donne tous pouvoirs au Conseil d'administration, sous réserve du strict respect des textes légaux et réglementaires, afin de:

- procéder à cette ou ces opérations d'annulation d'actions et de réduction de capital,
- arrêter le montant définitif de la réduction de capital,
- en fixer les modalités,
- en constater la réalisation,
- procéder à la modification corrélative des statuts de la Société,
- effectuer toutes les formalités et déclarations auprès de tous organismes,
- et d'une manière générale, faire tout ce qui est nécessaire pour la mise en œuvre de la présente autorisation.

Vingt-deuxième résolution

Délégation – Emission de BSA

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et des rapports spéciaux des Commissaires aux comptes et conformément aux articles L. 225-138, L. 225-129-2, L. 228-91 et L. 228-92 du Code de commerce, délègue au Conseil d'administration sa compétence, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, à l'effet de procéder à l'émission, en une ou plusieurs fois, d'un nombre maximum de treize millions (13.000.000) de bons de souscription d'actions ordinaires (les « **BSA_{2021}** »), avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires auxdits BSA_{2021}, chaque BSA_{2021} donnant droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de vingt centimes d'euro (0,20 €) de la Société, soit dans la limite d'un nombre maximum de treize millions (13.000.000) actions ordinaires,

Décide en conséquence que le montant nominal global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées à terme en vertu de la présente délégation sera de deux millions six cent mille (2.600.000) euros correspondant à l'émission des treize millions (13.000.000) actions ordinaires d'une valeur nominale de vingt centimes d'euro (0,20 €) l'une, auquel s'ajoutera éventuellement le montant nominal des actions à émettre en vue de préserver les droits des titulaires des BSA_{2021}, dans le cadre où cette réservation s'imposerait, étant précisé que ce plafond (i) ne s'imputera pas sur le montant du plafond global prévu à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale ou toute autre autorisation fixée ultérieurement et (ii) sera commun aux options de souscription ou d'achat d'actions, attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre et bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise, objet des 23ème à 25ème résolutions ci-après, compte non tenu du montant nominal des actions ou des actions à émettre en vue de préserver les droits des titulaires,

Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux BSA_{2021} et de réserver la souscription desdits BSA_{2021} 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, et

(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,

(les « **Bénéficiaires** »),

Précise qu'en application des dispositions des articles L.228-91 et L.225-132 du Code de commerce, la présente décision emporte au profit des porteurs de BSA_{2021} renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription des actions ordinaires auxquels les BSA_{2021} donnent droit,

Décide que la présente délégation est consentie pour une durée de dix-huit (18) mois à compter de ce jour, étant considéré que la présente délégation met fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée,

Décide que cette délégation pourra être utilisée à tout moment pendant cette durée, y compris, dans les limites permises par la règlementation applicable, en période d'offre publique sur les titres de la Société,

Décide que :

- les BSA_{2021} ne feront pas l'objet d'une demande d'admission sur un marché quelconque et en outre, seront incessibles sauf au profit de la Société. Ils seront émis sous la forme nominative et feront l'objet d'une inscription en compte,

- les BSA_{2021} devront être exercés dans un délai maximum de 10 ans à compter de leur émission et les BSA_{2021} qui n'auraient pas été exercés à l'expiration de cette période seront caducs de plein droit,

- le prix d'émission d'un BSA_{2021} sera au moins égal à 5 % du prix de souscription (prime d'émission incluse) de l'action à laquelle le BSA_{2021} donnera droit (le « **Prix d'Exercice** ») tel que fixé dans les conditions précisées ci-après, étant précisé que le prix d'émission du BSA_{2021} devra être libéré intégralement à la souscription, par un versement en numéraire ou par compensation avec des créances liquides et exigibles sur la Société,

- le Prix d'Exercice 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 dudit BSA_{2021} par le Conseil d'administration, le cas échéant diminuée d'une décote maximum de 20%, aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché ou une bourse de valeurs, et

- les actions ordinaires ainsi souscrites devront être intégralement libérées lors de leur souscription, soit par versement en numéraire, soit par compensation avec des créances liquides et exigibles,

Décide qu'au cas où, tant que les BSA_{2021} n'auront pas été entièrement exercés, la Société procéderait à l'une des opérations mentionnées ci-après :

- émission de titres comportant un droit préférentiel de souscription des actionnaires,

- augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission,

- distribution de réserves en espèces ou en titres de portefeuille,

Les droits des titulaires des BSA_{2021} seraient réservés dans les conditions prévues à l'article L.228-98 du Code de commerce,

Autorise la Société à modifier son objet, amortir son capital, modifier la répartition des bénéfices ou de distribuer des réserves conformément aux dispositions de l'article L.228-98 du Code de commerce,

Rappelle qu'en application de l'article L.228-98 du Code de commerce :

- en cas de réduction de capital motivée par des pertes par voie de diminution du nombre des actions, les droits des titulaires des BSA_{2021} quant au nombre d'actions à recevoir sur exercice des BSA_{2021} seront réduits en conséquence comme si lesdits titulaires avaient été actionnaires dès la date d'émission des BSA_{2021},

- en cas de réduction de capital motivée par des pertes par voie de diminution de la valeur nominale des actions, le prix de souscription des actions auxquelles les BSA_{2021} donnent droit restera inchangé, la prime d'émission étant augmentée du montant de la diminution de la valeur nominale,

Décide en outre que :

- en cas de réduction de capital non motivée par des pertes par voie de diminution de la valeur nominale des actions, le prix de souscription des actions auxquelles les BSA_{2021} donnent droit sera réduit à due concurrence,

- en cas de réduction de capital non motivée par des pertes par voie de diminution du nombre des actions, les titulaires des BSA_{2021}, s'ils exercent leurs BSA_{2021}, pourront demander le rachat de leurs actions dans les mêmes conditions que s'ils avaient été actionnaires au moment du rachat par la Société de ses propres actions,

Autorise la Société à imposer aux titulaires des BSA_{2021} le rachat ou le remboursement de leurs droits ainsi qu'il est prévu à l'article L.228-102 du Code de commerce,

Décide de donner tous pouvoirs au Conseil d'administration pour mettre en œuvre la présente délégation, et à l'effet de :

- arrêter la liste des bénéficiaires parmi les personnes remplissant les caractéristiques précisées ci-dessus et fixer le nombre de BSA_{2021} attribués à chacun d'eux,

- émettre et attribuer les BSA_{2021} et arrêter le prix de souscription, les conditions d'exercice et les modalités définitives des BSA_{2021}, notamment le calendrier d'exercice et leur durée conformément aux dispositions de la présente résolution et dans les limites fixées dans la présente résolution,

- arrêter le prix de l'action ordinaire qui pourra être souscrite en exercice d'un BSA_{2021} dans les conditions susvisées

- déterminer les dates et les modalités de l'émission des actions ordinaires qui seront réalisées en vertu de la présente délégation en conformité avec les prescriptions légales et statutaires,

- recueillir la souscription auxdits BSA_{2021} et constater la réalisation de l'émission définitive des BSA_{2021} dans les conditions sus énoncées et de leur attribution,

- constater le nombre d'actions ordinaires émises par suite d'exercice des BSA_{2021}, de procéder aux formalités consécutives aux augmentations de capital correspondantes et d'apporter aux statuts les modifications corrélatives,

- prendre toute disposition pour assurer la protection des porteurs des BSA_{2021} en cas d'opération financière concernant la Société, et ce conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur, et

- d'une manière générale, de prendre toute mesure et d'effectuer toute formalité utile à la présente émission.

Les modalités définitives de l'opération feront l'objet d'un rapport complémentaire, conformément aux prescriptions de l'article L.225-129-5 du Code de commerce, que le Conseil d'administration établira au moment où il fera usage de la délégation de compétence à lui conférer par la présente assemblée. Les Commissaires aux comptes établiront également un rapport complémentaire à cette occasion.

Vingt-troisième résolution

Délégation – Emission de $BSPCE_{2021}$

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et des rapports spéciaux des Commissaires aux comptes et conformément aux articles 163 bis G du Code Général des Impôts et L. 225-138, L. 225-129-2, L. 228-91 et L. 228-92 du Code de commerce, constatant que les conditions prévues par l'article 163 bis G du Code Général des Impôts sont remplies par la Société à ce jour,

Délègue au Conseil d'administration sa compétence, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, à l'effet de procéder à l'émission, en une ou plusieurs fois, d'un nombre maximum de treize millions (13.000.000) bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (les « **$BSPCE_{2021}$** »), avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires auxdits $BSPCE_{2021}$, chaque $BSPCE_{2021}$ donnant droit à la souscription d'une action ordinaire d'une valeur nominale de vingt centimes d'euros (0,20 €) de la Société, soit dans la limite d'un nombre maximum de treize millions (13.000.000) actions ordinaires,

Décide, en conséquence que le montant nominal global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées à terme en vertu de la présente délégation sera de deux millions six cent mille (2.600.000) euros correspondant à l'émission des treize millions (13.000.000) actions ordinaires d'une valeur nominale de vingt centimes d'euro (0,20 €) l'une, auquel s'ajoutera éventuellement le montant nominal des actions à émettre en vue de préserver les droits des titulaires des $BSPCE_{2021}$, dans le cadre où cette réservation s'imposerait, étant précisé que ce plafond (i) ne s'imputera pas sur le montant du plafond global prévu à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale ou toute autre autorisation fixée ultérieurement et (ii) sera commun aux bons de souscriptions d'actions ordinaires, options de souscription ou d'achat d'actions, attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre, objet des 22ème, 24ème et 25ème résolutions, compte non tenu du montant nominal des actions à émettre en vue de préserver les droits des titulaires,

Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux $BSPCE_{2021}$ et de réserver la souscription desdits $BSPCE_{2021}$ au profit des salariés, dirigeants soumis au régime fiscal des salariés, membres du conseil d'administration, du conseil de surveillance ou, en ce qui concerne les sociétés par actions simplifiées, de tout organe statutaire équivalent, de la Société et/ou de ses filiales (les « **Bénéficiaires** »),

Précise qu'en application des dispositions des articles L.228-91 et L.225-132 du Code de commerce, la présente décision emporte au profit des porteurs de $BSPCE_{2021}$ renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription des actions ordinaires auxquels les $BSPCE_{2021}$ donnent droit,

Décide que la présente délégation prendra fin à la plus proche des dates suivantes (i) dans un délai de dix-huit (18) mois à compter de ce jour, ou (ii) à la date à laquelle la Société ne remplirait plus les conditions de l'article 163 bis G du Code Général des Impôts pour attribuer des BSPCE, étant précisé que la présente délégation met fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée,

Décide que cette délégation pourra être utilisée à tout moment pendant cette durée, y compris, dans les limites permises par la règlementation applicable, en période d'offre publique sur les titres de la Société,

Décide que :

- les $BSPCE_{2021}$ seront incessibles conformément à l'article 163 bis G du Code Général des Impôts. Ils seront émis sous la forme nominative et feront l'objet d'une inscription en compte,

- les $BSPCE_{2021}$ devront être exercés dans un délai maximum de 10 ans à compter de leur émission et les $BSPCE_{2021}$ qui n'auraient pas été exercés à l'expiration de cette période seront caducs de plein droit,

- les $BSPCE_{2021}$ seront émis gracieusement,

- chaque $BSPCE_{2021}$ permettra la souscription, aux conditions de l'article 163 bis G du Code Général des Impôts, d'une action ordinaire de la Société d'une valeur nominale de vingt centimes d'euro (0,20 €), à un prix par action 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 (6) 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 (6) 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 (6) mois précédant la mise en œuvre de la présente délégation par le Conseil d'administration, au prix de souscription de l'action ordinaire retenu lors de la plus récente desdites augmentations de capital appréciée à la date d'attribution de chaque $BSPCE_{2021}$, sous réserve que les actions ordinaires à émettre lors de l'exercice des $BSPCE_{2021}$ 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 $BSPCE_{2021}$ par le Conseil d'administration, diminuée d'une décote maximum de 20%, aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché ou une bourse de valeurs,

- les actions ordinaires ainsi souscrites devront être intégralement libérées lors de leur souscription, soit par versement en numéraire, soit par compensation avec des créances liquides et exigibles,

Décide qu'au cas où, tant que les $BSPCE_{2021}$ n'auront pas été entièrement exercés, la Société procéderait à l'une des opérations mentionnées ci-après :

- émission de titres comportant un droit préférentiel de souscription des actionnaires,

- augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, et

- distribution de réserves en espèces ou en titres de portefeuille,

Les droits des titulaires des $BSPCE_{2021}$ seraient réservés dans les conditions prévues à l'article L.228-98 du Code de commerce,

Autorise la Société à modifier son objet, amortir son capital, modifier la répartition des bénéfices ou de distribuer des réserves conformément aux dispositions de l'article L.228-98 du Code de commerce,

Rappelle qu'en application de l'article L.228-98 du Code de commerce :

- en cas de réduction de capital motivée par des pertes par voie de diminution du nombre des actions, les droits des titulaires des $BSPCE_{2021}$ quant au nombre d'actions à recevoir sur exercice des $BSPCE_{2021}$ seront réduits en conséquence comme si lesdits titulaires avaient été actionnaires dès la date d'émission des $BSPCE_{2021}$,

- en cas de réduction de capital motivée par des pertes par voie de diminution de la valeur nominale des actions, le prix de souscription des actions auxquelles les $BSPCE_{2021}$ donnent droit restera inchangé, la prime d'émission étant augmentée du montant de la diminution de la valeur nominale,

Décide en outre que :

- en cas de réduction de capital non motivée par des pertes par voie de diminution de la valeur nominale des actions, le prix de souscription des actions auxquelles les $BSPCE_{2021}$ donnent droit sera réduit à due concurrence,

- en cas de réduction de capital non motivée par des pertes par voie de diminution du nombre des actions, les titulaires des $BSPCE_{2021}$, s'ils exercent leurs $BSPCE_{2021}$, pourront demander le rachat de leurs actions dans les mêmes conditions que s'ils avaient été actionnaires au moment du rachat par la Société de ses propres actions,

Autorise la Société à imposer aux titulaires des $BSPCE_{2021}$ le remboursement de leurs droits ainsi qu'il est prévu à l'article L.228-102 du Code de commerce.

Décide de donner tous pouvoirs au Conseil d'administration pour mettre en œuvre la présente délégation, et à l'effet de :

- arrêter la liste des Bénéficiaires parmi les personnes remplissant les caractéristiques précisées ci-dessus et fixer le nombre de $BSPCE_{2021}$ attribués à chacun d'eux,

- émettre et attribuer les $BSPCE_{2021}$ et arrêter les conditions d'exercice et les modalités définitives des $BSPCE_{2021}$, notamment le calendrier d'exercice et les cas d'accélération des conditions d'exercice conformément aux dispositions de la présente résolution et dans les limites fixées dans la présente résolution,

- arrêter le prix de l'action ordinaire qui pourra être souscrite en exercice d'un $BSPCE_{2021}$ dans les conditions susvisées,

- déterminer les dates et les modalités de l'émission des actions ordinaires qui seront réalisées en vertu de la présente délégation en conformité avec les prescriptions légales et statutaires,

- recueillir la souscription auxdits $BSPCE_{2021}$ et constater la réalisation de l'émission définitive des $BSPCE_{2021}$ dans les conditions sus énoncées et de leur attribution,

- de constater le nombre d'actions ordinaires émises par suite d'exercice des $BSPCE_{2021}$, de procéder aux formalités consécutives aux augmentations de capital correspondantes et d'apporter aux statuts les modifications corrélatives,

- de prendre toute disposition pour assurer la protection des porteurs des $BSPCE_{2021}$ en cas d'opération financière concernant la Société, et ce conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur,

- d'une manière générale, de prendre toute mesure et d'effectuer toute formalité utile à la présente émission.

Les modalités définitives de l'opération feront l'objet d'un rapport complémentaire, conformément aux prescriptions de l'article L.225-129-5 du Code de commerce, que le Conseil d'administration établira au moment où il fera usage de la délégation de compétence à lui conférer par la présente assemblée. Les Commissaires aux comptes établiront également un rapport complémentaire à cette occasion.

Vingt-quatrième résolution

Délégation – Emission d'AGA_{2021}

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et des rapports spéciaux des Commissaires aux comptes, conformément aux dispositions des articles L. 225-129 et suivants et L.225-197-1 et suivants du Code de commerce,

Autorise le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, dans les conditions légales et réglementaires, à attribuer gratuitement des actions existantes ou à émettre de la Société dans les conditions ci-après définies (les « **AGA_{2021}** »),

Ces attributions pourront être réalisées, en une ou plusieurs fois, au profit (i) des membres du personnel salarié ou certaines catégories d'entre eux de la Société et des sociétés qui lui sont liés dans les conditions visées à l'article L.225-197-2 I (1e) du Code de commerce (ii) ainsi que des mandataires sociaux de la Société visés à l'article L.225-197-1 II du Code de commerce, dont il appartiendra au Conseil d'administration de déterminer l'identité, en fonction des critères et conditions d'attribution qu'il aura définis, étant précisé (i) qu'aucune action ne pourra être attribuée aux salariés et mandataires sociaux détenant chacun plus de 10 % du capital social de la Société et (ii) qu'une attribution gratuite ne pourra avoir pour effet de conférer à un quelconque salarié ou mandataire social plus de 10% du capital social de la Société,

Décide que le nombre total d'AGA_{2021} au titre de la présente autorisation ne pourra excéder treize millions (13.000.000) actions gratuites, de valeur nominale de vingt centimes d'euro (0,20 €) euro, étant précisé que ce plafond sera commun aux bons de souscription d'actions ordinaires, options de souscription ou d'achat d'actions et bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise, objet des 22ème, 23ème et 25ème résolutions de la présente Assemblée Générale, compte non tenu du montant nominal des actions ou des actions à émettre en vue de préserver les droits des titulaires, et que le montant nominal de toutes augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en application de la présente résolution ne

s'imputera pas sur le plafond global prévu à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale ou toute autre autorisation fixée ultérieurement.

L'Assemblée Générale décide, au regard de la rédaction de l'article L.225-197-1 du Code de commerce, que l'attribution des actions gratuites à leurs bénéficiaires sera définitive :

- soit, au terme d'une période d'acquisition qui ne pourra être inférieure à un (1) an (la « **Période d'Acquisition** ») - pendant cette période, les bénéficiaires ne seront pas titulaires des actions qui leur auront été attribuées et les droits résultant de cette attribution seront incessibles, la durée minimale de l'obligation de conservation des actions qui court à compter de l'attribution définitive des actions étant alors au moins de un (1) an, (la « **Période de Conservation** »),

- soit au terme d'une Période d'Acquisition d'une durée minimale de deux (2) ans, et dans ce cas, sans Période de Conservation minimale que l'Assemblée Générale décide de supprimer. Toutefois, l'Assemblée Générale autorise le Conseil d'administration, s'il le juge opportun, à imposer une Période de Conservation à l'issue de la Période d'Acquisition.

L'attribution définitive des actions et la faculté de les céder librement seront néanmoins acquises au bénéficiaire si ce dernier venait à être frappé par un des cas d'invalidité du bénéficiaire correspondant au classement dans la deuxième et la troisième des catégories prévues à l'article L.341-4 du Code de la sécurité sociale.

Lorsque l'attribution porte sur des actions à émettre, la présente autorisation emporte de plein droit, au profit des bénéficiaires des AGA_{2021}, renonciation expresse des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions à émettre attribuées gratuitement. L'augmentation de capital correspondante sera définitivement réalisée du seul fait de l'attribution définitive des actions aux bénéficiaires.

Lorsque l'attribution porte sur des actions existantes, les actions existantes pouvant être attribuées au titre de la présente résolution devront être acquises par la Société dans le cadre d'un programme de rachat d'actions autorisé par l'Assemblée générale au titre de l'article L. 22-10-62 du Code de commerce ou de tout programme de rachat d'actions applicable antérieurement ou postérieurement. La présente décision emporte, en tant que de besoin, renonciation des actionnaires en faveur des attributaires d'actions gratuites, à la partie des réserves, bénéfices ou primes qui, le cas échéant, servira en cas d'émission d'actions nouvelles à l'issue de la Période d'Acquisition, pour la réalisation de laquelle tous pouvoirs sont délégués au Conseil d'administration.

L'Assemblée Générale confère au Conseil d'administration, dans les limites fixées ci-dessous, tous pouvoirs nécessaires pour mettre en œuvre la présente résolution et notamment pour :

1. arrêter l'identité des bénéficiaires des attributions des actions et le nombre d'actions attribuées à chacun d'eux,

2. fixer les dates et les modalités d'attribution des actions, notamment la période à l'issue de laquelle ces attributions seront définitives ainsi que, le cas échéant, la durée de conservation requise de chaque bénéficiaire,

3. déterminer les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution selon lesquelles les actions seront attribuées,

4. constater les dates d'attribution définitive et les dates à partir desquelles les actions pourront être librement cédées compte tenu des restrictions légales,

5. constater l'existence de réserves suffisantes et procéder lors de chaque attribution au virement à un compte de réserve indisponible des sommes nécessaires à la libération des actions nouvelles à attribuer,

6. prévoir la faculté de procéder pendant la période d'acquisition, le cas échéant, aux ajustements du nombre d'actions attribuées gratuitement en fonction des éventuelles opérations sur le capital de la Société, de manière à préserver les droits des bénéficiaires, étant précisé que les actions attribuées en application de ces ajustements seront réputées attribuées le même jour que les actions initialement attribuées,

7. en cas d'attribution gratuite d'actions nouvelles, imputer, le cas échéant, sur les réserves, bénéfices ou primes d'émission de son choix, les sommes nécessaires à la libération desdites actions, constater la réalisation des augmentations de capital, procéder aux modifications statutaires consécutives et généralement faire tout ce qui sera nécessaire,

8. en cas d'attribution gratuite d'actions existantes, procéder aux acquisitions d'actions le cas échéant nécessaires à la remise des éventuelles actions existantes attribuées gratuitement,

9. plus généralement, conclure tous accords, établir tous documents, effectuer toutes formalités et toutes déclarations auprès de tous organismes et faire tout ce qui serait nécessaire.

Le Conseil d'administration informera chaque année, dans les conditions légales, l'assemblée générale ordinaire des opérations réalisées en vertu de la présente délégation, conformément aux dispositions de l'article L.225-197-4 du Code de commerce.

La délégation conférée au Conseil d'administration par la présente résolution est valable pour une durée de trente-huit (38) mois à compter de la présente Assemblée générale. La présente délégation met fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée.

Vingt-cinquième résolution

Délégation – Emission d'Options$_{2021}$

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de majorité et de quorum requises pour les assemblées générales extraordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration et des rapports spéciaux des Commissaires aux comptes,

Autorise, conformément aux articles L. 225-177 et suivants du Code de commerce, le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation au Directeur Général pouvant inclure une faculté pour celui-ci de subdéléguer, dans les conditions légales et réglementaires, à consentir, en une ou plusieurs fois, des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société (les « **Options$_{2021}$** ») dans les conditions ci-dessous :

- les bénéficiaires devront être membres du personnel ou mandataires sociaux (au sens de l'article L. 225-185 alinéa 4 Code de commerce) de la Société ou de sociétés ou groupements qui lui sont liés au sens de l'article L. 225-180 du Code de commerce. Les Options$_{2021}$ pourront être consenties par le Conseil d'administration à tout ou partie de ces personnes,

- chaque Option$_{2021}$ donnera droit à la souscription ou à l'acquisition d'une action ordinaire nouvelle ou existante selon le cas,

- le nombre total des Options$_{2021}$ pouvant être consenties au titre de la présente résolution ne pourra pas donner droit à souscrire ou acquérir un nombre d'actions ordinaires supérieur à treize millions (13.000.000) actions, étant précisé que ce plafond (i) ne s'imputera pas sur le montant du plafond global prévu à la 18ème résolution de la présente Assemblée Générale ou toute autre autorisation fixée ultérieurement et (ii) sera commun aux bons de souscription d'actions ordinaires, attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre et bons de souscription de parts de créateurs

d'entreprise, objet des 22ème , 23ème et 24ème résolutions de la présente Assemblée Générale, compte non tenu du montant nominal des actions ou des actions à émettre en vue de préserver les droits des titulaires. Le Conseil d'administration devra, en toute hypothèse, respecter la limite légale fixée par les articles L.225-182 et R.225-143 du Code de commerce,

- en conséquence, le montant nominal global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées à terme en vertu de la présente délégation sera de deux millions six cent mille (2.600.000) euros correspondant à l'émission des treize millions (13.000.000) actions ordinaires d'une valeur nominale de vingt centimes d'euro (0,20 €),

- les actions pouvant être obtenues par exercice des $Options_{2021}$ consenties au titre de la présente résolution devront être acquises par la Société, dans le cadre d'un programme de rachat d'actions autorisé l'Assemblée Générale au titre de l'article L. 22-10-62 du Code de commerce ou de tout programme de rachat d'actions applicable antérieurement ou postérieurement,

- le prix de souscription ou d'achat lors de l'exercice des $Options_{2021}$, 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 arrêté 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 :

    - s'agissant d'options de souscription d'actions nouvelles, le prix sera égal à 95 % de la moyenne des cours côtés aux 10 séances de bourse précédant le jour où l'option est consentie,

    - s'agissant d'options d'achat d'actions existantes, le prix sera égal 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 de l'article L. 22-10-62 du Code de commerce,

- les $Options_{2021}$ allouées devront être exercées dans un délai maximum de 10 ans à compter de la date de leur attribution par le Conseil d'administration.

L'Assemblée Générale prend acte et décide, en tant que besoin, que la présente autorisation comporte, au profit des bénéficiaires des $Options_{2021}$, renonciation expresse des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions qui seront émises au fur et à mesure des levées de ces options.

L'Assemblée Générale donne tous pouvoirs au Conseil d'administration à l'effet de, dans les limites fixées ci-dessous :

1. fixer, dans les conditions et limites légales, les dates auxquelles seront consenties les options,

2. déterminer la liste des bénéficiaires d'options, le nombre d'options allouées à chacun d'eux, les modalités d'attribution et d'exercice d'options,

3. fixer les conditions d'exercice des options et notamment limiter, restreindre ou interdire (a) l'exercice des options ou (b) la cession des actions obtenues par exercice des options, pendant certaines périodes ou à compter des certains évènements, sa décision pouvant (i) porter sur tout ou une partie des options et (ii) concerner tout ou partie des bénéficiaires,

4. statuer, s'agissant des mandataires sociaux, conformément aux deux dernières phrases du quatrième alinéa de l'article L. 225-185 du Code de commerce,

5. décider les conditions dans lesquelles le prix et/ou le nombre des actions à souscrire ou à acquérir seront ajustés dans les cas prévus par la loi , Dans cette hypothèse, le Conseil d'administration prendra, dans les conditions règlementaires, les mesures nécessaires à la protection des intérêts des bénéficiaires des $Options_{2021}$ consenties, pour tenir compte de l'incidence de l'opération intervenue et pourra décider de suspendre temporairement, le cas échéant, le droit de lever les $Options_{2021}$ en cas de réalisation d'une opération financière donnant lieu à ajustement conformément à l'article L. 225-181 du Code de commerce ou de toute autre opération financière dans le cadre de laquelle il jugerait utile de suspendre ce droit,

6. plus généralement, conclure tous accords, établir tous documents, constater les augmentations de capital à la suite des levées d'$Options_{2021}$, modifier le cas échéant les statuts en conséquence, effectuer toutes formalités et toutes déclarations auprès de tous organismes et faire tout ce qui serait nécessaire.

Le Conseil d'administration informera chaque année, dans les conditions légales, l'assemblée générale ordinaire des opérations réalisées en vertu de la présente délégation, conformément aux dispositions de l'article L.225-184 du Code de commerce.

La délégation conférée au Conseil d'administration par la présente résolution est valable pour une durée de trente-huit (38) mois à compter de la présente Assemblée Générale. La présente délégation met fin à toute autorisation antérieure ayant le même objet, à hauteur de la partie non encore utilisée.

A titre ordinaire

Vingt-sixième résolution

Renouvellement du mandat d'administrateur de Monsieur Dimitri Batsis

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration,

Décide de renouveler, selon les mêmes modalités, conformément à l'article 16.I des statuts de la Société, pour une durée de trois (3) années, qui prendra fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023, le mandat d'administrateur de Monsieur Dimitri Batsis ;

Prend acte que Monsieur Dimitri Batsis a déclaré (i) accepter les fonctions qui lui sont à nouveau confiées, (ii) n'exercer aucune fonction et n'être frappé d'aucune mesure susceptible de lui interdire d'exercer les fonctions d'administrateur de la Société et (iii) respecter les dispositions légales en matière de cumul des mandats sociaux.

Vingt-septième résolution

Renouvellement du mandat d'administrateur de Madame Nadine Coulm

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration,

Décide de renouveler, selon les mêmes modalités, conformément à l'article 16.I des statuts de la Société, pour une durée de trois (3) années, qui prendra fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023, le mandat d'administrateur de Madame Nadine Coulm ;

Prend acte que Madame Nadine Coulm a déclaré (i) accepter les fonctions qui lui sont à nouveau confiées, (ii) n'exercer aucune fonction et n'être frappée d'aucune mesure susceptible de lui interdire d'exercer les fonctions d'administrateur de la Société et (iii) respecter les dispositions légales en matière de cumul des mandats sociaux.

Vingt-huitième résolution

Renouvellement du mandat d'administrateur de Monsieur Stanislas Veillet

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration,

Décide de renouveler, selon les mêmes modalités, conformément à l'article 16.I des statuts de la Société, pour une durée de trois (3) années, qui prendra fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023, le mandat d'administrateur de Monsieur Stanislas Veillet ;

Prend acte que Monsieur Stanislas Veillet a déclaré (i) accepter les fonctions qui lui sont à nouveau confiées, (ii) n'exercer aucune fonction et n'être frappé d'aucune mesure susceptible de lui interdire d'exercer les fonctions d'administrateur de la Société et (iii) respecter les dispositions légales en matière de cumul des mandats sociaux.

Vingt-neuvième résolution

Renouvellement du mandat de Grant Thornton en tant que commissaire aux comptes co-titulaire de la Société

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration,

Renouvelle, pour une durée de six exercices, le mandat de Grant Thornton en qualité de Commissaire aux comptes co-titulaire, qui est venu à expiration ce jour. Ce mandat prendra fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025.

Trentième résolution

Non-renouvellement du mandat de INSTITUT DE GESTION ET D'EXPERTISE COMPTABLE - IGEC en tant que commissaire aux comptes suppléant de la Société

L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration,

Constate l'échéance du mandat de commissaire aux comptes suppléant de INSTITUT DE GESTION ET D'EXPERTISE COMPTABLE - IGEC,

Prend acte que la nomination d'un commissaire aux comptes suppléant n'est plus obligatoire depuis la loi Sapin II du 9 décembre 2016 qui a modifié l'article L823-1 du Code de Commerce, si le commissaire aux comptes titulaire n'est pas une personne physique ou une société unipersonnelle et que Grant Thornton est une société pluripersonnelle,

Décide de ne pas procéder à la nomination d'un commissaire aux comptes suppléant.

Trente-et-unième résolution

Pouvoirs pour formalités

L'Assemblée Générale, donne tous pouvoirs au porteur de copies ou d'extraits du présent procès-verbal de la présente assemblée, en vue d'effectuer toutes formalités de publicité et de dépôt prévues par la législation en vigueur.

Société Anonyme à Conseil d'Administration au capital de de 22.626.861,40€
Siège social : 14 avenue de l'Opéra – 75001 PARIS
RCS Paris 492 002 225

RAPPORT DE GESTION

EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2020

SOMMAIRE

1 Rapport de gestion 3

1.1 INFORMATIONS ECONOMIQUES 3

1.1.1 Compte rendu de l'activité 3

1.1.2 Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée 8

1.1.3 Événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice 9

1.1.4 Évolution prévisible et perspectives d'avenir 10

1.1.5 Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires au regard du volume et de la complexité des affaires 11

1.2 INFORMATIONS FINANCIERES 11

1.2.1 Analyse des comptes consolidés établis en normes IFRS 11

1.2.2 Activité des sociétés du groupe 19

1.2.3 Financement de la société 21

1.3 INFORMATIONS JURIDIQUES 31

1.3.1 Informations relatives aux titres de la Société 31

1.3.2 Informations relatives aux dirigeants 35

1.4 AUTRES INFORMATIONS DU RAPPORT DE GESTION 38

1.4.1 Proposition d'affectation du résultat et perte de la moitié du capital social 38

1.4.2 Information sur les dividendes 38

1.4.3 Charges non déductibles fiscalement 38

1.4.4 Tableau des résultats des cinq derniers exercices 38

1.4.5 Délais de paiement clients et fournisseurs 39

1.4.6 Prises de participation et prises de contrôle 39

1.4.7 Montant des prêts inter-entreprises consentis dans le cadre de l'article L. 511-6 3bis du code monétaire et financier 39

1.4.8 Pratiques anticoncurrentielles 39

1.4.9 Rapport sur le gouvernement d'entreprise 40

1.4.10 Liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chaque mandataire social durant l'exercice 40

1.4.11 Conventions intervenues, directement ou par personne interposée, entre, d'une part, l'un des mandataires sociaux ou l'un des actionnaires disposant d'une fraction des droits de vote supérieur à 10% d'une société, et d'autre part, une autre société dont la première possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, à l'exception des conventions portant sur des opérations conclues à des conditions normales 40

1.4.12 Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordée par l'assemblée générale des actionnaires dans le domaine des augmentations de capital, par application des articles L.225-129-1 et L.225-129-2 et faisant apparaitre l'utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice 40

ANNEXES AU RAPPORT DE GESTION 41

Annexe 1 – Informations sur la Société 41

Annexe 2 – Risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée 87

Annexe 3 - Tableau des résultats des cinq derniers exercices 135

Annexe 4 - Rapport sur le gouvernement d'entreprise 136

1 RAPPORT DE GESTION

Il vous est présenté en **Annexe 1** les informations suivantes concernant la Société :

– historique et développement de la Société

– aperçu des activités (présentation des programmes cliniques, stratégie de la Société, candidats médicaments, concurrence, fabrication et approvisionnement, contrats de recherche et de collaboration, propriété intellectuelle de la Société, contrats de commercialisation/licence)

1.1 Informations économiques

1.1.1 Compte rendu de l'activité

Activité au cours de l'exercice 2020

Dans le contexte de la crise sanitaire liée au COVID-19, l'année 2020 a été particulièrement riche en évènements pour la Société. Elle a non seulement poursuivi le développement de son principal programme d'étude clinique : SARA-INT dans la Sarcopénie, mais s'est également mobilisée pour lancer un nouvel essai clinique contre le COVID-19.

Sur le plan financier, elle a procédé à plusieurs augmentations de capital, pour un total de 31,0 M€ (dont 20,8 M€ de placements privés, 8,9 M€ de conversion d'obligations et 1,3 M€ d'exercice de BSA ou de BSPCE), ce qui lui a permis d'améliorer significativement ses fonds propres et de renforcer sa situation de trésorerie.

1.1.1.1 Faits marquants de l'exercice

Programmes cliniques :

a/ L'étude SARA-INT de phase 2 avec Sarconeos (BIO101) dans la Sarcopénie :

Les différentes étapes du programme clinique SARA ont continué de progresser au cours de l'exercice 2020, notamment :

La fin du recrutement des patients pour son programme SARA-INT en Mars 2020. A noter que suite aux résultats de l'étude observationnelle SARA-OBS, la société a décidé de sélectionner une population de patients plus gravement atteints, avec des critères de perte de mobilité plus sévères. Sur la base de ces nouveaux critères, la société a demandé à la FDA aux Etats-Unis et à l'AFMPS en Belgique de réduire la taille de la cohorte de 334 à 233. Cette demande a été approuvée par les deux autorités en Février 2020.

La pandémie du SARS-Cov-2 a amené les autorités sanitaires à instaurer des mesures de restrictions pour préserver la santé et la sécurité des patients. Celles-ci consistaient notamment à les maintenir à domicile, et à fermer des centres hospitaliers où se déroulaient les essais cliniques.
Ainsi Biophytis a dû adapter son protocole pour permettre le traitement et le suivi des patients chez eux. A noter que les patients de l'étude SARA-INT sont majoritairement âgés, et donc particulièrement vulnérables à la COVID-19.
En Août, la Société a fait un point sur le programme SARA-INT, en annonçant ces mesures qui ont entraîné une prolongation de 3 mois de la durée de traitement par rapport au protocole initial, suite à la revue du DSMB (*Data Safety Monitoring Board*) qui a tenu compte du bon profil de risque du produit.

L'étude SARA-INT aura recruté au total 233 patients dans 22 centres en Belgique et aux États-Unis.
Ces derniers ont reçu par voie orale 175 mg b.i.d. et 350 mg b.i.d. de Sarconeos (BIO101) pendant une période de 26 semaines.

En Décembre, la Société a annoncé la sortie du dernier patient de l'essai. 196 d'entre eux ont terminé l'étude, malgré la situation sanitaire liée à la COVID-19.

La publication des premiers résultats est prévue pour le deuxième trimestre 2021.

b/ La nouvelle étude COVA de phase 2/3 avec Sarconeos (BIO101) dans les défaillances respiratoires liées à la COVID-19

Le 7 Avril 2020, soit 3 semaines après le début du confinement en France, la Société annonce le lancement d'une nouvelle étude contre les insuffisances respiratoires aigües liées à une infection par le SARS-CoV-2, avec son candidat médicament le plus avancé : Sarconeos (BIO101).
Le coronavirus peut perturber le système rénine-angiotensine (SRA), qui contrôle différents paramètres impliqués dans le syndrome de déficience respiratoire aigu (SDRA). Le SDRA est l'évolution morbide la plus fréquemment rencontrée chez les patients COVID-19 hospitalisés. Le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules pulmonaires en utilisant l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2 (ECA-2), une enzyme clé dans le fonctionnement du système rénine-angiotensine, inhibant ainsi le bras protecteur du SRA.
Sarconeos (BIO101) pourrait restaurer le bras protecteur du SRA, en activant le récepteur MAS, responsable du bon fonctionnement des muscles, notamment ceux mobilisés pour la fonction respiratoire. Plusieurs modèles précliniques ont en effet démontré l'efficacité de Sarconeos (BIO101) dans la restauration de cette fonction.

Avec l'essai clinique COVA, Biophytis est désormais dans les rangs des entreprises qui combattent la pandémie.

L'Etude COVA (clinicaltrials.gov identificateur : NCT04472728) est une étude internationale, multi centres, en double aveugle, contrôlée contre placebo, séquentielle de groupe et adaptative en deux parties. C'est une étude de Phase 2-3 évaluant Sarconeos (BIO101) chez des patients âgés de 45 ans et plus, hospitalisés avec des manifestations respiratoires graves de la COVID-19.

La Partie 1 de l'Étude COVA est une étude de Phase 2 exploratoire de preuve de concept visant à fournir des données préliminaires sur l'innocuité, la tolérance et l'efficacité de Sarconeos (BIO101) chez 50 patients hospitalisés présentant des manifestations respiratoires graves liées à la COVID- 19. L'analyse intermédiaire de la Partie 1 est attendue au cours du premier trimestre 2021, sous réserve de tout retard lié à la COVID-19 et de l'impact de la pandémie actuelle sur nos capacités opérationnelles.

La Partie 2 de l'Étude COVA est une étude pivot de Phase 3 randomisée portant sur l'innocuité et l'efficacité de Sarconeos (BIO101) sur la fonction respiratoire de 310 patients COVID-19 (dont les 50 patients de la Partie 1 de l'étude).

Les résultats de l'étude complète (Parties 1 et 2) sont attendus au cours du deuxième trimestre 2021, sous réserve de tout retard dans le recrutement ou le maintien des patients, des interruptions dans l'approvisionnement ou la chaîne d'approvisionnement, des autorisations réglementaires, des retards liés à la COVID-19 et de l'impact de la pandémie actuelle.
Sur la base de ces résultats, s'ils sont positifs, la société envisage de demander la mise sur le marché auprès des agences américaine (FDA) et européenne (EMA), respectivement via la procédure d'EUA (*Emergency Use Authorization*) et de mise sur le marché conditionnelle (*Conditional Use Authorization*).

c/ Le programme MYODA de phase 1/2/3 évaluant Sarconeos (BIO101) dans la Myopathie de Duchenne

Suite aux autorisations de la FDA et de l'AFMPS début 2020, la Société avait préparé le lancement de l'étude Myoda. Néanmoins son démarrage désormais reporté au premier semestre 2021, en fonction de l'évolution de la situation sanitaire liée à la COVID-19.

Gouvernance de la Société :

L'Assemblée Générale Mixte a été convoquée le 11 mai 2020. A défaut d'un quorum suffisant, les résolutions relevant de la compétence de l'Assemblée Générale Ordinaire et Extraordinaire n'ont pu être mises au vote. Le Conseil d'Administration a décidé qu'une nouvelle Assemblée Générale Mixte se tiendrait, sur seconde convocation, le 28 mai 2020.

Lors de l'Assemblée Générale Mixte du 28 mai 2020, les actionnaires ont approuvé l'ensemble des résolutions, et notamment celles ratifiant les délégations de pouvoirs au conseil d'administration à l'effet de

décider de l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières, et les autorisations à conférer au conseil d'administration à l'effet de décider l'exercice de divers instruments financiers.

1.1.1.2 Difficultés rencontrées

Programme SARA

Au cours de l'année 2020, la crise de la COVID-19 et les mesures prises par les autorités sanitaires pour protéger la santé et la sécurité des patients ont été à l'origine de perturbations pour la plupart des essais cliniques en cours.
Biophytis n'a pas échappé à la règle, et a dû adapter son protocole pour amener le traitement avec Sarconeos (BIO101) au domicile des patients (cf. 2.1.1.1 ci-dessus).

Par ailleurs, la fermeture des centres américains, puis leurs réouvertures progressives sur tout le territoire US a occasionné trois mois de décalage dans l'étude.

Malgré cette situation sanitaire liée à la COVID-19, 196 patients ont terminé l'essai, le dernier patient étant sorti de l'étude fin Décembre 2020.

Les résultats du programme SARA sont attendus pour le 2è trimestre 2021.

Programme COVA

Le programme COVA a été démarré dès Avril 2020, trois semaines après l'annonce du premier confinement en France.
Compte tenu de la situation de la crise sanitaire, la vitesse de mise en œuvre des nouvelles études cliniques contre la COVID-19 était cruciale. Pour Biophytis, les autorisations pour démarrer l'essai ont été obtenues successivement en Belgique, au Royaume-Uni, aux Etats-Unis, au Brésil puis en dernier en France. Le premier patient français a donc été recruté avec 4 mois de décalage par rapport au premier patient recruté en Belgique.
Au-delà de l'Europe, grâce à l'ouverture des centres cliniques aux Etats-Unis et au Brésil, la Société a pu respecter son objectif de recrutement des 50 premiers patients pour la Partie 1 de l'essai.
La Partie 2, qui correspond à une étude de Phase 3 a commencé, avec le recrutement des patients dans les 4 pays : France, Belgique, Etats-Unis, Brésil.

Les résultats de l'étude complète sont attendus au 2è trimestre 2021.

Programme MYODA

La crise de la COVID-19 a significativement impacté le démarrage de l'étude MYODA, qui est désormais reporté au 1er semestre 2021, si les conditions sanitaires le permettent. En effet, celles-ci peuvent très fortement impacter la santé et la sécurité des patients ciblés pour l'étude, qui sont tous des enfants dans un état de grande fragilité atteints par la Myopathie de Duchenne.

Programme MACA

La Société prévu de décaler le développement clinique de Macuneos (BIO201) dans la DMLA au cours du 2è semestre 2021.

1.1.1.3 Moyens mis en œuvre

Financement :

- Remplacement de la structure de financement en ORNANEBSA Negma par la structure de financement en ORNANE Atlas :

Le 7 avril 2020 Biophytis annonce la mise en place d'une structure de financement obligataire remboursable de 24 millions d'euros conclue avec le fond d'investissement spécialisé Atlas basé à New York (Etats-Unis) sous forme d'émission de 960 Obligations Remboursables en Numéraire ou en Actions Nouvelles ou Existantes (ORNANEs), d'une valeur nominale de 25 000 euros chacune. Le financement est composé de 8

tranches de 3 millions d'euros chacune sur une durée totale de 3 ans, sans obligation de tirage. Les ORNANES ne portent pas d'intérêt et ont une maturité de 24 mois à compter de leur émission.

- Résiliation du contrat Negma

La Société a par ailleurs notifié fin mars 2020 à Negma Group sa décision de résilier le contrat conclu en Août 2019 portant sur une structure de financement d'un montant équivalent.

A la suite de cette résiliation, Negma a entrepris une démarche contentieuse visant à obtenir de Biophytis le paiement d'une indemnité de 910 900 € et la livraison de 7 000 000 d'actions Biophytis au titre des seules ORNANES encore détenues par Negma sur Biophytis, correspondant à un emprunt en principal de 1 400 000 €.

Au titre d'une ordonnance de référé en date du 7 mai 2020, Negma a obtenu une condamnation partielle, sous astreinte, de Biophytis au paiement de provisions pour un montant de 378 K€ hors pénalités éventuelles, et à la livraison de 2 050 000 actions Biophytis.

Cette livraison de 2 050 000 actions valorisées à 1 394 K€ a été assimilée à une indemnité enregistrée en charge financière à la date de livraison. Les pénalités de 378 K€ ont été comptabilisée en charge financière sur l'exercice. L'ordonnance de référé n'éteint pas la dette envers Negma.

Le 18 novembre 2020, la Cour d'appel de Paris a statué en faveur de Biophytis et a condamné Negma à restituer les 2 050 000 actions Biophytis précédemment livrées ainsi que la provision de 378 K€. Negma a par ailleurs été condamné à verser des pénalités complémentaires à Biophytis pour un montant de 41 K€ (cf. note 14). Ce produit d'un montant global de 419 K€ a été comptabilisé en résultat financier sur l'exercice.

Au 31 décembre 2020, la Société a enregistré en capitaux propres un droit à recevoir au titre des 2 050 000 actions devant être restituées par Negma pour 1 394 K€ avec comme contrepartie l'indemnité financière précédemment enregistrée en charges financières.

- Lancement d'une offre publique de BSA

Le 23 Avril 2020, la Société a clôturé avec succès une offre publique de BSA, permettant préférentiellement aux actionnaires historiques, mais également aux actionnaires nouveaux, de souscrire à des BSA au cours de 0,06€. Ces derniers sont exerçables en action à un cours fixé à 0,27€. Les demandes ont excédé plus de trois fois le nombre de BSA disponibles. Le montant total des souscriptions se montait à 449 K€.

Au-delà de l'opération ci-dessus qui a permis à la Société de disposer de nouvelles ressources de financement, la Société a réalisé avec succès quatre opérations de placement privé qui ont contribué à renforcer les fonds propres de façon significative.

En effet, en février, juin, juillet et septembre 2020, la Société a respectivement levé auprès d'investisseurs institutionnels : 3,3 millions d'euros, 4 millions d'euros, 6,1 millions d'euros et 10 millions d'euros.

Au total 23,4 millions d'euros ont été levés. Au 31 décembre 2020, la situation de trésorerie de la Société s'élevait à 5,8 millions d'euros, soit 2,8 fois le montant de sa trésorerie au 31 Décembre 2019.

Ressources Humaines :

Suite au départ de Daniel Schneidermann de la Société, le Conseil d'administration, par décision en date du 27 décembre 2019, a approuvé le recrutement d'Evelyne Nguyen en qualité de nouveau Directeur Administratif et Financier Groupe en remplacement de Daniel Schneidermann, à compter du 6 janvier 2020.

1.1.1.4 Impact de la crise sanitaire COVID-19 sur les comptes au 31 décembre 2020

Compte tenu des changements rapides liés au COVID-19, la Société a pris les précautions nécessaires afin de protéger ses employés, ses partenaires et le déroulement des opérations.

Il a été demandé à ses employés en France et aux Etats-Unis de travailler de chez eux et d'organiser les réunions et les évènements de manière virtuelle dans la mesure du possible, sauf pour les activités essentielles devant être réalisées en laboratoire. Les voyages ont également été restreints en fonction des impératifs professionnels. Les accès aux locaux et les travaux réalisés doivent être effectués conformément aux règles de distanciation sociale, aux dispositions gouvernementales et aux règles spécifiques des installations. Des mesures ont été mises en place par la Société au cours des différentes vagues de l'épidémie.

Depuis juin 2020, la Société a progressivement repris ses activités dans ses laboratoires et locaux.

A la date du présent rapport financier, en dehors des coûts supplémentaires liés à l'aménagement du protocole SARA-INT, l'épidémie COVID-19 a eu un impact limité sur les comptes de la société au 31 décembre 2020.

Néanmoins, les impacts de la pandémie sur le déroulement des opérations sont significatifs, notamment pour les essais cliniques, et sont décrits dans la section 2.1.4 « Evolution prévisible et perspectives d'avenir ».

Par ailleurs, dans le cadre des dispositions prévues par l'Etat, la Société a :

- demandé à pouvoir bénéficier d'un report de ses échéances en matière de cotisations sociales pour un montant de 168 K€ ;
- mis en place des mesures d'activité partielle pour l'ensemble du personnel à compter du 23 mars 2020 jusqu'au 30 juin 2020.

L'indemnisation perçue au titre du chômage partiel s'élève à 46 K€ et a été enregistrée en moins des charges de personnel.

1.1.1.5 Activité en matière de recherche

La Société a poursuivi son effort de caractérisation des effets de ses candidats médicaments et d'exploration de leur mécanisme d'action. Une description de l'activité de la Société et notamment de son activité en matière de recherche et développement figure en Annexe 1 du présent rapport de gestion.

Compte tenu du contexte sanitaire incompatible avec la tenue en présentiel de congrès scientifiques réunissant les spécialistes des domaines thérapeutiques de la Société, la communication des résultats de ses travaux a été plus réduite qu'à l'accoutumée :

- Février 2020 : Publication en ligne des résultats décrivant le mode d'action de BIO201 dans la DMLA sèche : Fontaine V., Fournié M., Monteiro E., M., Boumedine T., Balducci C., Guibout L., Latil M., Sahel J.-A., Veillet S., Dilda P.J., Lafont R., Camelo S. A2E-induced inflammation and angiogenesis are modulated by PPAR-α, PPAR-γ and RXR antagonists and by norbixin in retinal pigment epithelium cells *in vitro*. Disponible sur BioRxiv. Cet article est actuellement en cours de révision pour publication dans Aging

- Mars 2020 : 1 présentation orale et 1 poster présenté lors de l'International Conference on Frailty & Sarcopenia Research du 11-13 Mar, Toulouse, France. Les abstracts de ces deux présentations ont été publiés dans The Journal of Frailty & Aging.

    - Dioh W., Tourette C., Margalef C., Chen A., Lafont R., Dilda P., Veillet S., Agus S. (2020). SARA program: Preliminary Findings & Implications from SARA-OBS Study and Its Impact on SARA-INT Study.

    - Dioh W., Tourette C., Margalef C., Chen A., Lafont R., Dilda P., Veillet S., Agus S. (2020). Design and Population Baseline Features of the SARA-OBS Study: Characterizing

SARcopenia and Sarcopenic Obesity in Patients Aged 65 years and over, at Risk of Mobility Disability.

- Avril 2020 : Publication dans une revue à comité de lecture des résultats de preuve de concept de BIO201 dans la DMLA sèche : Fontaine V., Monteiro E., Fournié M., Brazhnikova E., Boumedine T., Vidal C., Balducci, Guibout L., Latil M., Dilda P.J., Veillet S., L., Sahel J.-A., Lafont R., Camelo S. (2020). Systemic administrations of the di-apocarotenoid norbixin (BIO201) is neuroprotective, preserve photoreceptor function and inhibits A2E in animal models of Age-related Macular Degeneration and Stargardt disease. *Aging.* Apr 7;12. doi: 10.18632/aging.103014

- Mai 2020 :

    - Publication en ligne des résultats décrivant le mode d'action de BIO101 dans les cellules musculaires : Lafont R., Raynal S., Serova M., Didry-Barca B., Guibout L., Latil M., Veillet S., Dioh W., Dilda P.J. 20-Hydroxyecdysone activates the protective arm of the renin angiotensin system via Mas receptor. Disponible sur BioRxiv. Soumis à Journal of Endocrinology.

    - Participation au CEO forum du Longevity Leaders conference. Présentation sur 'Insights on the design and conduct of clinical trials: Aging science », point de vue d'une start-up de biotech »

- Juin 2020 : Présentation du programme SARA au 2nd International Summit on Aging & Gerontology (Aging & Gerontology-2020) les 15-16 Juin, Londres, Royaume Uni. Dioh W., Tourette C., Margalef C., Chen A., Lafont R., Dilda P., Veillet S., Agus S. (2020). SARA program: Preliminary Findings & Implications from SARA-OBS Study and Its Impact on SARA-INT Study.

- Décembre 2020 :

    - Publication d'une revue dans un journal à comité de lecture traitant de l'utilité des molécules de type BIO201 pour le traitement de la DMLA sèche. Camelo S., Latil M., Veillet S., Dilda P.J., Lafont R. (2020). Behind AREDS, what's next for intermediate AMD treatment? Potential benefits of antioxidant and anti-inflammatory apocarotenoids. Oxidative Medicine & Cellular Longevity.

    - Participation à la conférence annuelle de Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders:
      Présentation d'un poster sur SARA-OBS study: natural progression of sarcopenia and sarcopenic obesity in older adults
      Session des industriels du secteur Update on clinical research on sarcopenia
      Présentation orale et discussion dans le cadre d'un panel SARA program: the use of BIO101, a MAS receptor agonist, for the treatment of sarcopenia.

La Société a par ailleurs déposé 1 demande de brevet au cours de l'exercice, qui est en cours d'analyse en France :

1. Dilda P., Lafont R., Veillet S., Agus S., Dioh W., Camelo S., Latil M., Chabane M., Tourette C. (2020). Phytoecdysones and their derivatives for use in the treatment of impaired respiratory function during a viral infection. Under examination in France. (Priority date 30th Mar 2020). FR2003131

1.1.2 Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée

Les principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée sont présentés en Annexe 2 du présent rapport.

1.1.3 Événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice

L'étude « COVA »

- Le 19 Janvier 2021, la Société a annoncé que le Comité indépendant de Contrôle des Données (Data Monitoring Committee -DMC) recommande de commencer le recrutement pour la Partie 2 de l'Etude COVA de Phase 2-3. La recommandation du DMC est basée sur l'analyse des données de sécurité obtenues chez les 20 premiers patients recrutés dans l'étude.

  Basée sur la recommandation du DMC, Biophytis a l'intention de commencer le recrutement des patients pour la Partie 2 de l'Etude COVA dans les pays où les approbations ou les autorisations réglementaires, y compris celles du Comité d'Examen Institutionnel/Comité d'Ethique, seront obtenues.

- Le 3 février 2021, la Société annonce le démarrage du recrutement des patients au Brésil et aux Etats-Unis pour la Partie 2 de l'étude de Phase 2-3 COVA. L'analyse Intermédiaire de la Partie 1 est attendue au premier trimestre 2021. Les résultats de l'étude complète (Parties 1 et 2) sont attendus au cours du deuxième trimestre 2021.

- Le 17 février 2021, la société annonce l'extension du recrutement des patients pour la Partie 2 de l'étude de Phase 2-3 COVA (l'Etude COVA) en France et en Belgique, suite à l'approbation des Autorités Réglementaires.

Litige Negma

Dans le cadre du litige l'opposant à Negma (cf. note 14), la Société a reçu le 19 janvier 2021 les 2 050 000 actions Biophytis devant lui être restituées à l'issue de la décision de la Cour d'Appel de Paris du 18 Novembre 2020.

L'audience des plaidoiries s'est tenue le 8 février 2021, au cours de laquelle les parties ont plaidé dans les termes de leurs écritures. A l'issue de l'audience, le Tribunal a demandé à Biophytis et Negma Group de lui communiquer une note en délibéré sur les effets économiques du contrat litigieux pour le 12 février 2021.
Le délibéré est attendue le 16 mars 2021.

Introduction en Bourse aux Etats-Unis

- Le 20 Janvier 2021 la société annonce qu'elle a déposé publiquement un document d'enregistrement au moyen du formulaire F-1 auprès de la US Securities and Exchange Commission (« SEC ») dans le cadre de son projet d'introduction en bourse d'actions ordinaires sous forme d'American Depositary Shares (« ADSs ») aux Etats-Unis, (l' « Offre ADS ») ainsi que son projet de cotation au Nasdaq suite à cette introduction.

- Le 3 février 2021, la Société annonce le lancement de son Offre Publique en vue d'une Introduction en Bourse aux Etats-Unis et officialise son intention d'offrir et de vendre jusqu'à 12 millions d'actions ordinaires nouvelles sous la forme de 1,2 millions d'American Depositary Shares (« ADSs »), chacune d'entre elles représentant dix actions ordinaires, aux Etats-Unis (l'« Offre ADS »). H.C. Wainwright & Co. agit en qualité de teneur unique de livre dans le cadre de l'Offre ADS. Biophytis entend accorder à H.C. Wainwright & Co., dans le cadre de l'Offre ADS, une option de 30 jours pour l'achat d'actions ordinaires supplémentaires d'un nombre allant jusqu'à 1,8 millions d'actions ordinaires devant être délivrées sous la forme de 180.000 ADSs (l'« Option »). Le prix de souscription devrait se situer entre 15,00 $ et 18,00 $ par ADS, soit entre 1,25 € et 1,50 € par action ordinaire.

- Le 10 février 2021, la Société annonce la fixation du prix de l'Offre ADS. Le prix par ADS a été fixé à 16,75$ et correspond à un prix de 1,38€ par action nouvelle, soit une décote de 16,85% sur la base du prix de clôture de 1,662€ par action le 9 février 2021 et un taux de change de 1,00 € = 1,212 $. Le prix de l'Offre ADS par action nouvelle est égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours de l'action de la Société sur le marché d'Euronext Growth à Paris des dix (10) dernières séances de bourse précédant le jour de fixation du prix (soit entre le 27 janvier 2021 et le 9 février 2021), diminué d'une décote de 11,55% et a été déterminé par la Société conformément à la huitième résolution de l'Assemblée Générale Mixte de la Société qui s'est tenue le 28 mai 2020.

- Le 15 février 2021, la Société annonce le Règlement-Livraison de son Offre ADS. Le montant brut total de l'Offre est d'environ 20,10 millions U.S. dollars (environ 16,58 millions d'euros) et le produit net de l'Offre, après déduction des commissions des intermédiaires financiers, des frais de gestion et frais à payer par la Société, sera d'environ 16,35 millions $ (13,49 millions €). Tous les titres offerts dans le cadre de l'Offre ont été émis par Biophytis. Les ADSs ont été admises aux négociations sur le Nasdaq Capital Market le 10 février 2021 sous le symbole « BPTS ».

1.1.4 Évolution prévisible et perspectives d'avenir

1.1.4.1 Pour ce qui concerne les programmes en cours

- Programme SARA-INT

Suite à la sortie de l'essai du dernier patient en Décembre 2020, la Société se prépare à publier les premiers résultats de cette étude de phase 2 avant la fin du deuxième trimestre 2021.
Si ceux-ci s'avéraient positifs, compte tenu de la taille du marché de la Sarcopénie, la Société pourrait envisager de trouver des partenaires pour finir le développement du produit, de la Phase 3 à la mise sur le marché.

- Programme COVA

Les résultats de l'étude complète de phase 2/3 COVA sont attendus au cours du 2è trimestre 2021.Compte tenu du contexte sanitaire, la Société envisage de procéder à une demande d'Emergency Use Authorization auprès de la FDA, et d'Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle auprès de l'EMA.
Au-delà des activités réglementaires, elle aura également à préparer les prochaines étapes pour la fabrication industrielle de Sarconeos (BIO101), ainsi que sa commercialisation qui est attendue dès le 3è trimestre 2021.

1.1.4.2 Pour ce qui concerne les nouveaux programmes

- Programme MYODA

En fonction de l'évolution de la pandémie de la COVID-19, la Société a l'intention de commencer au premier semestre 2021 l'étude clinique de phase 1/2/3 pour laquelle elle avait obtenue l'autorisation de la FDA et de l'EMA début 2020, et qui a été reportée compte tenu du contexte de crise sanitaire.

- **Programme MACA**

La Société a poursuivi ses travaux de développement pré-clinique sur Macuneos (BIO201), son candidat médicament dans la DMLA forme sèche. En fonction de l'évolution de la pandémie, l'essai clinique de phase 1 pour cette indication pourrait commencer au deuxième semestre 2021.

1.1.5 Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires au regard du volume et de la complexité des affaires

Au cours de l'exercice 2020, la situation financière de la Société a évolué comme suit :

- les capitaux propres consolidés de la Société s'élèvent à 6 832 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 contre (7 526) K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 ;
- la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élève à 5 847 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 contre 6 337 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 ;
- les placements financiers liquides présentés en actifs financiers courants s'élèvent à 12 500 K€ au 31 décembre 2020 contre 0 K€ au 31 décembre 2019.
- le passif financier s'élève à 9 095 K€ (égal à 106 % aux capitaux propres) pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 contre 15 244 K€ (égal à 303 % des capitaux propres) pour l'exercice clos au 31 décembre 2019.

La Société maintient une structure légère composée pour l'essentiel d'un effectif réduit de professionnels expérimentés, experts dans leurs domaines respectifs, qui coordonnent un réseau de sous-traitants spécialisés, contractualisés pour répondre au besoin du calendrier des programmes de développement, et qui conduisent les travaux de recherche en partenariat avec des établissements publics sur la base de contrats courts renouvelés par avenants.

La Société est en mesure de financer son activité pour l'exercice à venir, et dispose de l'équipe de direction appropriée pour l'encadrer.

1.2 Informations financières

1.2.1 Analyse des comptes consolidés établis en normes IFRS

1.2.1.1 Compte de résultat

Chiffre d'affaires et autres revenus

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

Charges opérationnelles par destination

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 neuro-musculaires et ophtalmiques.

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)	31/12/2019	31/12/2020
Charges de personnel	(3 063)	(2 553)
Autres achats et charges externes	(8 660)	(10 459)
Divers	(214)	(251)
Frais de recherche et développement	**(11 937)**	**(13 263)**
Crédit d'impôt recherche	2 807	3 328
Subventions	41	14
Subventions	**2 848**	**3 342**
Frais de recherche et développement, nets	**(9 089)**	**(9 921)**

Les frais de personnel, incluant les paiements fondés sur des actions, des ingénieurs et du personnel de recherche s'élèvent à 2 553 K€ sur l'exercice 2020 soit en baisse de 510 K€ par rapport à 2019.

La réduction des charges de personnel est expliquée en partie par la réduction des effectifs initié durant le second semestre 2019 pour limiter nos coûts de structure et en partie par une diminution du salaire moyen des postes ayant fait l'objet de remplacement sur 2020.

Les dépenses de recherche et développement sont relatives à la poursuite des essais cliniques SARA et le lancement du programme COVA pour le traitement des déficiences respiratoires chez les patients atteint des formes graves de COVID-19, ainsi qu'aux études précliniques pour nos candidats médicaments pour le traitement de maladies dégénératives liées à l'âge.

Les autres achats et charges externes liés à l'activité de recherche du Groupe s'élèvent à 10 459 K€ en 2020 et sont en hausse de 1 799 K€ par rapport à l'exercice précédent.

L'augmentation des autres achats et charges externes relatifs à nos frais d'études et de recherches s'explique par le développement des essais cliniques, et notamment du programme COVA. Ces coûts sont principalement constitués des coûts de « Contract Research Organization » (CRO) pour conduire les études cliniques et des études réglementaires non cliniques.

Par ailleurs, le Groupe bénéficie au titre de ses activités de recherche en France du dispositif du crédit d'impôt recherche (3 328 K€ en 2020 contre 2 807 K€ en 2019).

Frais généraux et administratifs

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

(montants en milliers d'euros)	31/12/2019	31/12/2020
Charges de personnel	(1 998)	(1 796)
Autres achats et charges externes	(2 393)	(2 188)
Divers	(2 203)	(37)
Frais généraux et administratifs	**(6 593)**	**(4 021)**

Les frais de personnel, de la direction générale et du personnel administratif, incluant les paiements fondés sur des actions, s'élèvent à 1 796 K€ sur l'exercice 2020 contre 1 998 K€ sur l'exercice 2019. Cette baisse s'explique notamment par la réorganisation de la fonction finance et une baisse des effectifs de 2 personnes.

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

Dans sa décision du 1er octobre 2019, l'AMF a infligé à Biophytis une sanction de 100 K€ pour avoir manqué à son obligation de communiquer dès que possible au marché l'information privilégiée relative au décalage sensible de l'entrée en phase 2 d'études cliniques de deux candidats-médicaments phares. La Société a finalement réglé cette dette ainsi qu'une pénalité de retard s'élevant à 10 K€. Ce montant est compris dans les frais généraux et administratifs divers.

La baisse globale des frais généraux et administratif sur l'exercice clos au 31 décembre 2020 s'explique essentiellement par la comptabilisation en charge en 2019 des honoraires liés au projet de cotation des titres de la Société au Nasdaq et par la réduction des effectifs entre 2019 et 2020.

Résultat financier

(montants en milliers d'euros)	**31/12/2019**	**31/12/2020**
Intérêts financiers et coût amorti des emprunts obligataires non convertibles	(2 526)	(4 374)
Variation de la juste valeur du dérivé passif	726	2 831
Indemnité financière Negma	-	(385)
Dotation aux provisions pour risques dans le cadre du litige Negma		(1 394)
Autres charges financières	(352)	(182)
Produits financiers liés à la restitution des pénalités Negma	-	419
Autres produits financiers	4	2
(Pertes) et gains de change	14	(29)
Total produits et charges financiers	**(2 134)**	**(3 112)**

Le résultat financier s'établit à (3 1112) K€ au 31 décembre 2020 contre (2 134) K€ au 31 décembre 2019.

Le 10 Septembre 2018, la Société a conclu un « venture loan agreement » avec Kreos. La première et la deuxième tranche de cet emprunt obligataire non convertible ont été émises à cette date. La troisième tranche a été émise le 17 Décembre 2018 et la dernière tranche le 1er mars 2019, portant le montant total des émissions à 10 M€. Conformément à IFRS 9, la composante dette des emprunts obligataires non convertibles a été évaluée selon la méthode du coût amorti.

Le 21 août 2019, la Société a signé un contrat d'ORNANE avec NEGMA Group Limited permettant une levée de fonds potentielle de 24 M€, à la discrétion de la Société. La Société a émis à cette date une première tranche de 300 obligations convertibles avec l'émission de 585 936 BSA et ayant donné lieu à un encaissement de 3 M€.

Le 27 décembre 2019, la société a émis 300 obligations convertibles Sur ces 300 obligations, correspondant à 3M€, 1,5M€ ont été encaissés par la Société, et 694 444 BSA ont été attribué à Negma.

Conformément à IFRS 9, 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 IFRS 9.

À la suite de la résiliation du contrat Negma, Negma a engagé une action en justice pour réclamer des dommages et intérêts ainsi que la livraison de 7 000 000 actions auxquelles Negma estime avoir droit au titre des ORNANES restantes détenues émises en contrepartie d'une dette de 1 400 K€.

Au titre d'une ordonnance de référé en date du 7 mai 2020, Negma a obtenu une condamnation partielle, sous astreinte, de Biophytis au paiement de provisions pour un montant de 378 K€ hors pénalités éventuelles, et à la livraison de 2 050 000 actions Biophytis.

Cette livraison de 2 050 000 actions valorisées à 1 394 K€ a été assimilée à une indemnité enregistrée en charge financière à la date de livraison. Les pénalités de 378 K€ ont été comptabilisée en charge financière sur l'exercice. L'ordonnance de référé n'éteint pas la dette envers Negma.

Par décision du 18 novembre 2020, la Cour d'appel a infirmé l'ordonnance du 7 mai 2020. Par conséquent, Negma a été condamnée à restituer les 2.050.000 actions ordinaires et restituer les montants versés ainsi que des intérêts de pénalités et des frais de justices. La société a donc comptabilisé des produits financiers d'un montant de 419 K€.

Au 31 décembre 2020, la Société a enregistré en capitaux propres un droit à recevoir au titre des 2 050 000 actions devant être restituées par Negma pour 1 394 K€ avec comme contrepartie l'indemnité financière précédemment enregistrée en charges financières

En avril 2020, la Société a signé un contrat d'ORNANE avec Atlas pour poursuivre le développement de Sarconeos (BIO101). La Société a émis le 29 avril 2020 une première tranche de 3 millions d'euros, une deuxième tranche de 3 millions d'euros le 19 juin 2020 et une troisième tranche de 3 millions d'euros le 28 aout 2020. Au 31 décembre 2020, le solde de la dette est nul.

Conformément à IFRS 9, la composante dette des emprunts convertibles a été initialement enregistrée à sa juste valeur et comptabilisée ensuite selon la méthode du coût amorti.

L'option de conversion des emprunts convertibles a été séparée, comptabilisée en dérivé passif en raison d'un prix de conversion non fixe et évaluée à la juste valeur (selon le modèle de valorisation Black & Scholes) avec enregistrement des variations de cette juste valeur en résultat conformément à IFRS 9.

Au 31 décembre 2020, la société peut émettre encore 600 ORNANES au profit d'Atlas ce qui lui procurerait un financement additionnel de 15 millions d'euro.

Impôts sur les sociétés

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

Le Groupe dispose au 31 décembre 2020 de déficits fiscaux pour :

- 92 949 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.

- 1 276 K€ pour la filiale américaine dont :
  - 931 K€ indéfiniment reportables ;
  - 173 K€ expirant en 2037 ;
  - 132 K€ expirant en 2036 ;
  - 40 K€ expirant en 2035.

  Aux Etats-Unis, les déficits fiscaux sont reportables pendant 20 ans à compter de leur date de constitution. Cette disposition est applicable pour les déficits fiscaux nés jusqu'en 2017. A compter de ceux nés à partir 2018, ils sont indéfiniment reportables. 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 et en 2019, 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 enregistrées 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.

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.

	31/12/2019	31/12/2020
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (hors actions propres)	16 882 661	59 974 486
Résultat net de l'exercice	(17 788)	(17 054)
Résultat de base par action (€/action)	**(1,05)**	**(0,28)**
Résultat dilué par action (€/action)	**(1,05)**	**(0,28)**

1.2.1.2 Analyse du bilan

Actifs non courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2019	31/12/2020
Immobilisations incorporelles	2 400	2 673
Immobilisations corporelles	185	114
Autres actifs financiers non courants	382	413
Total actifs non courants	**2 967**	**3 200**

Les immobilisations incorporelles sont constituées des quotes-parts de brevets acquises au cours de l'exercice 2015 auprès de Metabrain Research et Iris Pharma ainsi que les brevets acquis en 2019 et en 2020 auprès de Stanislas Veillet pour respectivement 1 500 K€, 800 K€, 630 K€ et 450K€.

Les brevets sont amortis sur leur durée probable d'utilisation estimée entre 19 et 20 ans.

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 Euronext Growth Paris (anciennement Alternext Paris) et d'un dépôt de garantie lié à l'emprunt souscrit auprès de KREOS pour 320 K€ au 31 décembre 2020.

Actifs courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2019	31/12/2020
Autres créances	7 893	5 239
Autre actifs financiers courants	475	12 924
Trésorerie et équivalents de trésorerie	6 337	5 847
Total actifs courants	**14 705**	**24 010**

Les autres créances incluent principalement :

En 2019

- La créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche pour 2 807 K€. Une partie des créances liées au CIR 2018 et 2019 a été préfinancée par l'organisme spécialisée NEFTYS.
  Les créances de CIR au titre de 2018 et de 2019 d'un montant de, respectivement, 3 133 K€ et 3 243 K€ ont été remboursées par l'Etat en janvier 2020 et en juin 2020. Les créances ayant fait l'objet du préfinancement ont été remboursés directement à l'organisme spécialisée NEFTYS.
- La TVA déductible et les crédits de TVA pour un total de 1 786 K€.

En 2020

- La créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche pour un total de 3 338 K€. Une partie de la créance liée au CIR 2020 a été préfinancée par l'organisme spécialisée NEFTYS.
- La TVA déductible et les crédits de TVA pour un total de 1 562 K€.
- Une créance envers l'organisme de gestion des services financiers aux investisseurs institutionnels CACEIS à la suite de l'exercice des BSA et BSPCE le 16 décembre 2020 a été comptabilisée pour un montant de 266 K€ au 31/12/2020.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont constitués de comptes bancaires et d'un dépôt à terme d'une valeur nominale de 2 500 K€ avec une échéance au 18 janvier 2021 au taux de 0,03 %.

Les actifs financiers courants comprennent :

- Une retenue de garantie liée au préfinancement du CIR auprès de NEFTYS pour 424 K€ au 31 décembre 2020.
- Trois dépôts à termes pour un montant total de 12 500K€ et dont l'échéance initiale est de 6 mois :
  - Un dépôt à terme de 1 000 K€ à échéance 21/03/2021 au taux d'intérêt de 0,05% ;
  - Un dépôt à terme de 3 000 K€ à échéance 21/03/2021 au taux d'intérêt de 0,05% ;
  - Un dépôt à terme de 8 500 K€ à échéance 07/04/2021 au taux d'intérêt de 0,02%.

Capitaux propres

(montants en milliers d'euros)	**31/12/2019**	**31/12/2020**
Capital	4 793	20 151
Primes d'émission et d'apport	45 237	17 821
Actions propres	(17)	(42)
Ecarts de conversion	(82)	(72)
Réserves – attribuables aux actionnaires de Biophytis	(39 638)	(13 941)
Résultat – attribuable aux actionnaires de Biophytis	(17 788)	(17 054)
Capitaux propres – attribuables aux actionnaires de Biophytis	**(7 495)**	**6 863**
Intérêts ne conférant pas le contrôle	(31)	(31)
Total capitaux propres	**(7 526)**	**6 832**

Le capital social s'élève à 20 151 419,40 € au 31 décembre 2020. Il est divisé en 100 757 097 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

Au cours de l'exercice 2020, la Société a procédé à plusieurs placements privés générant une augmentation de capital de 10 269 K€ et une prime d'émission de 14 612 K€ se décomposant ainsi :

- En février 2020 : un placement privé d'un montant de 3,3 M€ par l'émission de 12 394 071 actions nouvelles au prix unitaire de 0,27 €. Cette opération a généré une augmentation de capital de 2 479 K€ et une prime d'émission de 868 K€.
- En juin 2020 :

- émission de 2 050 000 actions nouvelles au prix unitaire de 0,68 €, réservé à Negma, suite à l'ordonnance en référé du 7 mai 2020 (cf. Note 12.2). Cette opération a généré une augmentation de capital de 410 K€ et une prime d'émission de 984 K€.
- un placement privé d'un montant de 4,0 M€ par l'émission de 6 060 606 actions nouvelles au prix unitaire de 0,66 €. Cette opération a généré une augmentation de capital de 1 212 K€ et une prime d'émission de 2 788 K€.

- En juillet 2020 : un placement privé d'un montant de 6,1 M€ par l'émission de 9 563 732 actions nouvelles au prix unitaire de 0,642 €. Cette opération a généré une augmentation de capital de 1 913 K€ et une prime d'émission de 4 227 K€.

- En septembre 2020 : un placement privé d'un montant de 10 M€ par l'émission de 21 276 596 actions nouvelles au prix unitaire de 0,47 €. Cette opération a généré une augmentation de capital de 4 255 K€ et une prime d'émission de 5 745 K€.

Par ailleurs, 68 obligations détenues par Negma ont été converties en actions nouvelles générant l'émission de 3 400 000 actions d'une valeur unitaire de 0,20 €, soit une augmentation de capital de 680 K€, sans prime d'émission.

330 obligations détenues par Atlas ont été converties en actions nouvelles générant l'émission de 17 178 683 actions d'une valeur nominale de 0,20 €, soit une augmentation de capital de 3 436 K€ et une prime d'émission de 4 814 K€.

Les coûts encourus par la Société en lien avec les augmentations de capital intervenus en 2020 et le projet d'introduction en bourse au Nasdaq prévu sur 2021 (cf. note 23) ont été reconnus en moins des capitaux propres pour respectivement 2 709 K€ et 787 K€.

L'arrêt de la Cour d'Appel de Paris du 18 novembre 2020, favorable à Biophytis, a ordonné la restitution par Negma des 2 050 000 actions Biophytis précédemment livrés suite au jugement du 7 mai 2020. Dès lors, la Société a enregistré au 31 décembre 2020 en capitaux propres un droit à recevoir au titre des 2 050 000 actions devant être restituées par Negma pour 1 394 K€ avec comme contrepartie l'indemnité financière précédemment enregistrée en charges financières.

Enfin, à la suite de l'exercice de BSA et BSPCE au cours de l'exercice, le capital social a été augmenté de 1 315 K€ par émission de 4 870 155 actions nouvelle d'une valeur nominale de 0,20 € et assorties d'une prime d'émission de 341 K€.

Passifs non courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2019	31/12/2020
Engagements envers le personnel	142	188
Dettes financières non courantes	5 398	1 833
Total passifs non courants	**5 540**	**2 021**

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)	31/12/2019	31/12/2020
Avances remboursables	1 006	893
Emprunts obligataires non convertibles	4 392	940
Dettes financières non courantes	**5 398**	**1 833**

Se référer à la *section 3 note 12* du présent rapport financier pour plus d'informations sur le financement de la Société

Passifs courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2019	31/12/2020
Dettes financières courantes	9 846	7 262
Provisions	-	1 396
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	7 866	7 985
Dettes fiscales et sociales	1 263	1 446
Dérivés passifs	451	-
Autres créditeurs et dettes diverses	232	268
Total passifs courants	**19 658**	**18 357**

Les dettes fournisseurs et comptes rattachés restent stables. En 2020, l'augmentation de la dette vis-à-vis des fournisseurs de recherche et développement résultant de la progression des frais de recherche et développement sur la même période a été compensée par le règlement en 2020 de dépenses engagées en 2019, notamment dans le cadre du projet reporté d'introduction en Bourse.

Au 31 décembre 2020, la Société a effectué une analyse de son exposition dans le cadre du litige avec Negma. Bien que la Société estime qu'elle a de sérieuse chance d'obtenir gain de cause dans les différentes procédures judiciaires, ce sujet reste complexe et il demeure des incertitudes quant aux décisions finales des tribunaux. Ainsi, la Société a estimé au 31 décembre 2020 que son risque maximum serait :

- De procéder au remboursement de la dette financière de 1,4 M€ (cf. note 12.2) ;
- D'être condamné à verser d'une indemnité équivalente à celle du jugement du 7 mai 2020 (sans pénalités) soit 1 394 K€ en cas de jugement défavorable.

Ainsi, la Société a constitué une provision pour risques de 1 394 K€ au 31 décembre 2020.

Les dettes financières courantes se décomposent comme suit :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2019	31/12/2020
Avances remboursables	274	274
Dette relative au préfinancement d'une partie des créances de CIR	4 834	3 454
Emprunts obligataires non convertibles	3 025	1 400
Emprunts obligataires convertibles	1 699	2 134
Concours bancaires courants	15	-
Dettes financières courantes	**9 846**	**7 262**

Se référer à la *section 3 note 12* du présent rapport financier pour plus d'informations sur le financement de la Société.

1.2.2 Activité des sociétés du groupe

1.2.2.1 Résultats de la société Biophytis SA

(montants en milliers d'euros)	31/12/2019	31/12/2020
Produits d'exploitation	108	50
Charges d'exploitation	(18 996)	(17 282)
Résultat d'exploitation	(18 888)	(17 233)
Résultat financier	(1 102)	(2 462)
Résultat exceptionnel	(72)	427
Impôt sur les sociétés	2 807	3 328
Résultat net	**(17 255)**	**(15 940)**

Les produits d'exploitation s'élèvent à 50 K€ au 31 décembre 2020 et sont en baisse par rapport à l'exercice précédent.

Les charges d'exploitation s'élèvent à 17 282 K€ au 31 décembre 2020 contre 18 996 K€ au 31 décembre 2019 soit une baisse de 1 714 K€ s'expliquant essentiellement par :

- une réduction des charges de personnel liée à une réduction des effectifs initiées durant le second semestre 2019 et à une diminution du salaire moyen des postes ayant fait l'objet de remplacement sur 2020 ;
- par la comptabilisation en charge des honoraires liés au projet de cotation des titres de la Société au Nasdaq en 2019.

Le résultat financier s'élève à - 2 462 K€ au 31 décembre 2020 contre - 1 102 K€ au 31 décembre 2019 soit une diminution de 1 360 K€ s'expliquant principalement par la combinaison des facteurs suivants :

- la reprise de la dépréciation des titres et du compte courant avec la filiale Biophytis Inc. de 17 K€ comptabilisée en 2019 ;
- l'amortissement de la prime de remboursement liée à l'emprunt obligataire Atlas à hauteur de 270K€.
- L'indemnité financière de 385K€ au profit de Negma, correspondant au paiement des indemnités financières selon le jugement en référé décrit en section 3 note 10.
- La dotation aux provisions pour risque dans le cadre du litige NEGMA de 1 394 K€ décrit en section 3 note 14.
- le produit financier de 419 K€ liés à la restitution des pénalités par Negma décrit en section 3 note 10.

Le résultat exceptionnel 2020 est de 427 K€ contre -72 K€ en 2019. Il s'explique principalement par une reprise de la dépréciation de la créance de CIR qui avait été comptabilisée en 2019.

Après prise en compte d'un crédit d'impôt recherche de 3 328 K€, le résultat net s'établit à - 15 940 K€ au 31 décembre 2020 (contre - 17 255 K€ au 31 décembre 2019).

1.2.2.2 Activité des filiales

Biophytis Inc.

Depuis le 1er janvier 2019, la société Biophytis Inc. refacture l'ensemble de ses coûts à Biophytis SA. Ainsi, elle a constaté un chiffre d'affaires d'environ 817 K€ sur 2020.

Le résultat net de la société Biophytis Inc s'élève ainsi à - 5 K€ au 31 décembre 2020 contre 96 K€ au 31 décembre 2019. Les charges de Biophytis Inc. sont essentiellement constituées de frais de consultants notamment en relations investisseurs aux Etats-Unis, des frais de personnels (R&D et administratifs) et des coûts de structure.

Instituto Biophytis Do Brasil

Précédemment mis en sommeil, depuis le 28 Décembre 2020, Instituto Biophytis Do Brasil refacture l'ensemble de ses coûts à Biophytis SA, avec un effet rétroactif au 1er Juillet 2020. Ainsi, elle a constaté un chiffre d'affaires d'environ 46 K€ sur 2020.

Le résultat net de Instituto Biophytis Do Brasil s'élève ainsi à -2K€ au 31 décembre 2020. Les charges de Instituto do Brasil sont essentiellement constitués de frais de personnel, de coûts de prestations externes, de coûts administratifs et de structure, engagés en soutien à nos activités de développement clinique et réglementaire au Brésil.

1.2.3 Financement de la société

1.2.3.1 Financement par le capital

Le tableau ci-dessous synthétise les principales augmentations de capital jusqu'à la date du Rapport Financier Annuel :

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€
2015	10 035	Introduction en bourse sur le marché d'Alternext Paris par augmentation de capital *(1) (2)*
2015	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 $BSPCE_{2015}$
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 $BSPCE_{2015-1}$
2019	2 420	Conversion de 242 ORNANES détenues par Negma
2020	3 347	Placement privé d'un montant de 3,3M€ par l'émission de 12.394.071 actions nouvelles au prix unitaire de 0,27€.
2020	1 394	Augmentation de capital par émission de 2 050 000 actions à la suite de la décision du tribunal dans le cadre du litige avec Negma.
2020	4 000	Placement privé d'un montant de 4M€ par l'émission de 6.060.606 actions nouvelles au prix unitaire de 0,66€.

2020	6 140	Placement privé d'un montant de 6,1M€ par l'émission de 9.563.732 actions nouvelles au prix unitaire de 0,642€.
2020	10 000	Placement privé d'un montant de 10M€ par l'émission de 21.276.596 actions nouvelles au prix unitaire de 0,47€.
2020	680	Conversion de 68 ORNANES détenues par Negma
2020	8 250	Conversion de 330 ORNANES détenues par Atlas
2020	1 315	Exercice de 4 554 586 BSA_{2020}, 315.569 $BSPCE_{2019-1}$
Total	**86 421**	

(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 Research 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.

1.2.3.2 Financement par le crédit impôt recherche et préfinancement de la créance de crédit impôt recherche

(montants en milliers d'euros)	**31/12/2019**	**31/12/2020**
Crédit d'impôt recherche	2 807	3 328

En Décembre 2019, une partie des créances liées au CIR 2018 et 2019 ont été préfinancées par l'organisme spécialisé NEFTYS. En conséquence, la Société a comptabilisé les éléments suivants :

- Une dette, pour le montant payable à NEFTYS lors de la réception du CIR ;
- Un actif financier, pour le montant des retenues effectuées par NEFTYS sur les créances cédées (assimilable à un dépôt de garantie) ; et
- Un actif courant, pour le montant de la créance due par l'Etat français.

Conformément à IFRS 9, le montant de la dette due à NEFTYS a été calculé selon la méthode du coût amorti pour chaque année :

- CIR 2018 : 2 904 K€

- CIR 2019 : 1 930 K€

Les créances CIR 2018 et 2019 ayant été remboursées par l'Etat courant 2020, la dette NEFTYS concernant le préfinancement 2019 a été soldée au 31 décembre 2020.

En Décembre 2020, une partie des créances liées au CIR 2020 a été préfinancée par l'organisme spécialisé NEFTYS. Cette opération a eu la même incidence comptable que celle détaillée ci-dessus.
Conformément à IFRS 9, le montant de la dette due à NEFTYS a été calculé selon la méthode du coût amorti pour un montant de 2 134 K€.

1.2.3.3 Financement par avances remboursables et subventions

Avances remboursables

La Société bénéficie de trois programmes d'avances remboursables :
- deux aides à l'innovation remboursable BPI France
- un accord de collaboration avec l'AFM-Téléthon – projet « BIO 101 ».

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 entre le 30 juin 2017 et le 31 décembre 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 présent rapport financier, 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 entre le 31 décembre 2018 et le 31 mars 2024. Le prélèvement au titre du premier remboursement est intervenu début janvier 2019.

Compte tenu de la crise sanitaire COVID-19, la société a obtenu un report des échéances du premier et du deuxième trimestre 2020 des avances BPI France ce qui a eu pour effet de prolonger l'échéancier initial de deux trimestres supplémentaires.

Biophytis a conclu un accord de collaboration avec l'AFM-Téléthon, qui est entré en vigueur à compter du 3 juin 2019 et porte sur le développement de Sarconeos (BIO101), le principal candidat médicament de Biophytis, pour le traitement de la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) dans le cadre de son programme clinique MYODA.
Selon les modalités de l'accord, l'AFM-Téléthon accorde un financement de 400 K€ euros à Biophytis, qui est destiné à certains essais précliniques additionnels et à la préparation de l'étude clinique MYODA, et qui pourrait être remboursé sous certaines conditions.
Le remboursement de l'avance sera étalé sur une période de deux années, à partir de l'autorisation de lancement de la phase 3 du programme clinique MYODA, avec un remboursement semi-annuel constant.

Se référer à la note 12.1 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS figurant à la section 3 du présent rapport financier.

(montants en milliers d'euros)	Bpi-Sarcob	BPI - BIO 101	AFM – Téléthon	Total
Au 31 décembre 2019	**135**	**774**	**370**	**1 279**
(+) Encaissement	-	-	-	-
(-) Remboursement	(26)	(110)	-	(136)
Subventions	-	-	-	-
Charges financières	3	13	8	24
Au 31 décembre 2020	**112**	**677**	**378**	**1 167**

Subventions

Depuis sa création, la Société a bénéficié des deux principaux contrats de subventions suivants :

Une subvention d'un montant maximum de 520 K€ a été accordée par le Conseil Général de la Seine-Saint-Denis et OSEO les 21 décembre 2011 et 23 février 2012 pour le projet Sarcob. Suite à la notification de fin de programme en 2014, le montant définitif de la subvention a été fixé à 475 K€ (234 K€ du Conseil Général de la Seine-Saint-Denis et 241 K€ d'OSEO).

Une subvention d'un montant maximum de 300 K€ a été accordée par la Région Ile de France, au nom de l'Union Européenne, le 7 juin 2013 pour le projet Maculia. Suite à la notification de fin de programme, le montant définitif de la subvention a été fixé à 166 K€.

La Société n'a pas bénéficié de nouvelles subventions significatives depuis cette date.

1.2.3.4 Financement par emprunts

Emprunt obligataire remboursable en numéraire ou actions nouvelles ou existantes avec Negma

Le 21 août 2019, la Société a signé un contrat d'ORNANEBSA avec Negma Group Limited permettant une levée de fonds potentielle de 24 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 ;
- D'une deuxième tranche de 300 ORNANEBSA le 27 décembre 2019, dont 50% ont été réglés par Negma Group au 31 décembre 2019.

La Société a par ailleurs émis au profit de Negma dans le cadre des différentes tranches 585 936 BSA_{T1} et 694 444 BSA_{T2}.

Le 6 avril 2020, dans le cadre de la mise en place du contrat avec Atlas, la Société a résilié le contrat avec Negma.

A la suite de cette résiliation, Negma a entrepris une démarche contentieuse visant à obtenir de Biophytis le paiement d'un montant de 910 900 € et la livraison de 7 000 000 d'actions Biophytis que Negma estime devoir lui être livrées, au titre des seules ORNANES encore détenues par Negma sur Biophytis, correspondant à un emprunt en principal de 1 400 000 €.

Au titre d'une ordonnance de référé en date du 7 mai 2020, Negma a obtenu une condamnation partielle, sous astreinte, de Biophytis au paiement de provisions pour un montant de 378 K€ hors pénalités éventuelles, et à la livraison de 2 050 000 actions Biophytis.

Cette livraison de 2 050 000 actions valorisées à 1 394 K€ a été assimilée à une indemnité enregistrée en charge financière à la date de livraison. Les pénalités de 378 K€ ont été comptabilisée en charge financière sur l'exercice. L'ordonnance de référé n'éteint pas la dette envers Negma.
Biophytis et Negma ont fait appel de la décision du tribunal de commerce de Paris.

Le 18 novembre 2020, la Cour d'appel de Paris a statué en faveur de Biophytis et a condamné Negma à restituer les 2 050 000 actions Biophytis précédemment livrées ainsi que la provision de 378 K€. Negma a par ailleurs été condamné à verser des pénalités complémentaires à Biophytis pour un montant de 41 K€ (cf. note 14). Ce produit d'un montant global de 419 K€ a été comptabilisé en résultat financier sur l'exercice.

Au 31 décembre 2020, la Société a enregistré en capitaux propres un droit à recevoir au titre des 2 050 000 actions devant être restituées par Negma pour 1 394 K€ avec comme contrepartie l'indemnité financière précédemment enregistrée en charges financières.

Durant l'exercice 2020, 68 obligations convertibles ont été remboursées en actions nouvelles générant l'émission de 3 400 000 actions selon la formule mentionnée ci-avant dans le cadre de la tranche 1 et de la tranche 2.

Negma a par ailleurs exercé l'intégralité des BSA_{T2} au cours du 1er semestre 2020 générant l'émission de 694 444 actions ; l'intégralité des BSA_{T1} est toujours en circulation.

Traitement comptable
Conformément à IFRS 9, la composante dette des emprunts convertibles a été initialement enregistrée à sa juste valeur et comptabilisée ensuite selon la méthode du coût amorti.
L'option de conversion des emprunts convertibles a été séparée, comptabilisée en dérivé passif en raison d'un prix de conversion non fixe et évaluée à la juste valeur (selon le modèle de valorisation Black & Scholes) avec enregistrement des variations de cette juste valeur en résultat conformément à IFRS 9.

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

Option de conversion	**Tranche 1**			**Tranche 2**		
Negma	**A l'émission (21/08/2019)**	**31/12/2019**	**31/12/2020**	**A l'émission (27/12/2019)**	**31/12/2019**	**31/12/2020**
Nombre d'obligations en circulation	300	58	-	150	150	-
Nombre d'actions pouvant être souscrites	6 976 744	3 222 222	-	7 500 000	7 500 000	-
Prix d'exercice	0,43 €	0,18 €	-	0,20 €	0,20 €	-
Terme attendu	3 mois	1 mois	-	3 mois	3 mois	-
Volatilité	83,16%	101,29%	-	119,15%	119,15%	
Taux sans risque	-0,78%	-0,68%	-	-0,78%	-0,78%	
Valeur du dérivé (en K€)	**819**	**106**		**364**	**346**	**-**
Variation de la juste valeur au cours de la période (en K€)		**(714)**	**(106)**		**(19)**	**(346)**

Au regard d'IFRS 9, la décote de 8% a été assimilée à une prime de remboursement implicite constatée en charge financière avec comme contrepartie une augmentation de la dette financière concernée.

Selon le contrat, lorsque le prix de conversion est inférieur à la valeur nominale de l'action, une pénalité de conversion s'applique. Cette dernière a été a été assimilée à une prime de remboursement implicite constatée en charge financière (301 K€ en 2019) et payée à Negma.

Au 31 décembre 2019, 242 obligations convertibles dont été remboursées en actions nouvelles générant l'émission de 10 499 841 actions selon la formule mentionnée ci-avant dans le cadre de la tranche 1 et aucune dans la tranche 2.

Au 31 décembre 2020, 310 obligations convertibles ont été remboursées en actions nouvelles générant selon la formule mentionnée ci-avant l'émission de 10 849 841 actions dans le cadre de la tranche 1 et 3 050 000 actions dans le cadre de la tranche 2.

Principales caractéristiques des BSA

Les BSA seront immédiatement détachés des ORNANE. Ils ne pourront être cédés par leur porteur qu'à des sociétés affiliées, et ne feront pas l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur le marché Euronext Growth. Ils pourront être exercés pendant une période de 5 ans à compter de leur date d'émission. Chaque BSA donnera droit à souscrire à une action nouvelle Biophytis.

Le prix d'exercice des BSA sera calculé selon la formule suivante : Pe = 125% x P, où :

- « Pe » est le prix d'exercice des BSA,
- « P » est le prix de conversion, soit le plus bas cours moyen pondéré des 15 jours de bourse précédant la date de demande d'exercice.

Le nombre de BSA à émettre à l'occasion de l'émission des ORNANEBSA sera tel que, multiplié par le prix d'exercice des BSA (déterminé dans les conditions définies ci-dessus), le montant ainsi obtenu soit égal à 12.5% du montant nominal de la tranche, selon la formule suivante : n = (r x Vn) / (125% x P), où

- « n » est le nombre BSA émis,
- « r » est le ratio de BSA émis par rapport aux nombre d'ORNANE, soit 12,5%,
- « P » est le prix de conversion, soit le plus bas cours moyen pondéré des 15 jours de bourse précédant la date de demande d'émission.

Conformément à IAS 32, les BSA attachés aux tranches émises ont été reconnus à leur juste-valeur (selon le modèle binomial de valorisation Black & Scholes) comme des instruments de capitaux propres à leurs dates d'émission.

	NEGMA	
BSA	**1ère tranche**	**2ème tranche**
	A l'émission (21/08/2019)	**A l'émission (27/12/2019)**
Nombre de BSA	585 936	694 444
Prix d'exercice	0,64 €	0,27 €
Terme attendu	10 mois	5 mois
Volatilité	71,11%	109,14%
Taux sans risque	-0,96%	-0,96%
Valeur de l'instrument de capitaux propres (en K€)	**49**	**26**

La Société a reconnu :

- Un impôt différé passif relatif à l'instrument de capitaux propres pour 28 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 28 K€ dans le compte de résultat consolidé.

Emprunt obligataire remboursable en numéraire ou actions nouvelles ou existantes avec Atlas

En avril 2020, la Société a signé un contrat d'ORNANE avec Atlas permettant une levée de fonds potentielle de 24 M€, à la discrétion de la Société permettant le financement du développement du projet de Sarconeos (BIO101) au travers de l'émission de multiples tranches successives.
Ce contrat remplace le contrat Negma.

Le Conseil d'administration a émis une première tranche de 3 M€ le 29 avril 2020, une deuxième tranche de 3 M€ le 19 juin 2020 et une troisième tranche de 3 M€ le 28 août 2020.
Une commission d'engagement de 375 K€ a été déduit du versement de la première tranche.
D'autres frais ont été encourus par la société dans le cadre de ce contrat pour environ 66 K€ (16 K€ pour la tranche 1, 23 K€ pour la tranche 2 et 27 K€ pour la tranche 3)

Principales caractéristiques des bons d'émission d'ORNANE Atlas

Les 960 bons d'émission, d'une durée de 3 ans, obligent leur porteur à les exercer, sur demande de la Société, par tranches de 120 bons d'émission chacune. Chaque bon d'émission donne droit à 1 ORNANE. Les bons d'émission ne pourront pas être cédés par leur porteur et ne feront pas l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur le marché Euronext Growth.

Principales caractéristiques des ORNANE

Les ORNANE ont une valeur nominale 25 000 euros et sont émises au prix de souscription égal à 97% de la valeur nominale. Elles ne portent pas d'intérêt et ont une maturité de 24 mois à compter de leur émission. Le porteur a la possibilité de demander la conversion des ORNANE à tout moment pendant la période de maturité, et à cette occasion la Société a la possibilité de rembourser les ORNANE en numéraire. A l'issue de la période de maturité, et dans le cas où les ORNANE n'auraient été ni converties ni remboursées, le porteur aura l'obligation de convertir les ORNANE.
Le porteur aura la possibilité de demander la conversion des ORNANE à tout moment selon la parité de conversion déterminée par la formule suivante : N = Vn / (R x P), où

- « N » est le nombre d'actions résultant de la conversion,
- « Vn » est la valeur nominale des ORNANE, soit 25 000 euros,
- « R » est le ratio de conversion, soit 0,97,
- « P » est le prix de conversion, soit le plus bas cours moyen pondéré des 10 jours de bourse précédant la date de demande de conversion.

Au jour de la demande de conversion, la Société aura la possibilité de rembourser les ORNANE en numéraire selon la formule suivante : V = Vn / R x Pr, où

- « V » est le montant à rembourser au porteur.
- « Pr » est le prix le plus bas entre (i) le cours moyen pondéré de clôture précédent la conversion et (ii) le plus bas cours moyens pondérés des 10 précédents jours de bourse*1,15

Les ORNANE ne pourront être cédées par leur porteur qu'à des sociétés affiliées, et ne feront pas l'objet d'une demande d'admission aux négociations sur le marché Euronext Growth.

<u>Traitement comptable</u>
Conformément à IFRS 9, la composante dette des emprunts convertibles a été initialement enregistrée à sa juste valeur et comptabilisée ensuite selon la méthode du coût amorti.
L'option de conversion des emprunts convertibles a été séparée, comptabilisée en dérivé passif en raison d'un prix de conversion non fixe et évaluée à la juste valeur (selon le modèle binomial de valorisation) avec enregistrement des variations de cette juste valeur en résultat conformément à IFRS 9.

Le tableau suivant résume le traitement comptable de l'option de conversion :

Option de conversion	**Tranche 1**		**Tranche 2**	
Atlas	**A l'émission (29/04/2020)**	**31/12/2020**	**A l'émission (19/06/2020)**	**31/12/2020**
Nombre d'obligations en circulation	120	-	120	-
Nombre d'actions pouvant être souscrites	3 203 759	-	3 992 856	-
Prix d'exercice	0,94 €	-	0,75 €	-
Volatilité	85,54%		68,05%	
Taux sans risque	-0,57%		0,55%	
Juste valeur de l'option	0,310		0,204	
Valeur du dérivé (en K€)	**1 487**	**-**	**564**	**-**
Variation de la juste valeur au cours de la période (en K€)		**(1 487)**		**(564)**

Option de conversion	**Tranche 3**	
Atlas	**A l'émission (28/08/2020)**	**31/12/2020**
Nombre d'obligations en circulation	120	-
Nombre d'actions pouvant être souscrites	4 827 907	-
Prix d'exercice	0,62	-
Volatilité	48,6%	
Taux sans risque	-0 59%	
Juste valeur de l'option	0,122	
Valeur du dérivé (en K€)	**591**	**-**
Variation de la juste valeur au cours de la période (en K€)		**(591)**

Au regard d'IFRS 9, la décote de 3% a été assimilée à une prime de remboursement implicite constatée en charge financière avec comme contrepartie une augmentation de la dette financière concernée. Lors de la conversion des obligations, ce montant inclus dans les dettes financières est transféré en primes d'émission.
Au 31 décembre 2020, 330 obligations convertibles ont été remboursées en actions nouvelles générant l'émission de 17 178 683 actions selon la formule mentionnée ci-avant dans le cadre des tranche 1, 2 et 3. 30 obligations émises dans le cadre de la tranche 3 ont été remboursées en numéraire pour un montant de 750 K€.

Au 31 décembre 2020, l'ensemble des obligations convertibles émises au profit d'Atlas ont été converties.

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 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 non convertible a été initialement enregistrée à sa juste-valeur. Ensuite, cette dette a été comptabilisée selon la méthode du coût amorti, en tenant compte des coûts d'émission. Elle s'élève à 4,4 M€ au 31 décembre 2020.

1.2.3.5 Flux de trésorerie

Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2019 et 31 décembre 2020 s'est respectivement élevée à 9 864 K€ et 15 272 K€. Cette progression s'explique essentiellement par le lancement du programme COVA, ainsi que par le report de règlement en 2020 de dépenses fournisseurs engagées en 2019.

Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les exercices clos les 31 décembre 2019 et 31 décembre 2020 s'est respectivement élevée à 278 K€ et 12 713 K€.

En 2020, la Société a souscrit des dépôts à terme pour 12 500 K€.

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)	31/12/2019	31/12/2020
Augmentation de capital nette de la conversion des obligations	-	23 486
Frais relatifs à l'augmentation de capital	-	(3 496)
Indemnités Negma net recues		34
Souscription de BSA	-	271
Exercice de BSA et BSPCE	-	862
Encaissement préfinancement du CIR net du dépôt	4 355	1 964
Remboursement préfinancement du CIR net du dépôt	-	(4 589)
Encaissement/Remboursement d'avances remboursables	73	(136)
Intérêts financiers bruts versés	(1 080)	(908)
Emission d'emprunts obligataires	6 840	9 000
Remboursement d'emprunts obligataires	(2 292)	(3 964)
Frais sur émission d'emprunts obligataires	(350)	(435)
Remboursements des dettes sur obligations locatives	(47)	-
Variation des concours bancaires courants	-	(15)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	**7 500**	**22 074**

La trésorerie générée par les opérations de financement en 2020 provient essentiellement des augmentations de capital de l'exercice ainsi que des émissions d'emprunts obligataires avec Atlas.

Utilisation de titres financiers par la Société

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

1.3 Informations juridiques

1.3.1 Informations relatives aux titres de la Société

1.3.1.1 Répartition du capital et des droits de vote

Au 31 décembre 2020, le capital social de la Société s'élevait à 20.151.419,40 €, divisé en 100.757.097 actions ordinaires de 0,20 € de nominal chacune.

Conformément à l'article L.233-13 du Code de commerce, le tableau ci-après mentionne l'identité des personnes physiques ou morales détenant directement ou indirectement plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, du tiers, de la moitié, des deux tiers, des dix-huit vingtièmes ou des dix-neuf vingtièmes du capital social ou des droits de vote aux assemblées générales au 31 décembre 2020.

Actionnaires (5)	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions $BSA_{bracknor}$/BSA_{2017}/ $BSPCE_{2017}$ / $BSA_{2018-KREOS}$ / $BSPCE_{2019}$ /BSA_{2019} $BSPCE_{2020}$ (3) (4)	% du capital et des droits de vote
Fondateur(1)	*66 666*	0,07%	*425 875*	0,39%
Administrateurs(2)	*1 250*	0,00%	*1 378 124*	1,27%
Stanislas VEILLET - Président - Directeur Général	*3 149 271*	3,13%	*4 653 221*	4,29%
Actions auto-détenues	*47 228*	0,05%	*47 228*	0,04%
Flottant	*97 447 682*	96,72%	*100 523 496*	92,66%
Salariés (autre que fondateurs) et autres titulaires de BSPCE	*45 000*	0,04%	*721 595*	0,66%
Bracknor	-	0,00%	*431 184*	0,40%
Kreos	-	0,00%	*442 477*	0,40%
Negma	-	0,00%	*585,936*	0,54%
TOTAL	***100 757 097***	***100%***	***109 209 136***	***100%***

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

(2) Madame Nadine Coulm détient, au 31 décembre 2020, 1.250 actions. Les chiffres indiqués n'incluent pas le Président-Directeur Général

(3) Le présent tableau prend en compte (i) les 431.184 BSA Bracknor attribués par décisions du Directeur Général du 16 mai 2017, (ii) les 213.000 $BSPCE_{2017}$ émis par le Conseil d'administration du 21 juillet 2017, encore en vigueur, (iii) les 72.000 BSA_{2017} attribués par le Conseil d'administration du 21 juillet 2017, encore en vigueur, (iv) les 442.477 $BSA_{2018-Kreos}$ attribués par décisions du Directeur Général du 10 septembre 2018, (v) les 585.936 BSA_{Negma} attribués par décision du Directeur Général en date du 29 octobre 2019, (vi) les 1.671.521 $BSPCE_{2019}$ émis par le Conseil d'administration du 3 avril 2020 encore en vigueur, (vii) les 3.615.566 BSA_{2019} émis par le Conseil d'administration du 23 avril 2020 encore en vigueur et (viii) les 1.499.089 $BSPCE_{2020}$ émis par le Conseil d'administration du 22 décembre 2020 encore en vigueur.

(4) Le présent tableau ne prend pas en compte les 2.500.911 actions gratuites attribuées le 22 décembre 2020 à Monsieur Stanislas Veillet et au fondateur par décisions du Conseil d'administration, étant précisé que la période d'attribution définitive de ces actions gratuites est de deux ans à compter de cette date.

(5) Au cours de l'exercice 2020, la Société a émis 17 178 683 actions au profit de Atlas dans le cadre de la conversion des ORNANE. La Société ne connait pas le niveau de détention résiduel au 31 décembre 2020 compte tenu que ces actions ne sont pas détenues au nominatif. Ainsi, elles ont été intégrées dans le flottant.

1.3.1.2 **Participation des salariés au capital social**

Au 31 décembre 2020, il n'existe aucun mécanisme d'intéressement ni plan d'épargne entreprise mis en place au sein de la Société permettant aux salariés de la Société ou des sociétés qui lui sont liées d'acquérir directement ou indirectement des actions de la Société.

Conformément aux dispositions de l'article L.225-102 du Code de commerce, nous portons à votre connaissance le fait que dix-huit salariés détiennent, à la date du 31 décembre 2020, 0,66% du capital social de la Société, correspondant à 721 595 actions ordinaires.

L'assemblée générale de la Société, statuant à titre extraordinaire, a mis en place plusieurs délégations de compétence consistant à conférer au Conseil d'administration le pouvoir de décider l'émission de BSPCE, BSA ou autres options au profit de salariés de la Société. Le Conseil d'administration a partiellement fait usage de ces délégations de compétence en attribuant à certains salariés de la Société des BSPCE. Certains de ces BSPCE n'ont pas encore été exercés à ce jour.

Nous vous précisons que la dernière assemblée générale appelée à statuer de manière extraordinaire sur une augmentation de capital réservée aux salariés s'est tenue le 28 mai 2020, la résolution ayant été approuvée par les actionnaires de la Société.

1.3.1.3 **Opérations effectuées par la Société sur ses propres actions**

L'assemblée générale de la Société, réunie le 28 mai 2020 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 (nouvel article L. 22-10-62 du Code de commerce) et conformément aux dispositions d'application directe du Règlement de la Commission européenne n° 596/2014 du 16 avril 2014 dans les conditions décrites ci-dessous :

Les achats d'actions de la Société pourront porter sur un nombre d'actions tel que :

- le nombre d'actions que la Société achète pendant la durée du programme de rachat n'excède pas 10% des actions composant le capital de la Société, à quelque moment que ce soit, ce pourcentage s'appliquant à un capital ajusté en fonction des opérations l'affectant postérieurement à la présente Assemblée Générale, et

- le nombre d'actions que la Société détiendra directement ou indirectement à quelque moment que ce soit ne dépasse pas 10% des actions composant le capital de la Société,

Il est précisé (i) qu'un montant maximum de 5% des actions composant le capital social de la Société pourra être affecté en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, scission ou apport, et (ii) qu'en cas d'acquisition dans le cadre d'un contrat de liquidité, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10% du montant du capital social mentionnée ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées déduction faite du nombre d'actions revendues pendant une durée de la présente autorisation,

Le montant maximal de fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions sera de trois millions cinq cent mille (3.500.000) euros.

Objectifs des rachats d'actions :

1. 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 1er 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,

2. 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 les Conseil d'administration appréciera,

3. 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,

4. 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,

5. 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),

6. 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 est fixé à 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, hors frais d'acquisition. Il est précisé qu'en cas d'opérations sur le capital, notamment par incorporation de réserves et/ou de division ou de regroupement des actions, ce prix sera ajusté par un coefficient multiplicateur égal au rapport entre le nombre de titres composant le capital social avant l'opération et ce nombre après l'opération.

Préalablement à la mise en œuvre du programme de rachat autorisé par l'Assemblée Générale du 28 mai 2020 :

- Publication d'un descriptif du programme de rachat d'actions (diffusion effective et intégrale par voie électronique par un diffuseur professionnel et mise en ligne sur le site Internet de la Société).

Pendant la réalisation du programme de rachat :

- Publication des transactions à J+7 par mise en ligne sur le site Internet de la Société (hors transactions réalisées dans le cadre d'un contrat de liquidité) ; et

- Déclarations mensuelles de la Société à l'AMF.

Chaque année :

- Présentation du bilan de la mise en œuvre du programme de rachat et de l'utilisation des actions acquises dans le rapport du Conseil d'administration à l'Assemblée Générale.

- Au 31 décembre 2020, la Société détenait 47 228 actions propres dans le cadre du contrat de liquidité conclu avec la Banque PAREL. 300 000 euros ont été affectés pour la mise en place de ce contrat de liquidité.

- Les opérations réalisées dans le cadre du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2020 sont les suivantes (uniquement dans le cadre du contrat de liquidité susvisé) :

Titres achetés	885 359 actions pour 527 727,86 €
Valeur nominale	0,20 €
Cours moyen pondéré des achats	0,60 €
Nombre d'actions vendues	921 610 actions pour 562 847,67 €
Cours moyen pondéré des ventes	0,61 €
Nombre d'actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice	47 228
Valeur évaluée au cours moyen d'achat	47 228 titres à 0,61 € soit 28 336,80 €
Compte espèces	79 762,18 €

1.3.1.4 Ajustements en cas d'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital

Néant.

1.3.1.5 Aliénation d'actions (participations réciproques)

Néant.

1.3.2 Informations relatives aux dirigeants

1.3.2.1 Opérations sur titres réalisées par les dirigeants et les personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code Monétaire et Financier

En application des dispositions du Règlement Général de l'AMF, nous vous indiquons ci-après les transactions réalisées par les dirigeants et les personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société au cours de l'exercice 2020 :

Personnes concernées	Nature de l'opération	Date de l'opération	Nombre de titres	Montant de l'opération
Dimitri Batsis	Cession de BSA	07/05/2020	20 900	13 541,11
Dimitri Batsis	Cession de BSA	22/05/2020	7 900	4 984,11
Dimitri Batsis	Cession de BSA	29/05/2020	47 000	30 098,80
Dimitri Batsis	Cession de BSA	01/06/2020	4 751	3 135,66
Dimitri Batsis	Cession de BSA	02/06/2020	456	292,80
Dimitri Batsis	Cession de BSA	23/06/2020	3 800	1 949,40
Dimitri Batsis	Cession de BSA	24/06/2020	2 825	1 440,75
Dimitri Batsis	Cession de BSA	01/07/2020	93 375	48 555
Dimitri Batsis	Cession de BSA	24/07/2020	30 629	13 789,18
Dimitri Batsis	Cession de BSA	27/07/2020	16 221	7 597,92
Dimitri Batsis	Cession de BSA	04/08/2020	1 919	844,36
Dimitri Batsis	Cession de BSA	07/08/2020	600	264
Dimitri Batsis	Cession de BSA	11/08/2020	144	63,36
Stanislas Veillet	Cession d'actions	16/12/2020	500 000	499 063,23
Stanislas Veillet	Exercice de BSPCE	16/12/2020	313 417	84 622,59
Stanislas Veillet	Cession d'actions	17/12/2020	400 000	368 600
Stanislas Veillet	Exercice de BSA	17/12/2020	586 583	158 377,41

1.3.2.2 Informations relatives aux attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions et aux attributions d'actions gratuites

Le tableau suivant présente à la date du présent rapport financier, 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 ou BSA (mandataires sociaux et dirigeants)	**BSPCE$_{2017}$** attribués lors du Conseil d'administration du 21 juillet 2017 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 16 juin 2017)	**BSA$_{2017}$** attribués lors du Conseil d'administration du 21 juillet 2017 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 16 juin 2017)	**BSPCE$_{2019}$** attribués lors du Conseil d'administration du 3 avril 2020 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 8 août 2019)	**BSA$_{2019}$** attribués lors du Conseil d'administration du 23 avril 2020 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 8 août 2019)	**BSPCE$_{2020}$** attribués lors du Conseil d'administration du 22 décembre 2020 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 28 mai 2020)
Stanislas VEILLET Président – Directeur Général	148.000	N/A	940.249 dont 626.832 encore en vigueur	2.935.701	N/A
Nadine COULM Administrateur	N/A	18.000	103.946	27.956	207.892
Jean FRANCHI Administrateur	N/A	18.000	103.946	20.000	207.892
Dimitri BATSIS Administrateur	N/A	N/A	103.946	329.218	207.892
Jean MARIANI Administrateur	N/A	N/A	103.946	25.566	207.892
René Lafont Directeur scientifique	29.000	N/A	310.209	20.000	N/A
Waly Dioh Directeur des opérations	15.000	N/A	79.201	26.428	158.401
Pierre Dilda	15.000	N/A	50.424	20.000	100.848

Directeur scientifique					
Evelyne Nguyen Directeur financier	N/A	N/A	50.424	20.000	100.848
Samuel Agus Directeur médical	N/A	N/A	50.424	20.000	100.848
TOTAL	**207.000 (1)**	**36.000 (2)**	**1.896.715 dont 1.583.298 encore en vigueur (3)**	**3.444.869 dont 869.068 encore en vigueur (4)**	**1.292.513 (5)**

(1) l'exercice de chaque $BSPCE_{2017}$ 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 €.

(2) l'exercice de chaque BSA_{2017} 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 €.

(3) l'exercice de chaque $BSPCE_{2019}$ attribués le 3 avril 2020 donne droit à 1 action ordinaire nouvelle de la Société, de valeur nominale de 0,20 € au prix de souscription de 0,27 €.

(4) l'exercice de chaque BSA_{2019} attribués le 23 avril 2020 donne droit à 1 action ordinaire nouvelle de la Société, de valeur nominale de 0,20 € au prix de souscription de 0,27 €.

(5) l'exercice de chaque $BSPCE_{2020}$ attribués le 22 décembre 2020 donne droit à 1 action ordinaire nouvelle de la Société, de valeur nominale de 0,20 € au prix de souscription de 0,47 €.

1.4 Autres informations du rapport de gestion

1.4.1 Proposition d'affectation du résultat et perte de la moitié du capital social

Il est proposé d'affecter la perte de l'exercice clos le 31 décembre 2020 d'un montant de (15 939 872,90) euros, en totalité à la prime d'émission, qui sera ainsi porté de 17 505 603,68 euros à 1 565 730,78 euros.

Les comptes annuels au 31 décembres 2020 de la Société font ressortir que les capitaux propres de la Société sont toujours inférieurs à la moitié du capital social. Conformément à l'article L. 225-248, al.1, le conseil d'administration a convoqué dans les quatre mois qui suivent l'approbation des comptes ayant fait apparaître cette perte, une assemblée générale extraordinaire à l'effet de décider s'il y a lieu à dissolution anticipée de la Société. Cette assemblée générale aurait dû se tenir le 10 mai 2021. La Société a décidé d'ajourner cette assemblée générale par décisions du Conseil d'administration en date du 9 mars 2021 et de présenter la résolution relative à la poursuite de l'activité de la Société à la prochaine assemblé générale de la Société devant se tenir le 26 avril 2021.

1.4.2 Information sur les dividendes

La société n'a procédé à aucune distribution de dividendes au cours des trois derniers exercices.

1.4.3 Charges non déductibles fiscalement

En application de l'article 223 quater du Code Général des Impôts, le montant des dépenses somptuaires et charges non déductibles visées à l'article 39-4 de ce code s'élève à 10 000 € au titre des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

1.4.4 Tableau des résultats des cinq derniers exercices

Conformément aux dispositions de l'article R.225-102 al. 2 du Code de commerce, le tableau faisant apparaître les résultats de la Société au cours des cinq derniers exercices est présenté dans l'annexe 2 du présent rapport de gestion.

1.4.5 Délais de paiement clients et fournisseurs

Conformément aux dispositions des articles L 441-6-1 et D 441-4 du Code de commerce, nous vous indiquons, ci-après, les informations relatives aux délais de paiement des fournisseurs et des clients mentionnés à l'article D. 441-4 du Code de commerce et, notamment, les factures reçues et émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu (tableau prévu au I de l'article D. 441-4 du Code de commerce) :

K€	Article D. 441-I-1° : Factures **reçues** non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu						Article D. 441-I-2° : Factures **émises** non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu					
	0 jour (indicatif)	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)	0 jour (indicatif)	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranche de retard de paiement												
Nombres de factures concernées	185					296	n/a					n/a
Montant total des factures concernées TTC	2 431	413	310	645	1 950	3 319	n/a					
Pourcentage du montant total des achats TTC de l'exercice	15%	2%	2%	4%	12%	20%						
Pourcentage du chiffre d'affaires de l'exercice TTC							n/a					
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées												
Nombre de factures exclues	0						n/a					
Montant total des factures exclues TTC	0						n/a					
(C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délai légal - article L. 441-6 ou article L. 443-1 du Code de commerce)												
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	- Délais légaux						n/a					

1.4.6 Prises de participation et prises de contrôle

Conformément aux dispositions des articles L.233-6 et L.247-1 du Code de commerce, il est précisé que la Société n'a pris aucune participation significative ou aucun contrôle dans des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français au cours de l'exercice 2020.

1.4.7 Montant des prêts inter-entreprises consentis dans le cadre de l'article L. 511-6 3bis du code monétaire et financier

Néant.

1.4.8 Pratiques anticoncurrentielles

Néant.

1.4.9 Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Conformément aux dispositions de l'article L.225-37 alinéa 6 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le gouvernement d'entreprise lequel est inclus dans le présent rapport de gestion par application des dispositions de l'article L.225-37 alinéa 6 du Code de commerce. Se référer à l'annexe 3 du présent rapport de gestion.

1.4.10 Liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chaque mandataire social durant l'exercice

Nous vous informons qu'une liste des mandats exercés par les mandataires sociaux de la Société au cours de l'exercice écoulé est jointe en **Annexe 3.1**.

1.4.11 Conventions intervenues, directement ou par personne interposée, entre, d'une part, l'un des mandataires sociaux ou l'un des actionnaires disposant d'une fraction des droits de vote supérieur à 10% d'une société, et d'autre part, une autre société dont la première possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, à l'exception des conventions portant sur des opérations conclues à des conditions normales

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-37-4, 2° du Code de commerce, nous vous informons qu'aucune convention n'a été conclue par l'un de nos mandataires sociaux ou l'un de nos actionnaires significatifs avec une filiale de la Société.

1.4.12 Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordée par l'assemblée générale des actionnaires dans le domaine des augmentations de capital, par application des articles L.225-129-1 et L.225-129-2 et faisant apparaitre l'utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-37-4, 3° du Code de commerce, est joint au présent rapport en annexe 2 un tableau récapitulatif des délégations de compétence et de pouvoirs accordées par l'assemblée générale au conseil d'administration en matière d'augmentation de capital par application des dispositions des articles L. 225-129-1 et L. 225-129-2 dudit code. Pour votre parfaite, information, le tableau mentionne également l'usage fait par le conseil des autorisations a l'effet d'attribuer des options de souscription ou d'achat d'actions et des actions gratuites qui lui ont été consenties.

Annexes au rapport de gestion

Annexe 1 – Informations sur la Société

A. Histoire et développement de la Société

Nous avons été constitués en société anonyme (SA) le 27 septembre 2006. Nous sommes inscrits au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le numéro 492 002 225. Nos principaux services administratifs sont situés à l'Université de la Sorbonne-BC 9, Bâtiment A 4e étage, 4 place Jussieu 75005 Paris, France, et notre numéro de téléphone est +33 1 44 27 23 00. L'adresse de notre site web est *www.biophytis.com*. Notre agent pour la signification des actes de procédure aux États-Unis est Puglisi & Associates. La référence à notre site web est une référence textuelle inactive uniquement et les informations contenues dans notre site web ou accessibles par son intermédiaire ne font pas partie de ce rapport annuel.

Nos dépenses d'investissement réelles pour les exercices clos les 31 décembre 2018, 2019 et 2020 se sont élevées respectivement à 113 millions d'euros, 642.000 euros et 484.000 euros. Ces dépenses d'investissement consistaient principalement en l'acquisition de droits de brevets par notre PDG. Jusqu'à présent, nous avons comptabilisé tous les frais de recherche et de développement comme engagés, car actuellement, nous ne remplissons pas les conditions pour capitaliser les dépenses relatives aux activités de développement de médicaments, comme le prévoit l'IAS 38 Immobilisations incorporelles. Nos frais de recherche et développement pour les exercices clos des 31 décembre 2018, 2019 et 2020 se sont élevés respectivement à 9.513.000 euros, 9.089.000 euros et 9.921.000 euros. Ces frais de recherche et de développement sont principalement constitués des dépenses encourues dans le cadre du développement de nos candidats-médicaments, telles que les frais de personnel, les dépenses dans le cadre de nos accords avec les CROs, les sites cliniques, les laboratoires sous contrat et les coûts d'acquisition des études précliniques et le matériel des essais cliniques. Nous nous attendons à ce que nos dépenses d'investissement et nos frais en recherche et développement restent importants alors que nous poursuivons nos efforts de recherche et de développement et que nous progressons dans le développement clinique de Sarconeos (BIO101) et de Macuneos (BIO201) aux États-Unis, en Europe et ailleurs. Nous prévoyons que nos dépenses d'investissement et nos frais en recherche et développement en 2021 seront financées par nos liquidités existantes, de la ligne de financement des obligations convertibles mise en place avec Atlas et du produit de notre introduction en bourse sur le Nasdaq. Dans un avenir proche, nos investissements resteront principalement en France, où se trouvent actuellement nos sites de recherche et de développement.

La SEC gère un site Internet qui contient des rapports, des déclarations d'information sur les procurations et d'autres informations concernant les émetteurs qui déposent des documents par voie électronique auprès de la SEC. L'adresse de ce site est http://www.sec.gov. L'adresse de notre site web est www.biophytis.com. La référence à notre site web est une référence textuelle inactive uniquement et les informations contenues dans notre site web ou dans tout autre site web cité dans le présent rapport annuel, ou qui peuvent être consultées par leur intermédiaire, ne font pas partie du présent rapport annuel.

B. Aperçu des activités

Présentation

Nous sommes une société de biotechnologie au stade clinique spécialisée dans le développement de traitements qui ralentissent les processus dégénératifs associés au vieillissement et améliorent les résultats fonctionnels des patients souffrant de maladies liées à l'âge, notamment l'insuffisance respiratoire grave chez les patients souffrant de la COVID-19. Notre objectif est de devenir un leader dans le domaine émergent de la science du vieillissement en fournissant des thérapies qui changent la vie d'un nombre croissant de patients en souffrance. Pour atteindre cet objectif, nous avons réuni un groupe expérimenté et compétent de professionnels du secteur, de scientifiques, de cliniciens et de leaders d'opinion clés des principales industries et institutions universitaires du monde entier.

Un certain nombre de maladies dégénératives associées au vieillissement ont été caractérisées au cours du siècle dernier, notamment la sarcopénie et la DMLA. La pathophysiologie de ces maladies et de nombreuses autres liées à l'âge n'est pas encore bien comprise, et les options de traitement efficaces font défaut. La population mondiale des plus de 60 ans devrait doubler, passant d'environ 962 millions en 2017 à 2,1 milliards d'ici 2050, selon les estimations du rapport des Nations unies « *World Population Prospects: the 2017 Revision* » [Perspectives de la population mondiale : révision de 2017]. Nous pensons que le besoin de disposer de traitements efficaces pour les maladies liées à l'âge continuera de croître tout au long du XXIe siècle. En outre, les coûts des soins de santé, notamment les coûts liés aux traitements et aux soins de longue durée destinés aux maladies liées à l'âge associées à cette évolution démographique, devraient augmenter proportionnellement, car il n'existe actuellement pas d'option de traitement efficace. Nous pensons qu'il est de la plus haute importance de développer des traitements capables de ralentir la progression de la maladie et de réduire le risque de handicap grave associé aux maladies liées à l'âge.

Avec l'âge, nos performances physiques, respiratoires, visuelles et cognitives diminuent progressivement en raison, en partie, de l'effet délétère cumulé des nombreux stress biologiques et environnementaux, y compris les infections virales actuelles et émergentes, auxquels nous sommes exposés au cours de notre vie. Le déclin fonctionnel peut être beaucoup plus rapide chez certains individus en raison, entre autres, 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 des voies naturelles pour contrer et équilibrer 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. Le déclin de la résilience biologique contribue à l'accélération de ces processus dégénératifs et à l'altération des performances fonctionnelles, qui peuvent à leur tour entraîner de graves handicaps, une réduction de la durée de vie et, finalement, la mort. Cela se produit lorsque nous vieillissons, mais parfois à un âge plus précoce, en cas de mutations génétiques ou d'infection et d'inflammation.

Le virus COVID-19 a été identifié pour la première fois à Wuhan, dans la province de Hubei en Chine, en décembre 2019. L'épidémie de COVID-19 a été reconnue comme une pandémie mondiale par l'OMS en mars 2020. De nombreuses études cliniques sont en cours pour développer des réponses médicales à la COVID-19. Quelques agents antiviraux (dont le Veklury (remdesivir) et le bamlanivimab (LY-CoV55)) ont déjà reçu des autorisations aux États-Unis et dans l'Union européenne ; en outre, certains agents anti-inflammatoires (dont les antagonistes de l'IL-6 et la dexaméthasone), se sont révélés efficaces chez les patients sous respirateur. En outre, quelques vaccins ont été autorisés dans le monde entier, tandis que de nombreux autres sont en cours de développement. L'âge, les comorbidités, le tabagisme important, le sexe masculin et plusieurs origines ethniques sont associés à de plus mauvais résultats. Notre approche thérapeutique vise à cibler et à activer les principales voies de résilience biologique susceptibles de protéger l'individu contre les multiples stress biologiques et environnementaux, notamment les stress inflammatoires, oxydatifs, métaboliques et viraux qui conduisent à des maladies liées à l'âge, et d'en contrer les effets.

Notre principal candidat médicament, Sarconeos (BIO101), est une petite molécule, administrée par voie orale, en cours de développement pour le traitement des maladies neuromusculaires. Sarconeos (BIO101) est un dérivé d'origine végétale :de la 20-hydroxyecdysone purifiée au grade pharmaceutique. Nous avons terminé les études précliniques, y compris les études pharmacologiques de sécurité et de toxicologie répétées, ainsi qu'un essai clinique de phase 1 sur des volontaires humains sains – toutes études nécessaires à la poursuite du développement clinique de Sarconeos (BIO101) nécessaires au démarrage des études cliniques de phase 2. Nos premières données suggèrent que Sarconeos (BIO101) stimule la résilience biologique et le métabolisme musculaire dans les modèles cellulaires, et préserve la force, la mobilité et la capacité respiratoire dans les modèles animaux de certaines maladies neuromusculaires. Bien que nous n'en soyons qu'aux premiers stades de développement, nous pensons que ces résultats justifient la poursuite des recherches et le développement clinique de Sarconeos (BIO101) chez les patients atteints de certaines maladies neuromusculaires et respiratoires.

La première indication pour laquelle nous demandons une autorisation est la sarcopénie, une dégénérescence des muscles squelettiques liée à l'âge, qui se caractérise par une perte de masse, de force et de fonction

musculaires chez les personnes âgées (adultes de 65 ans et plus) entraînant une mobilité réduite, ou un handicap moteur, un risque accru de problèmes de santé et d'hospitalisation, ainsi qu'un décès potentiel résultant de chutes, de fractures et d'incapacités physiques. Il n'existe aujourd'hui aucun médicament approuvé pour le traitement de la sarcopénie, laquelle touche les personnes âgées (plus de 65 ans) avec une prévalence estimée entre 6 et 22 % dans le monde. Nous testons actuellement l'innocuité et l'efficacité de Sarconeos (BIO101) dans le cadre d'un essai clinique international de phase 2, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo (SARA-INT) mené sur 233 patients âgés atteints de sarcopénie et risquant de se voir atteints d'un handicap moteur. Le recrutement des patients pour cette étude s'est achevé en mars 2020. La pandémie de COVID-19 a entraîné la fermeture des centres d'investigations cliniques et des modifications au protocole de cette étude. Ces changements et révisions ont été soumis aux autorités nationales compétentes et aux comités d'éthiques/ IRB (Institutional Review Board) qui les ont approuvées. Malgré l'interruption des visites sur site et les autres perturbations imposées par la pandémie de COVID-19, nous avons pu retenir la plupart des participants dans l'étude. Le dernier patient a effectué sa dernière visite de prise de traitement en décembre 2020. Nonobstant toutes ces difficultés, 196 personnes au total ont participé à l'étude SARA-INT., Nous procédons actuellement à l'évaluation finale des derniers patients de cet essai clinique. Nous devrions annoncer les résultats de cette étude au cours du deuxième trimestre 2021.

Sarconeos (BIO101) est également en cours de développement pour traiter les patients présentant des manifestations respiratoires graves de la COVID-19. En outre, nous testons l'innocuité et l'efficacité de Sarconeos (BIO101) chez les patients atteints de pneumonie à SRAS-CoV-2 dans le cadre d'une étude de phase 2-3 (COVA) internationale, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, séquentielle de groupe et adaptative en deux parties. La maladie à coronavirus (COVID-19) est une maladie infectieuse causée par un coronavirus récemment découvert. La plupart des personnes infectées par le virus SRAS-CoV-2souffriront d'une maladie respiratoire légère à modérée et se rétabliront sans avoir besoin d'un traitement spécial. Les personnes âgées et celles qui souffrent de problèmes médicaux sous-jacents, comme les maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies respiratoires chroniques et le cancer, sont plus susceptibles de développer des formes graves de COVID-19. La partie 1 de COVA est une étude de phase 2 exploratoire de preuve de concept visant à fournir des données préliminaires sur l'activité, la sécurité et la tolérabilité de Sarconeos (BIO101) dans la population cible, constituée de patients hospitalisés présentant des symptômes respiratoires graves. La deuxième partie de COVA sera une étude pivot de phase 3 randomisée visant à fournir des preuves supplémentaires de l'innocuité et de l'efficacité de Sarconeos (BIO101) après 28 jours de traitement. L'étude a reçu les autorisations réglementaires nécessaires aux États-Unis, au Brésil, en France, en Belgique et au Royaume-Uni. Le premier participant à l'étude COVA a été randomisé en août 2020. Le 8 janvier 2021, le DMC (Data Monitoring Committee) indépendant de COVA a examiné l'ensemble des données relatives à la sécurité des 20 premiers patients et a recommandé de commencer le recrutement pour la deuxième partie de COVA. A la suite de la recommandation du DMC afin de commencer le recrutement pour cette partie 2 (*Part 2*) de COVA, l'autorisation a été obtenue auprès des autorités réglementaires compétentes (agences réglementaires nationales et/ou IRB central et/ou comités d'éthique locaux) au Brésil et aux États-Unis pour la plupart des centres cliniques dans ces deux pays pour le début de la deuxième partie. Des autorisations similaires afin de commencer ladite partie 2 de COVA ont ensuite été obtenues auprès des autorités réglementaires compétentes en France et en Belgique. Le recrutement pour la partie 1 a été terminé le 21 janvier 2021. Le recrutement pour la partie 2 de l'étude devrait être terminé au cours du premier trimestre 2021. La première AI (analyse intermédiaire) devrait avoir lieu au premier trimestre 2021, sous réserve de tout retard lié à la COVID-19 et de l'impact de la pandémie actuelle sur nos capacités opérationnelles. Les résultats de l'étude et la soumission pour l'EUA (*Emergency Use Authorization,* autorisation d'utilisation en urgence) auprès de la FDA (U.S. Food and Drug Administration) et l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle auprès de l'EMA (Agence européenne des médicaments), sont attendus au deuxième trimestre 2021 (sous réserve de tout retard dans le recrutement ou la rétention des patients, des interruptions dans l'approvisionnement ou la chaîne d'approvisionnement, des autorisations réglementaires, des retards liés à la COVID-19 et de l'impact de la pandémie actuelle).

Nous développons également le Sarconeos (BIO101) pour la myopathie de Duchenne, une maladie neuromusculaire génétique rare chez les enfants et les jeunes adultes de sexe masculin, qui se caractérise par une dégénérescence accélérée des muscles et est responsable d'une perte de mobilité, d'une insuffisance

respiratoire et d'une cardiomyopathie, entraînant leur mort prématurée. Il n'existe actuellement aucun remède ni aucune option de traitement pour la myopathie de Duchenne, qui touche environ 2,8 personnes sur 100 000 dans le monde (environ 20 000 nouveaux cas par an dans le monde), selon nos estimations basées sur des informations accessibles au public. En 2018, nous avons reçu de la FDA et de l'EMA la désignation de médicament orphelin pour Sarconeos (BIO101) dans le traitement de la myopathie de Duchenne. En décembre 2019, nous avons reçu de la FDA une lettre d'autorisation d'IND (*Investigational New Drug,* drogue nouvelle de recherche), ainsi que l'approbation CTA (*Clinical Trial Application*, demande d'essai clinique) de l'AFMPS (Agence fédérale belge des médicaments et des produits de santé) pour entamer l'étude MYODA et pour étudier Sarconeos (BIO101) chez des patients non ambulants ambulants présentant des signes de détérioration respiratoire. Dans sa lettre d'autorisation d'IND, la FDA a noté ses préoccupations importantes concernant la conception de l'étude, arguant que les résultats de l'étude, telle qu'elle a été conçue à l'origine pour recruter des patients ambulants et non ambulants et mesurer la détérioration de la fonction musculaire par un score composite, ne permettraient pas de fournir des données interprétables suffisantes pour justifier une demande de commercialisation. La FDA a recommandé que nous révisions la population étudiée et le critère d'évaluation principal. Nous avons intégré les recommandations de la FDA et révisé le protocole pour nous concentrer sur les patients non ambulants présentant des signes de détérioration respiratoire et avons modifié le critère principal d'évaluation de la fonction respiratoire. Le protocole révisé sera soumis à la FDA et à d'autres autorités réglementaires pour examen sous forme d'amendement. Bien que la FDA n'ait pas encore examiné ces changements, nous ne nous attendons pas à ce que la FDA s'oppose au protocole révisé, étant donné que nous avons apporté les changements demandés par elle. Nous espérons commencer cette étude, qui sera une étude internationale, en double aveugle, avec placebo, séquentielle de groupe, continue de phase 1 à 3, au cours du premier semestre 2021, sous réserve de tout retard lié à la COVID-19 et de l'impact de la pandémie sur nos capacités opérationnelles.

Notre second candidat médicament, Macuneos (BIO201), est une petite molécule, administrée par voie orale, en cours de développement pour le traitement des rétinopathies. Il s'agit de norbixine d'origine végétale purifiée au grade pharmaceutique. Nous avons achevé des études précliniques cellulaires et animales sur Macuneos (BIO201) pour le traitement des rétinopathies. Bien que nous n'en soyons qu'aux premiers stades de développement, nous pensons que les résultats de nos études précliniques justifient la poursuite des recherches visant à déterminer si Macuneos (BIO201) peut stimuler la résilience biologique et protéger la rétine contre les dommages phototoxiques entraînant une perte de vision. L'indication initiale pour laquelle nous prévoyons de demander une autorisation est la DMLA sèche. Ce trouble oculaire courant chez les personnes de plus de 50 ans affecte la vision centrale, gênant des fonctions telles que la lecture, la conduite et la reconnaissance faciale, et a un impact majeur sur la qualité de vie et l'autonomie. Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé de la DMLA sèche. Selon nos estimations fondées sur des informations accessibles au public, la DMLA touche environ 8,5 % de la population mondiale (âgée de 45 à 85 ans), ce qui devrait augmenter au fil du temps compte tenu du vieillissement de la population. Nous prévoyons de commencer un essai clinique de phase 1 (MACA-PK) sur des volontaires sains au cours du second semestre 2021, sous réserve de l'examen et de l'approbation réglementaires (en cours), de tout retard lié à la COVID-19 et de l'impact de la pandémie sur nos capacités opérationnelles.

Nous étudions également Macuneos (BIO201) comme traitement potentiel de la maladie de Stargardt, qui partage de nombreuses caractéristiques de la DMLA sèche. La maladie de Stargardt est la forme la plus courante de dégénérescence maculaire héréditaire. Elle se développe généralement dans l'enfance et entraîne une baisse de la vue, voire la cécité dans certains cas. Nous prévoyons d'examiner le développement clinique de Macuneos (BIO201) pour la maladie de Stargardt au début de 2022, dans la foulée de notre essai clinique de phase 1 MACA-PK, sous réserve de tout retard lié à la COVID-19 et de l'impact de la pandémie actuelle sur nos capacités opérationnelles.

Sous réserve de la conclusion d'accords de commercialisation en relation avec deux demandes de brevet que nous avons récemment déposées – décrites *infra* comme étant les familles de brevets S8 et S9 – nous détenons les 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 d'études cliniques de preuve de concept (généralement en phase 2), puis de rechercher des opportunités de licence

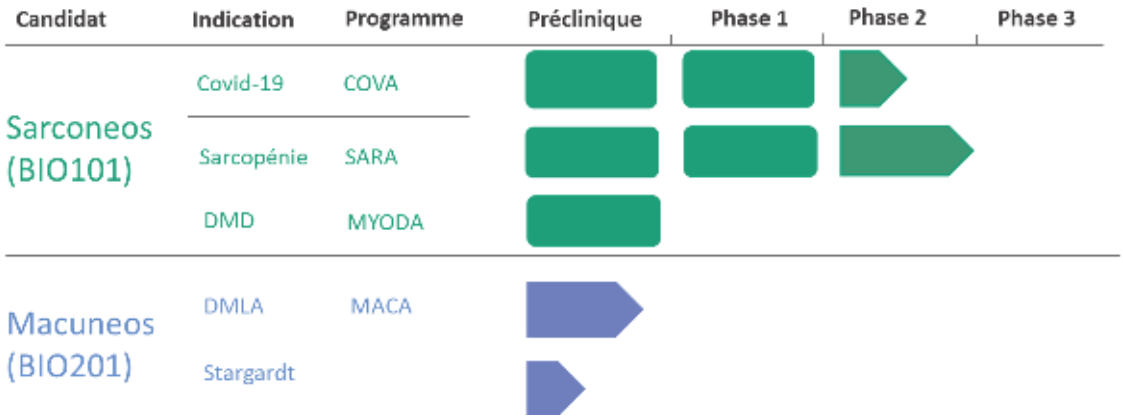
et/ou de partenariat afin de poursuivre le développement clinique dans le cadre d'une approbation réglementaire et d'une commercialisation.

Nous avons développé notre principal candidat médicament clinique Sarconeos (BIO101), le candidat médicament préclinique Macuneos (BIO201) et un pipeline préclinique de produits de prolongation du cycle de vie, à savoir BIO103 et BIO203, grâce à une plate-forme de découverte de médicaments en collaboration avec Sorbonne Université (Paris), et ce sur la base de travaux impliquant des plantes médicinales. Les plantes sont des sources importantes de petites molécules, appelées métabolites secondaires, qu'elles produisent comme mécanisme de défense contre divers stress environnementaux, notamment les attaques d'espèces prédatrices et pathogènes (par exemple, les insectes, les bactéries et les champignons). Notre plate-forme de découverte de médicaments est basée sur une approche de pharmacologie inverse. Celle-ci teste un ensemble de métabolites secondaires bioactifs ainsi que des analogues chimiques que nous avons synthétisés dans des cribles phénotypiques de diverses maladies liées à l'âge. Notre objectif à long terme est de faire progresser le domaine de la science du vieillissement grâce à la découverte et au développement continus de nouveaux candidats médicaments pour traiter les maladies liées à l'âge, en stimulant les voies de résilience biologique impliquées dans le processus de vieillissement et/ou les maladies liées à l'âge.

Nous avons réuni une équipe de direction composée de scientifiques, de cliniciens et de chefs d'entreprise possédant une vaste expertise en matière de biotechnologie et de développement clinique de médicaments. Stanislas Veillet, notre co-fondateur, président et directeur général, a occupé divers postes dans les secteurs biotechnologique, pharmaceutique et nutritionnel au cours de ces 25 dernières années. Docteur en génétique, il est auteur de plus d'une douzaine de brevets. Notre autre co-fondateur et conseiller scientifique, René Lafont, est biochimiste (École Normale Supérieure), professeur émérite et ancien doyen du département des sciences de la vie de l'Université de la Sorbonne. Il est l'auteur de plus de 250 publications scientifiques et d'une douzaine de brevets. Il est notamment lauréat de la Fondation Karlson en Allemagne et récipiendaire de la médaille Jaroslay Heyrovsky de l'Académie tchèque des sciences. Le Dr Samuel Agus, notre directeur médical, est titulaire d'un doctorat en médecine. Spécialisé en neurologie, il a suivi une formation universitaire en biostatistique et en bio-informatique. Il a plus de 15 ans d'expérience en développement clinique dans l'industrie pharmaceutique. Waly Dioh, notre directeur des opérations, est titulaire d'un doctorat en phytopathologie (Paris XI) et a passé la plus grande partie de sa carrière au sein des équipes de recherche et développement de la société Monsanto, d'abord en France pour mettre en place une plate-forme de génotypage, puis aux États-Unis. Pierre Dilda, notre directeur scientifique, est titulaire d'un doctorat en pharmacologie de l'Université de Paris V, faculté de médecine de Paris. Il possède 25 ans d'expérience dans l'avancement des candidats médicaments à base de petites molécules en milieux pharmaceutique, biotech et universitaire. Evelyne Nguyen, notre directrice financière, est diplômée de l'Institut de Gestion (France). Elle possède plus de 30 ans d'expérience en financement et en développement d'entreprises au sein de sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques (Bristol Myers Squibb, LFB et Nicox SA), et a mené de nombreuses transactions transfrontalières.

Notre pipeline clinique

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



Sarconeos (BIO101)

Nous développons Sarconeos (BIO101) dans le cadre du traitement de certaines maladies neuromusculaires, dont la sarcopénie et la myopathie de Duchenne. Il s'agit dans les deux cas de dégénérescences musculaires, mais dont les causes et les pathophysiologies sont complexes et différentes (liées à l'âge *versus* génétiques). Cependant, dans chacune de ces maladies ainsi que dans d'autres types de fonte musculaire, des processus musculaires clés similaires sont altérés, notamment le métabolisme, la fonction mitochondriale, la prolifération des cellules souches et la perte de résilience biologique, lesquels sont médiés par de multiples voies de signalisation. Les premières données des modèles cellulaires et animaux suggèrent que Sarconeos (BIO101) cible directement les tissus et les cellules musculaires, et améliore plusieurs fonctions clés de celles-ci, notamment la synthèse des protéines, la régénération et la production d'énergie. D'autres études indiquent qu'il pourrait avoir un impact positif sur l'ALI (*acute lung injury*, dommage pulmonaire aiguë), susceptible d'évoluer vers un SDRA chez les patients souffrant de la COVID-19. Nous pensons que Sarconeos (BIO101) pourrait avoir le potentiel d'améliorer les fonctions musculaires et respiratoires et de préserver la force, la mobilité et la capacité respiratoire dans diverses formes d'atrophie musculaire et de syndrome d'ALI/SDRA lié à la COVID-19.

Sarcopénie (programme clinique SARA)

La sarcopénie est une dégénérescence des muscles squelettiques liée à l'âge. Cette cause majeure de handicap moteur chez les personnes âgées est caractérisée par une perte de masse musculaire, de force, d'équilibre et de capacité à se tenir debout et/ou à marcher, entraînant une perte d'autonomie, un risque accru de problèmes de santé et d'hospitalisation, et un décès potentiel résultant de chutes, de fractures et d'incapacités physiques. Nous avons observé l'activité de Sarconeos (BIO101) sur la fonction cellulaire et la performance musculaire dans plusieurs modèles cellulaires et animaux de divers types de fonte musculaire liés à l'âge. Sur la base de l'étude de phase 1 (SARA-PK) menée en 2017 sur 54 sujets adultes jeunes et âgés en bonne santé, nous avons identifié les deux niveaux de dosage (175 et 350 mg b.i.d.) pour notre essai SARA-INT en cours. Nous testons actuellement l'innocuité et l'efficacité de la formulation orale de Sarconeos pour adultes (BIO101) dans le cadre d'une étude internationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (SARA-INT) menée sur 233 participants âgés atteints de sarcopénie et risquant de se voir atteints d'un handicap moteur. Le recrutement s'est achevé en mars 2020. La pandémie de COVID-19 a entraîné la fermeture des sites d'étude et des modifications du protocole. Ces changements et révisions ont été soumis aux IRB (Institutional Review Board) compétents et examinés par ceux-ci. Malgré l'interruption des visites sur site et les autres perturbations imposées par la pandémie de COVID-19, nous avons pu retenir la plupart des participants à l'étude. Le dernier patient a effectué sa dernière visite de traitement en décembre 2020. Malgré les obstacles, 196 personnes au total ont participé à l'étude SARA-INT. Actuellement, nous procédons à

l'évaluation finale des derniers patients de cet essai clinique. Nous prévoyons d'annoncer les résultats au cours du deuxième trimestre 2021.

Si l'utilisation commerciale de Sarconeos (BIO101) est approuvée par les autorités réglementaires, nous pensons qu'il existe un marché potentiel pour le traitement de la sarcopénie, maladie très présente chez les personnes âgées (plus de 65 ans) avec une prévalence estimée entre 6 et 22 % dans le monde. Il n'existe actuellement aucun médicament approuvé pour le traitement de la sarcopénie et aucun agent thérapeutique n'est actuellement testé dans des essais cliniques de confirmation ou de phase 3. Sur la base de notre examen des recherches dans ce domaine, nous pensons que Sarconeos (BIO101) est actuellement le seul candidat médicament testé dans un essai clinique interventionnel de phase 2 pour le traitement de la sarcopénie. À notre connaissance, il n'existe actuellement aucune norme de soins largement acceptée pour ce qui est du traitement de la sarcopénie. Les recommandations actuelles en matière de traitement non médical portent principalement sur l'activité physique modérée, comme 30 minutes de marche par jour ou l'entraînement en résistance (force), car cela exerce des effets sur les systèmes nerveux et musculaire – effets essentiels à des adaptations physiologiques et fonctionnelles positives chez les personnes âgées –, et sur l'intervention nutritionnelle. Des alternatives médicamenteuses testées en clinique pour le traitement de la sarcopénie n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité par des résultats cliniquement significatifs (force et mobilité) et/ou de leur innocuité dans des essais cliniques plus importants et/ou n'ont pas progressé en clinique. D'après notre compréhension et nos discussions avec les organismes de réglementation, y compris la FDA et l'EMA, des critères de mobilité fonctionnelle doivent être atteints pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre du traitement de la sarcopénie.

COVID-19 (programme clinique COVA)

La COVID-19 a été déclarée pandémie mondiale par l'OMS en mars 2020. À la date de ce rapport annuel, le nombre de cas dans le monde s'élève à environ 102,6 millions, avec plus de 2,2 millions de décès confirmés. À ce stade, de nombreux pays européens connaissent une deuxième vague de cas, tandis que le nombre de nouveaux cas par jour aux États-Unis atteint un niveau record. COVA est une étude internationale, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, séquentielle de groupe et adaptative, de phase 2-3 en deux parties, menée sur un total de 310 patients hospitalisés dans les deux parties. La première partie comprendra les 50 premiers patients ; les données de tous les participants à l'étude seront analysées ensemble à la fin de la deuxième partie. Nous utilisons la formulation orale pour adultes de Sarconeos (BIO101) à 350 mg b.i.d. Au cours de l'étude, deux AI (analyses intermédiaires) seront réalisées par le DMC, la première à partir des 50 premiers participants et la seconde sur les données de sécurité et d'efficacité de 155 participants, qui serviront à réévaluer la taille de l'échantillon final. L'étude a été approuvée dans les pays suivants : les États-Unis, le Brésil, la France, la Belgique et le Royaume-Uni. Le premier participant à la première partie de l'étude a été inscrit en août 2020 en Belgique. Le 8 janvier 2021, le DMC (Data Monitoring Committee) indépendant de COVA a examiné l'ensemble des données de sécurité des 20 premiers patients recrutés et a recommandé de commencer le recrutement pour la deuxième partie de COVA. A la suite de la recommandation du DMC afin de commencer le recrutement pour la partie 2 de COVA, l'autorisation a été obtenue auprès des autorités réglementaires compétentes (agences réglementaires nationales et/ou IRB central et/ou comités d'éthique locaux) au Brésil et aux États-Unis pour la plupart des centres cliniques dans ces deux pays pour le début de la deuxième partie. Des autorisations similaires pour commencer ladite partie 2 de COVA ont ensuite été obtenues auprès des autorités réglementaires compétentes en France et en Belgique. Le recrutement pour la partie 1 a été terminé le 21 janvier 2021. Le recrutement des patients pour la partie 2 de l'étude devrait être terminée au cours du premier trimestre 2021. La première AI devrait avoir lieu au premier trimestre 2021, sous réserve de tout retard lié à la COVID-19 et de l'impact de la pandémie sur nos capacités opérationnelles. Les résultats et la soumission réglementaire devraient avoir lieu au deuxième trimestre 2021 (sous réserve de tout retard dans le recrutement ou la rétention des patients, des interruptions dans l'approvisionnement ou la chaîne d'approvisionnement, des autorisations réglementaires, des retards liés à la COVID-19 et de l'impact de la pandémie actuelle).

En raison de la pandémie mondiale, du nombre croissant de cas de COVID-19 et du besoin de nouveaux traitements, en particulier pour les patients hospitalisés en raison de manifestations respiratoires graves telles

que les l'ALI/SDRA liés à COVID-19, les autorités réglementaires appliquent des programmes d'approbation d'urgence. Ces programmes comprennent l'EUA aux États-Unis, et l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de l'EMA, sous la direction de la task-force COVID-19, et des programmes similaires dans d'autres pays. Si une EUA est obtenue, un processus réglementaire distinct sera nécessaire pour obtenir une autorisation de mise sur le marché complète (c'est-à-dire une autorisation de mise sur le marché conditionnelle et une autorisation de mise sur le marché non urgente) pour l'utilisation de Sarconeos (BIO101) dans l'insuffisance respiratoire liée à la COVID-19.

Si l'utilisation commerciale de Sarconeos (BIO101) est autorisée par les autorités réglementaires, nous pensons qu'il existe un potentiel de marché pour ce produit chez les patients hospitalisés souffrant de la COVID-19 qui ne sont pas encore dans des unités de soins intensifs. À notre connaissance, seuls quelques médicaments sont actuellement approuvés pour les traitements de la COVID-19 (tels que le Veklury (Remdesivir), qui a été approuvé pour certaines populations de patients, et le bamlanivimab (LY-CoV55)) et, d'après nos recherches, aucun ne vise spécifiquement la modulation du SRA, pour restaurer la fonction respiratoire. Cependant, de nombreux essais cliniques ont été réalisés pour tester des médicaments repositionnés et de nouveaux candidats médicaments ou vaccins en 2020. Quelques vaccins ont désormais été autorisés dans le monde entier, tandis que de nombreux autres sont encore en cours de développement.

Myopathie de Duchenne (programme clinique MYODA)

La myopathie de Duchenne est une maladie génétique neuromusculaire rare, qui touche des enfants et des jeunes adultes de sexe masculin. Elle se caractérise par une dégénérescence accélérée des muscles et est responsable d'une perte de mobilité, d'une insuffisance respiratoire et d'une cardiomyopathie, entraînant une mort prématurée. C'est la forme la plus courante de dystrophie musculaire chez l'enfant. La myopathie de Duchenne est causée par des mutations dans le gène de la dystrophine, qui entraînent l'absence ou de très faibles niveaux 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 capacité respiratoire (un handicap majeur dans la progression de la maladie à un stade avancé) chez des modèles de souris mdx atteintes de myopathie de Duchenne, qui ont été traitées avec Sarconeos (BIO101). En juin 2018, nous avons reçu de la FDA et de l'EMA la désignation de médicament orphelin pour Sarconeos (BIO101) pour le traitement de la myopathie de Duchenne. Nous avons reçu une lettre d'autorisation d'IND de la FDA aux États-Unis, ainsi que l'approbation CTA de l'AFMPS en Belgique au cours du second semestre 2019 pour commencer le développement clinique à l'aide de notre programme clinique MYODA. MYODA est une étude internationale, en double aveugle, contrôlée par placebo, séquentielle de groupe, de phase 1-3 continue, chez des patients atteints de myopathie de Duchenne non ambulants, présentant des signes de détérioration respiratoire. Nous utiliserons la formulation orale pédiatrique de Sarconeos (BIO101) pour tester l'innocuité et l'efficacité du produit sur les fonctions respiratoires, telles que mesurées par le DEP (débit expiratoire de pointe), comme critère d'évaluation principal. Dans sa lettre d'autorisation d'IND, la FDA a indiqué ses préoccupations importantes concernant la conception de notre étude, arguant que les résultats de l'étude, telle qu'elle a été conçue à l'origine pour recruter des patients ambulants et non ambulants et mesurer la détérioration de la fonction musculaire par un score composite, ne permettraient pas de fournir des données interprétables suffisantes pour justifier une demande de commercialisation. La FDA a recommandé que nous révisions la population étudiée et le critère d'évaluation principal. Nous avons intégré les recommandations de la FDA et révisé le protocole pour nous concentrer sur les patients non ambulants présentant des signes de détérioration respiratoire et avons modifié le critère principal d'évaluation de la fonction respiratoire. Le protocole révisé sera soumis à la FDA et à d'autres autorités réglementaires pour examen sous forme d'amendement. Nous espérons lancer l'étude au cours du premier semestre 2021, sous réserve de tout retard lié à la COVID-19 et de l'impact de la pandémie sur nos capacités opérationnelles.

Si l'utilisation commerciale du Sarconeos (BIO101) est approuvée par les autorités réglementaires, nous pensons qu'il existe un potentiel de marché pour ce produit, qui touche, selon nos estimations fondées sur des informations accessibles au public, environ 2,8 personnes sur 100 000 dans le monde (soit environ 20 000

nouveaux cas par an dans le monde) et entraîne leur mort prématurée. Il n'existe actuellement aucun remède contre la myopathie de Duchenne. Les seules options de traitement, limitées, visent à contrôler les symptômes et à ralentir la progression de la maladie. Dans de nombreux pays, les corticostéroïdes sont le traitement médicamenteux standard. Cependant, les corticostéroïdes ne font généralement que ralentir la progression de la faiblesse musculaire et retarder la perte de l'ambulation jusqu'à deux ans, et leur bénéfice pour les garçons non ambulants présentant des signes de détérioration respiratoire n'est pas clair. Les corticostéroïdes ont également été associés à des effets secondaires indésirables et ne sont généralement pas adaptés à une administration à long terme. Il existe trois thérapies ciblées (c'est-à-dire des thérapies ciblant une mutation spécifique de la dystrophine par saut d'exon ou avec des codons-stop) disponibles sur le marché (deux aux États-Unis et une en Europe). Comme ces thérapies ciblent chacune une mutation génétique spécifique, elles ne peuvent s'adresser qu'à environ 20 % de la population totale de patients atteints de myopathie de Duchenne présentant ces mutations génétiques. En outre, quelques traitements seulement, en cours de développement clinique, ciblent le traitement des enfants ambulants. Par ailleurs, très peu de programmes en phase précoce de développement ciblent le traitement des patients non ambulants présentant des signes de détérioration respiratoire.

Nous pensons que Sarconeos (BIO101) cible directement le tissu et les cellules musculaires, augmente les fonctions clés des cellules musculaires altérées indépendamment de la mutation génétique qui cause la maladie, et a le potentiel d'être utilisé en combinaison avec les corticostéroïdes, les thérapies ciblées actuelles et d'autres thérapies géniques en cours de développement. Nous pensons également que, puisque Sarconeos (BIO101) cible divers tissus et cellules musculaires altérés en rapport avec la force musculaire, la mobilité et la fonction respiratoire, il a le potentiel d'être utilisé à tous les stades de la progression de la myopathie de Duchenne, y compris chez les patients ambulants et non ambulants. En raison du grand nombre de besoins non satisfaits, en particulier dans la population des patients non ambulants présentant des signes de détérioration respiratoire, nous avons décidé de nous concentrer sur cette sous-population, à ce stade.

Macuneos (BIO201)

DMLA sèche (programme clinique MACA)

La DMLA est une dégénérescence de la macula, la partie centrale de la rétine, liée à l'âge. C'est l'une des principales causes de perte de vision irréversible et de cécité chez les personnes de plus de 50 ans dans le monde, selon les données publiées par la Bright Focus Foundation dans sa fiche d'informations consacrée à la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Environ 85 à 90 % des patients atteints de DMLA souffrent de la forme sèche (atrophique) de la maladie, appelée DMLA sèche, selon les estimations fournies par l'American Macular Degeneration Foundation. Selon nos estimations fondées sur des informations accessibles au public, nous pensons que la DMLA sèche touche environ 170 millions de personnes dans le monde, un chiffre qui devrait augmenter compte tenu du vieillissement de la population. La DMLA sèche affecte la vision centrale et altère de nombreuses fonctions, ce qui se répercute sur la qualité de vie et l'autonomie, comme la lecture, la conduite et la reconnaissance faciale. La prévalence de la DMLA sèche augmente considérablement avec l'âge.

Nous avons observé que Macuneos (BIO201) semble protéger efficacement la rétine contre les dommages phototoxiques causés par l'accumulation d'A2E (un sous-produit du cycle du pigment visuel), qui entraîne une perte de vision dans plusieurs modèles cellulaires et animaux de DMLA sèche et de maladie de Stargardt. Nous menons actuellement des études de toxicologie animale chronique et aiguë pour étayer les IND et les CTA. Nous prévoyons de commencer un essai clinique de phase 1 (MACA-PK) sur des volontaires sains au cours du second semestre 2021, sous réserve de l'examen et de l'approbation réglementaires (en cours), de tout retard lié à la COVID-19 et de l'impact de la pandémie actuelle sur nos capacités opérationnelles. L'essai clinique de phase 1 MACA-PK devrait permettre d'évaluer la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de Macuneos (BIO201).

Si l'utilisation commerciale de Macuneos (BIO201) dans la DMLA sèche est approuvée par les autorités réglementaires, nous pensons qu'il existe un potentiel de marché pour ce produit. Il est difficile d'élaborer des

options thérapeutiques pour la DMLA sèche, car aucun médicament actuellement approuvé ne peut ralentir ou inverser la progression de la maladie.

Nous avons l'intention d'étudier si Macuneos (BIO201) pourrait également se révéler un traitement efficace de la maladie de Stargardt, la forme la plus courante de dégénérescence maculaire juvénile héréditaire. La pathophysiologie de la maladie de Stargardt est similaire à celle de la DMLA, en ce sens qu'elle peut également être caractérisée par une dégénérescence accélérée de la rétine.

Notre stratégie

Nous sommes spécialisés dans le développement de traitements qui améliorent les résultats fonctionnels des patients souffrant de maladies liées à l'âge. Notre objectif est de faire de Biophytis une société de biotechnologie de premier plan, axée sur le ciblage des 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 qui n'ont que peu ou pas d'options de traitement. Nous prévoyons actuellement de développer nos candidats médicaments par le biais d'études cliniques de preuve de concept (phase 2-3), puis de rechercher des opportunités de licence et/ou de partenariat afin de poursuivre le développement clinique dans le cadre d'une approbation réglementaire et d'une commercialisation. Pour atteindre notre objectif, nous poursuivons les stratégies suivantes :

- ***Démontrer la preuve clinique du concept (PoC) de Sarconeos (BIO101) dans le traitement de la sarcopénie.*** Nos ressources et nos efforts commerciaux sont principalement axés sur l'avancement du développement clinique de Sarconeos (BIO101) pour le traitement des troubles neuromusculaires, avec un accent initial sur la sarcopénie. Notre objectif est de démontrer l'innocuité et l'efficacité du Sarconeos (BIO101) pour le traitement de la sarcopénie dans le cadre de notre essai clinique de phase 2 SARA-INT en cours. Une fois l'essai terminé avec succès, nous prévoyons de poursuivre les possibilités de licence et/ou de partenariat en vue de faire progresser Sarconeos (BIO101) vers un essai clinique de confirmation ou de phase 3, nécessaire pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Nous pensons que cette indication a une valeur significative et que l'établissement d'un PoC clinique peut contribuer à attirer des partenaires en vue d'un développement clinique et d'une commercialisation plus poussés.

- ***Démontrer le bénéfice thérapeutique et obtenir l'approbation conditionnelle de Sarconeos (BIO101) pour les patients COVID-19.*** Nous nous attellerons à achever un essai de phase 2-3 en deux parties chez des patients COVID-19 hospitalisés présentant des manifestations respiratoires graves et à déposer une demande d'EUA aux États-Unis. Nous chercherons également à obtenir une autorisation de mise sur le marché conditionnelle de l'EMA dans l'Union européenne, en utilisant les procédures accélérées déployées au niveau de l'Union pour soutenir le développement et l'évaluation des traitements de la COVID-19, et demanderons une autorisation de mise sur le marché conditionnelle similaire dans d'autres pays, comme le Brésil. En parallèle, nous travaillerons à préparer Sarconeos (BIO101) à son lancement, grâce à l'intensification de la fabrication, au développement de la chaîne d'approvisionnement et à la réalisation des préparatifs d'accès au marché. Nous prévoyons le lancement commercial dans ces pays dès l'obtention de l'EUA ou dès l'approbation par l'autorité réglementaire traditionnelle. Pour ce faire, nous accorderons une licence pour le produit à des sociétés pharmaceutiques mondiales ou régionales. Une EUA diffère d'une approbation traditionnelle dans la mesure où elle peut être révoquée à l'issue d'une urgence de santé publique et où son utilisation peut être limitée, entre autres. Toutefois, l'EUA peut être efficace pour fournir rapidement les contre-mesures médicales nécessaires face à une urgence de santé publique. Nous prévoyons également de mener des études supplémentaires, si nécessaire, pour obtenir l'autorisation réglementaire de distribution commerciale.

- ***Lancer le développement clinique de Sarconeos (BIO101) dans la cadre du traitement de la myopathie de Duchenne.*** Nos efforts se concentrent également sur l'exploitation de nos connaissances et sur le développement de Sarconeos (BIO101) dans le traitement de la sarcopénie.

L'objectif est d'entamer et de faire progresser le développement clinique de Sarconeos (BIO101) pour le traitement des patients atteints de myopathie de Duchenne non ambulants et présentant des signes de détérioration respiratoire, indépendamment de la mutation génétique, et sur l'ensemble du spectre de la maladie. Nous avons déjà reçu une lettre d'autorisation d'IND de la FDA aux États-Unis, ainsi que l'approbation CTA de l'AFMPS en Belgique. Dans sa lettre d'autorisation d'IND, la FDA a indiqué ses préoccupations importantes concernant la conception de l'étude, arguant que les résultats de l'étude, telle qu'elle a été conçue à l'origine pour recruter des patients ambulants et non ambulants et mesurer la détérioration de la fonction musculaire par un score composite, ne permettraient pas de fournir des données interprétables suffisantes pour justifier une demande de commercialisation. La FDA a recommandé que nous révisions la population étudiée et le critère d'évaluation principal. Nous avons intégré les recommandations de la FDA et révisé le protocole pour nous concentrer sur les patients non ambulants présentant des signes de détérioration respiratoire et avons modifié le critère principal d'évaluation de la fonction respiratoire. Le protocole révisé sera soumis à la FDA et à d'autres autorités réglementaires pour examen sous forme d'amendement. Nous espérons lancer cette étude au cours du premier semestre 2021, sous réserve de tout retard lié à la COVID-19 et de l'impact de la pandémie sur nos capacités opérationnelles. La pandémie peut également limiter la possibilité de lancer une étude au sein d'une population très vulnérable.

- ***Faire avancer le développement de notre deuxième candidat médicament, Macuneos (BIO201).*** Nous travaillons également à la poursuite du développement préclinique de notre second candidat médicament, Macuneos (BIO201), dans le cadre du traitement des rétinopathies, avec un accent initial sur la DMLA sèche. Nous prévoyons d'entamer un essai clinique de phase 1 (MACA-PK) sur des volontaires sains au cours du second semestre 2021, sous réserve de l'examen et de l'approbation réglementaires (en cours), et de l'impact de la pandémie actuelle sur nos capacités opérationnelles.

- ***Développer notre présence aux États-Unis pour soutenir le co-développement en Europe et aux États-Unis.*** Nous prévoyons de poursuivre l'expansion de notre entreprise aux États-Unis et en Europe. En 2018, nous avons ouvert des bureaux à Cambridge, Massachusetts, afin de soutenir nos activités cliniques, réglementaires et opérationnelles croissantes, et nous avons engagé un directeur médical basé aux États-Unis. Notre objectif est de continuer à développer nos activités cliniques et réglementaires afin de favoriser la réalisation de nouveaux essais cliniques et, en cas de succès, de solliciter l'approbation réglementaire aux États-Unis et en Europe. Nous prévoyons de coopérer avec les associations de patients, les agences réglementaires, les gouvernements et les tiers payeurs, ainsi que d'autres acteurs clés dans les deux régions.

- ***Élargir notre pipeline et explorer les partenariats et alliances stratégiques potentiels pour maximiser la valeur de nos programmes de développement.*** Nous prévoyons de continuer à tirer parti de nos collaborations avec des institutions scientifiques et universitaires de premier plan afin de rechercher de nouvelles IND pour nos candidats médicaments existants, notamment Sarconeos (BIO101), BIO103, Macuneos (BIO201) et BIO203. Nous pensons que nos candidats médicaments peuvent être applicables à la recherche sur d'autres maladies liées au vieillissement, mais aussi à des applications supplémentaires. Nous prévoyons d'explorer le potentiel commercial de nos candidats médicaments dès lors que nous aurons établi le PoC clinique jusqu'à la phase 2-3.

Nos candidats médicaments

SARCONEOS (BIO101)

Notre principal candidat médicament, Sarconeos (BIO101), est une petite molécule, administrée par voie orale, en cours de développement pour le traitement des maladies neuromusculaires. Nous avons terminé les études précliniques et sommes aujourd'hui à différents stades de développement clinique en ce qui concerne le traitement des maladies neuromusculaires. Bien que les études précliniques fournissent des données limitées, basées sur les résultats de nos études cellulaires et animales, nous pensons que Sarconeos

(BIO101) stimule la résilience biologique par l'activation du récepteur MAS – ce qui peut préserver la force musculaire, la mobilité et la fonction respiratoire dans diverses maladies liées à l'âge.

La première indication pour laquelle nous demandons l'autorisation est la sarcopénie. Cette dégénérescence des muscles squelettiques liée à l'âge se caractérise par une perte de masse musculaire, de force, de fonction et de mobilité, ainsi que par un risque accru de problèmes de santé et de décès potentiel résultant de chutes, de fractures et d'incapacités physiques. Il n'existe actuellement aucun médicament approuvé pour la sarcopénie, qui est très répandue chez les personnes âgées (adultes de 65 ans et plus) avec une prévalence estimée entre 6 et 22 % dans le monde.

En outre, l'activation du récepteur MAS pourrait potentiellement contrer les effets délétères de l'infection par le SRAS-CoV-2. Les données des modèles de l'ALI suggèrent un rôle protecteur supplémentaire du Sarconeos (BIO101) sur le tissu pulmonaire. Nous avons donc commencé à étudier Sarconeos (BIO101) chez des patients présentant des manifestations respiratoires graves de la COVID-19. À l'heure actuelle, les possibilités de traitement de ces patients, dont beaucoup sont des personnes âgées, sont limitées.

Nous développons également Sarconeos (BIO101) pour la myopathie de Duchenne, la forme la plus courante de dystrophie musculaire chez l'enfant, entraînant une mortalité précoce. Nous nous concentrons sur les patients non ambulants présentant des signes de détérioration respiratoire.

Histoire et développement de Sarconeos (BIO101)

En collaboration avec Sorbonne Université à Paris, nous avons entamé nos activités de découverte de médicaments avec une classe de métabolites secondaires de plantes appelés phytoecdystéroïdes, lesquels sont produits par les plantes pour se protéger contre les attaques d'insectes. Les phytoecdystéroïdes sont des analogues de l'ecdysone, l'hormone de mue des insectes, qui protège les plantes en agissant comme perturbateur endocrinien et/ou comme dissuasif alimentaire. Les phytoecdystéroïdes se trouvent dans diverses plantes médicinales dans le monde et sont utilisés dans les médecines traditionnelles en tant que toniques ou antidiabétiques.

Nous avons utilisé une approche de pharmacologie inverse en commençant par des cribles phénotypiques d'une collection de phytoecdystéroïdes rassemblés pendant plus de 30 ans par des scientifiques de Sorbonne Université, ainsi que des analogues chimiques que nous avons synthétisés pour leur capacité à stimuler la synthèse de protéines dans les cellules musculaires. Nous avons sélectionné la 20-hydroxyecdysone pour le développement clinique sur la base de son profil d'innocuité, de son activité pharmacologique et de son potentiel à préserver les fonctions musculaires clés, notamment la mobilité et la force. Ce composé a été testé sur des modèles animaux soumis à différents stress, notamment le stress métabolique (modèles de régimes riches en graisses ou diabétiques), le stress lié à l'âge (modèles de sarcopénie et d'immobilisation) et un stress génétique (modèles de myopathie de Duchenne et d'amyotrophie spinale). Nous allons également tester le composé relatif au stress lié aux maladies infectieuses (COVID-19). Sitôt les effets pharmacologiques détectés, nous avons identifié la (les) cible(s) moléculaire(s) et le mécanisme d'action potentiel.

Mécanisme d'action potentiel

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

Nos études précliniques démontrent que Sarconeos (BIO101) active le récepteur MAS, un composant clé du SRA, dans les cellules musculaires. Le SRA est un système endocrinien fondamental dont on sait qu'il contrôle l'équilibre des fluides et la pression sanguine et joue un rôle clé dans la fonction cardio-vasculaire. Il est également impliqué dans la régulation du métabolisme des muscles lisses, cardiaques et squelettiques. À ce titre, il est essentiel pour la fonction et la mobilité des muscles dans les états pathologiques. Il est composé de deux bras différents qui se contre-régulent : (i) le bras « classique » (ou axe des récepteurs ACE / angiotensine II (Ang-II) / Ang-II type 1 (AT1R)), et (ii) le bras « protecteur » (ou axe des récepteurs ACE2 / angiotensine 1-7 (Ang-1-7) / MAS). Il a été démontré que la concentration sanguine en Ang-II augmente avec le vieillissement et dans diverses maladies neuromusculaires, comme la sarcopénie et les maladies

respiratoires causées par des virus comme le SRAS-CoV-2. L'Ang 1-7, le ligand endogène du récepteur MAS, s'oppose aux nombreuses actions de l'Ang-II sur les fonctions musculaires et cardio-respiratoires.

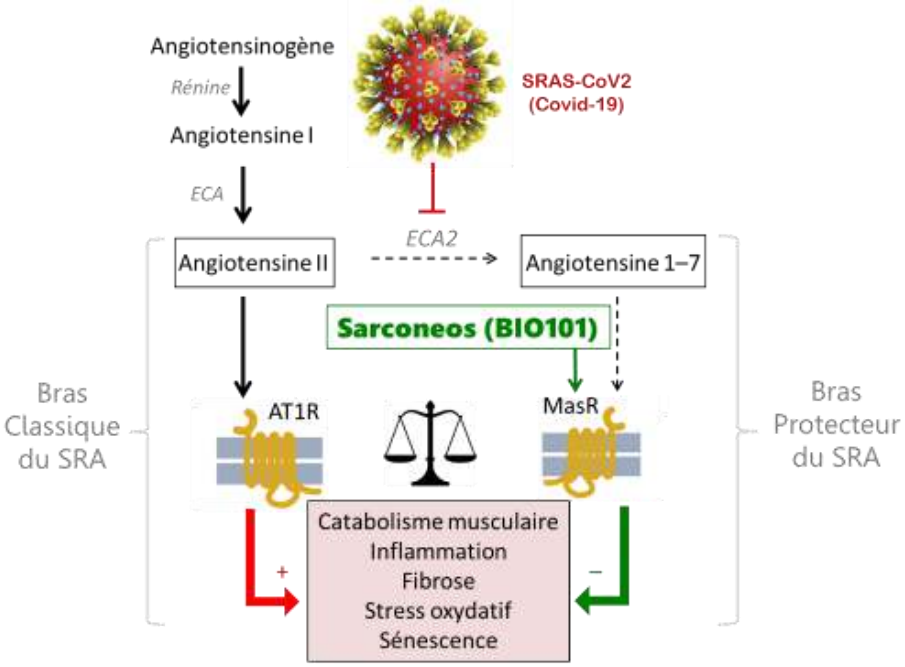
Nous pensons que Sarconeos (BIO101), par l'activation du récepteur MAS, déclenche deux voies de signalisation clés en aval : (i) la voie PI3K/AKT/mTOR, ou la voie AKT, qui est connue pour être responsable de l'augmentation de la synthèse des protéines, et (ii) la voie AMPK/ACC, ou la voie AMPK, qui est connue pour être impliquée dans la stimulation de la production d'énergie. Nous avons démontré que Sarconeos (BIO101) active les principales voies de signalisation telles que la voie AKT et, potentiellement, la voie AMPK dans les myotubes C2C12 et les cellules musculaires humaines par Western Blot. Il a été démontré que les voies AKT et AMPK sont toutes deux altérées dans les états de fonte musculaire.

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

Nous pensons que les voies AKT et AMPK sont potentiellement les facteurs clés pour (i) préserver la masse musculaire et augmenter la force musculaire dans des situations de fonte musculaire, et (ii) augmenter la force musculaire et améliorer l'endurance, respectivement. Nous avons également observé dans les études précliniques que l'activation du récepteur MAS par Sarconeos (BIO101) partage de nombreuses propriétés communes avec l'Ang-1-7 au niveau cellulaire. Cependant, Sarconeos (BIO101) n'a pas montré d'effet sur la pression sanguine ou la fréquence cardiaque, comparé à l'énalapril, un inhibiteur de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine).

L'activation du récepteur MAS est considérée comme un élément clé de la fonction cardio-respiratoire. En ce qui concerne la COVID-19, l'infection par le CoV-2 du SRAS, en diminuant l'expression et l'activité de l'ECA2, réduit la conversion de l'Ang-II en Ang-1-7, ce qui entraîne des niveaux excessifs d'Ang-II. Ce déséquilibre entre les bras « classique » et « protecteur » du SRA est dû à une activation excessive de l'AT1R et à une activation limitée du récepteur MAS, qui expliquent certaines des observations en cliniques rapportées chez les patients COVID-19. Par conséquent, nous pensons que le rétablissement de l'équilibre du SRA, en activant directement le récepteur MAS en aval de l'ECA2, serait une voie particulièrement pertinente pour traiter les patients infectés par le SRAS-CoV-2.

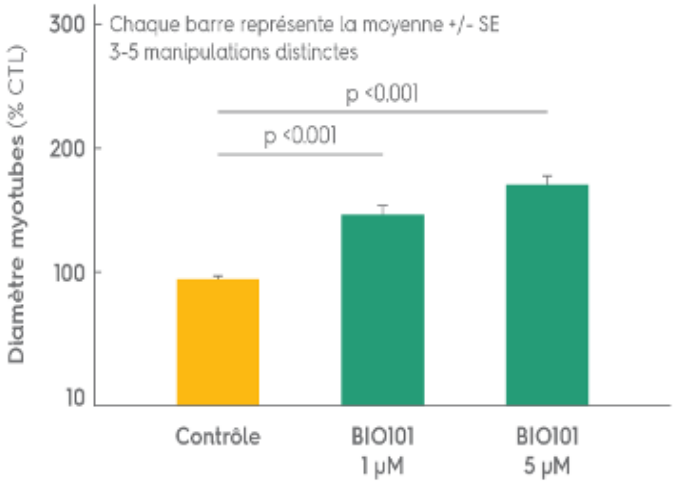
Le mécanisme d'action potentiel par l'activation du récepteur MAS en aval de l'ECA2, qui rééquilibre le SRA chez les sujets infectés par le SRAS-Cov2 est le suivant :



Preuves de concept précliniques

Effet sur la différenciation des myocytes en myotubes (in vitro)

Nos données précliniques sur les lignées cellulaires C2C12 et les modèles de cellules humaines suggèrent que Sarconeos (BIO101) élargit les myotubes, les principales unités structurelles du muscle, ce qui justifie la poursuite des recherches. Nous pensons que cela est important pour limiter la perte de masse musculaire et augmenter la force musculaire dans des états de fonte musculaire. Comme illustré ci-dessous, les résultats d'une étude *in vitro* démontrent que les myotubes humains ont un diamètre plus important dans les cellules musculaires traitées avec Sarconeos (BIO101) que dans les cellules témoins non traitées.



Effet de Sarconeos (BIO101) sur le diamètre moyen des myotubes

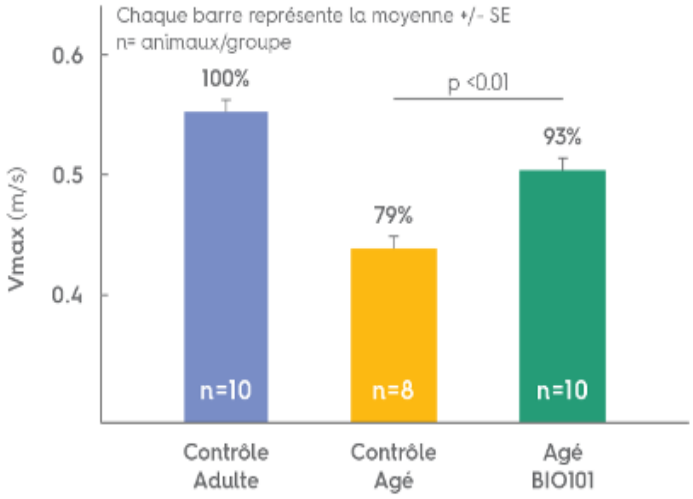
Nous pensons que Sarconeos (BIO101) cible directement le tissu et les cellules musculaires, et améliore plusieurs fonctions clés des cellules musculaires, notamment la synthèse des protéines, la régénération et la production d'énergie par des voies de signalisation clés qui sont altérées dans les états de fonte musculaire, indépendamment du stade de la maladie, de son état d'avancement ou de sa gravité, et peut avoir le potentiel

d'améliorer la fonction musculaire et de préserver la force, la mobilité et la capacité respiratoire dans diverses maladies neuromusculaires, indépendamment de la cause (c'est-à-dire liée à l'âge ou génétique) et de la pathophysiologie.

Développement préclinique de Sarconeos (BIO101) dans le traitement de la sarcopénie.

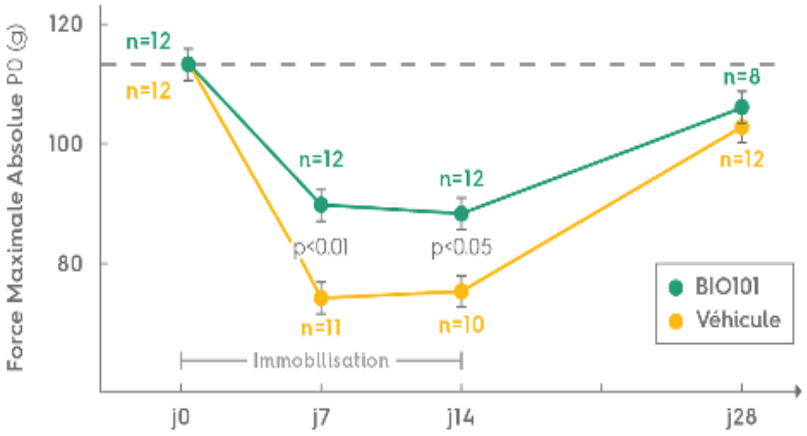
Nous avons mené de nombreuses expériences *in vivo* sur des modèles de souris C57Bl/6J pour évaluer l'activité de Sarconeos (BIO101) dans le contexte du vieillissement, en étudiant plus particulièrement un régime alimentaire riche en graisses et l'immobilisation. Les principaux résultats *in vivo* sont résumés ci-dessous.

Effet bénéfique sur la mobilité des souris. Nous avons administré Sarconeos (BIO101) à raison de 50 mg/kg/jour *versus* un placebo à des souris « âgées » (22 mois au début de l'étude) qui ont reçu un régime riche en graisses pendant 14 semaines. Les souris ont fait de l'exercice sur un tapis roulant et la vitesse de course maximale (Vmax) a été enregistrée après 14 semaines de traitement. Des souris « adultes » non traitées (âgées de 12 mois au début de l'étude) ont également reçu un régime alimentaire riche en graisses et ont fait de l'exercice de façon similaire pour déterminer une vitesse de contrôle positive. Comme le montre le graphique ci-dessous, les souris « âgées » témoins présentaient une Vmax inférieure d'environ 21 % à celle des souris témoins « adultes » ($p<0,001$), ce qui démontre les effets du vieillissement. De plus, les résultats ont montré que les souris « âgées » traitées avec Sarconeos (BIO101) présentaient une amélioration significative de la Vmax par rapport aux souris « âgées » de contrôle ($p<0,01$), compensant presque complètement la perte de mobilité due au vieillissement. Ces résultats ont été présentés en décembre 2016 lors de la conférence de la Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders, ou SCWD, à Berlin, en Allemagne.



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

Préservation de la force musculaire après immobilisation chez la souris. Pour modéliser l'atrophie musculaire associée à une mobilité réduite, nous avons immobilisé de jeunes souris (13 semaines) et commencé à leur administrer soit Sarconeos (BIO101) à raison de 50 mg/kg/jour, soit un placebo contrôle (véhicule). Après 14 jours, nous avons supprimé l'immobilisation et poursuivi l'administration de Sarconeos (BIO101) pendant 14 jours supplémentaires. La force absolue des muscles des membres postérieurs a été enregistrée à divers moments au cours de la période de 28 jours. Comme le montre le graphique ci-dessous, les souris traitées avec Sarconeos (BIO101) ont démontré une préservation de la force musculaire lorsqu'elles étaient immobilisées par rapport aux souris contrôle. Nous pensons que ces résultats justifient la poursuite des recherches visant à déterminer si Sarconeos (BIO101) pourrait être un traitement efficace pour préserver la fonction musculaire dans des situations d'immobilisation.

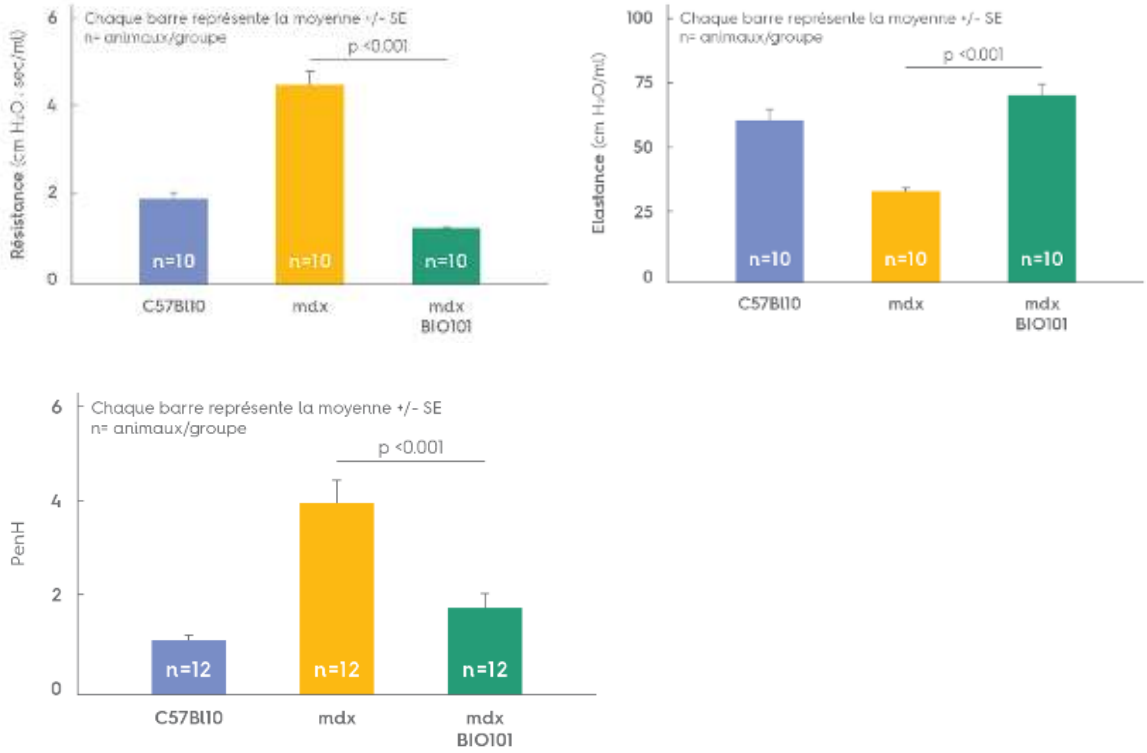


Effet du traitement avec Sarconeos chronique (BIO101) pendant 28 jours
sur la force absolue maximale chez les souris immobilisées au niveau de leurs membres postérieurs

Développement préclinique de Sarconeos (BIO101) dans le traitement de la maladie de Duchenne

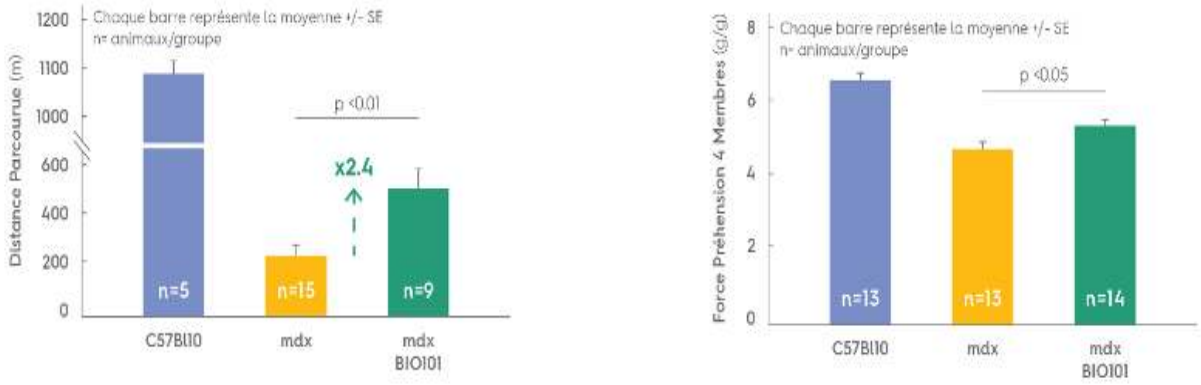
Nous avons mené diverses expériences *in vivo* sur des souris *mdx*, un modèle de myopathie de Duchenne couramment utilisé. Les résultats de ces études sur les souris *mdx* sont conformes aux résultats obtenus sur l'activité cellulaire ainsi qu'aux résultats fonctionnels issus des études *in vitro* et *in vivo* avec Sarconeos (BIO101) pour le traitement de la sarcopénie. Nous pensons que ces résultats apportent un soutien supplémentaire à notre conviction que Sarconeos (BIO101) a le potentiel d'améliorer la mobilité et la force musculaire. En outre, nous pensons que ces résultats suggèrent que Sarconeos (BIO101) pourrait augmenter la fonction respiratoire et diminuer la fibrose. Les principaux résultats *in vivo* obtenus dans le cadre de la myopathie de Duchenne sont résumés ci-dessous.

Amélioration de la fonction respiratoire chez la souris. La réduction de la fonction respiratoire est un problème de santé majeur pour les patients atteints de myopathie de Duchenne en phase avancée et non ambulatoire. Des résultats récents ont montré que l'administration quotidienne chronique (huit semaines) de 50 mg/kg de Sarconeos (BIO101) permet de contrer la dégradation de la fonction respiratoire en fonction du temps, observée chez les souris C57BL10-*mdx* par rapport aux souris C57BL10 témoins. Cet effet protecteur sur la fonction respiratoire n'est pas seulement associé aux paramètres respiratoires, comme le suggèrent les mesures de PenH, mais aussi à une amélioration de la structure des voies respiratoires profondes du système respiratoire, comme le montrent les mesures FlexiVent (mesure courante de la fonction pulmonaire *in vivo*). Le PenH est calculé comme suit : (PIP/PEP) × Pause, où PIP est la variation maximale de la pression de la chambre pendant l'inspiration, PEP est la variation maximale de la pression de la chambre pendant l'expiration, et Pause est égale à (TE-TR)/TE, où TE est le temps d'expiration et TR est le temps de relaxation. Comme le montrent les trois graphiques ci-dessous, les souris C57BL10-*mdx* traitées avec Sarconeos (BIO101) ont présenté une amélioration de leur fonction respiratoire, mesurée par la résistance et l'élastance du poumon ainsi que par la mesure PenH. Ces résultats ont été présentés en mars 2019 lors du congrès international annuel de myologie à Bordeaux, en France.



Effet du traitement avec Sarconeos chronique (BIO101) sur la résistance, l'élastance et la réactivité des voies aériennes (PenH).

Amélioration de la mobilité et de la force musculaire chez les souris. Nous avons étudié l'effet de l'administration orale chronique de 50 mg/kg/jour de Sarconeos (BIO101) sur la mobilité et la force pendant huit semaines chez des souris C57BL10-*mdx*. La mobilité a été mesurée par la distance de course et la force a été mesurée par la force absolue maximale (force) dans le « grip test » (force de préhension) des quatre membres. Les résultats montrent que le traitement avec Sarconeos (BIO101) a amélioré la mobilité dans certains modèles animaux, puisque les souris C57BL10-*mdx* traitées avec Sarconeos (BIO101) ont couru 2,4 x plus loin que les souris C57BL10-*mdx* témoins non traitées. Les résultats montrent que le traitement avec Sarconeos (BIO101) a amélioré la force musculaire dans les modèles animaux. Les souris C57BL10-*mdx* traitées avec Sarconeos (BIO101) ont montré une amélioration de la force d'environ 14 % par rapport aux souris C57BL10-*mdx* témoins non traitées.



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

Ces résultats *in vivo* sur la fonctionnalité musculaire (mobilité et force) chez la souris sont cohérents avec les changements cellulaires et moléculaires observés dans nos précédentes études précliniques, notamment (i) l'amélioration du métabolisme énergétique (respiration mitochondriale et capacité respiratoire de réserve), (ii) l'amélioration de la différenciation des myoblastes, et (iii) l'activation confirmée de la voie AKT impliquée dans l'anabolisme, connu pour être altéré dans le muscle dans la maladie de Duchenne. Ces résultats ont été présentés en octobre 2018 lors de la conférence de la World Muscle Society, ou WMS, à Mendoza, en Argentine (Dilda *et al.*, 2018).

Amélioration du profil des lésions chez la souris. Nous avons observé que le traitement avec Sarconeos (BIO101) peut améliorer le profil histologique (lésion musculaire) du muscle chez les souris, ce qui correspond aux améliorations des performances physiques et de la fonction musculaire (mobilité et force), comme mentionné ci-dessus. Nous avons effectué une analyse histopathologique des muscles de souris C57BL10-control, C57BL10-*mdx* et C57BL10-*mdx* traitées avec Sarconeos (BIO101). Les muscles des souris C57BL10-*mdx* présentaient une anisocytose (atrophie des fibres musculaires), ainsi qu'une inflammation chronique associée à de la fibrose, par rapport aux muscles sains des souris témoins. L'observation des muscles de souris C57BL10-*mdx* traitées a montré que l'administration chronique de Sarconeos (BIO101) diminuait l'anisocytose et l'inflammation par rapport aux muscles des souris C57BL10-*mdx*. Ces résultats ont été présentés en octobre 2017 lors de la conférence WMS qui s'est tenue à Saint Malo, en France.

Développement préclinique de Sarconeos (BIO101) dans la COVID-19

L'ALI est une insuffisance respiratoire hypoxique aiguë causée par des facteurs pathogènes non cardiogènes. Elle peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dans les cas graves. L'une des causes importantes de l'ALI est l'infection virale qui, dans certains cas (y compris le SRAS-CoV-2), peut déréguler l'expression des composants du SRA en accélérant le déséquilibre du SRA et l'apparition et le développement de l'ALI/SDRA. Il est particulièrement intéressant de noter que le principe actif de BIO101, ou API, a montré des effets anti-inflammatoires et protecteurs des poumons dans divers modèles in *vivo* d'ALI, connu pour être associé à un grave déséquilibre du SRA. En outre, comme indiqué ci-dessous, le traitement avec BIO101 a également amélioré la structure des voies respiratoires profondes et les propriétés mécaniques (résistance, compliance et élastance) des poumons. Dans l'ensemble, ces observations suggèrent fortement que BIO101 pourrait avoir un effet protecteur contre le SDRA observé chez les personnes souffrant de formes graves de la COVID-19. Nous n'avons pas encore réalisé cette étude préclinique, et celle-ci sera effectuée par l'université de Liège en Belgique en même temps que l'essai clinique COVA en cours.

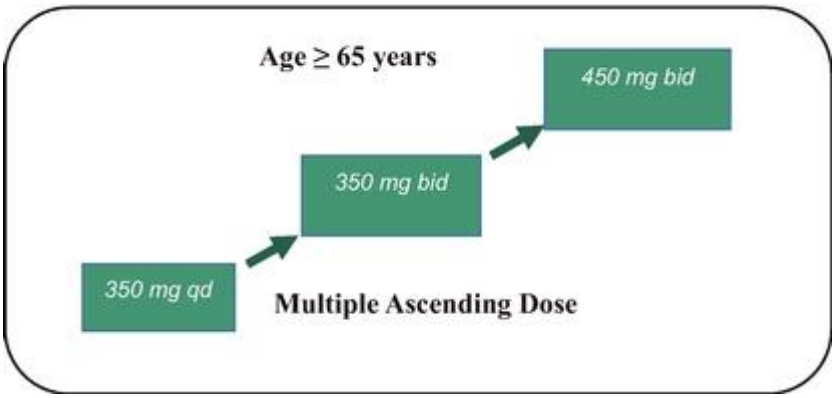
Développement clinique de Sarconeos (BIO101)

Essai clinique de phase 1 (SARA-PK)

Nous avons mené un essai clinique de phase 1 à doses croissantes (SARA-PK) pour évaluer l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de Sarconeos (BIO101) chez 54 sujets adultes et âgés en bonne santé. Sur la base des résultats de l'essai clinique de phase 1 SARA-PK, nous avons déterminé 175 et 350 mg b.i.d. (deux fois par jour) en tant que niveaux de dosage actifs et sûrs pour l'essai clinique de phase 2 de SARA-INT.

Dose unique ascendante. Dans la phase de dose unique ascendante, ou phase SAD (*single ascending dose*), les sujets ont reçu une fois Sarconeos (BIO101) à une dose comprise entre 100 et 1400 mg, ou un placebo. Aucun signe vital clinique anormal et/ou événement indésirable grave n'a été signalé en tant qu'événement indésirable émergent du traitement, ou TEAE (*treatment emergent adverse event*). Tous les TEAE étaient peu graves et ont été résolus à la fin de l'étude. Aucun événement indésirable grave, ou SAE (*serious adverse event*), n'a été signalé dans la phase SAD.

Dose multiple ascendante. La phase à doses multiples croissantes, ou phase MAD (*multiple ascending dose*), a été menée avec trois doses sélectionnées de Sarconeos (BIO101). Ces doses ont été administrées par voie orale à un total de 30 patients, répartis en trois groupes de personnes âgées de 65 à 85 ans sur une période de 14 jours. Chaque groupe était composé de huit actifs et de deux placebos par dose.



Aucun signe vital clinique anormal et/ou événement indésirable n'a été signalé. Les résultats de l'étude ont indiqué que plusieurs patients ont subi des TEAE, les plus fréquents étant les maux de tête et les nausées, un participant ayant signalé un cas d'intoxication alimentaire lors de la visite de suivi et des vertiges posturaux. Ils sont décrits dans le tableau ci-dessous. Tous les TEAE ont été indiqués comme légers ou modérés et ont été résolus à la fin de l'étude. Aucun cas de SAE associé à Sarconeos (BIO101) n'a été signalé dans la phase MAD.

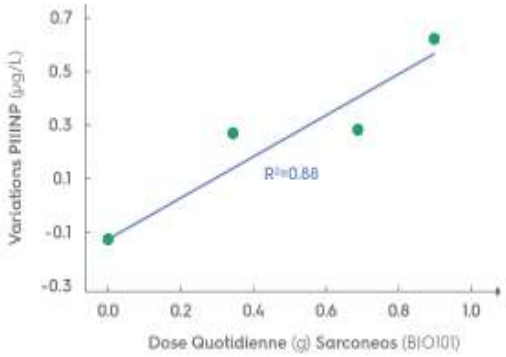
Dose	**Nombre de sujets traités avec TEAE (Type de TEAE)**	**Nombre de sujets sous placebo avec TEAE**
350 mg q.d. (une fois par jour)	2 sujets (principalement blessure et douleur dans un membre).	3 sujets (principalement les tissus musculo-squelettiques et conjonctifs (douleurs dorsales, spasmes et raideurs) et le système nerveux (vertiges et maux de tête)).
350 mg b.i.d. (deux fois par jour)	7 sujets (principalement gastro-intestinal (constipation, diarrhée et ballonnements), et musculo-squelettique et tissu conjonctif (douleurs dorsales, spasmes et raideurs)).	
450 mg b.i.d. (deux fois par jour)	8 sujets (principalement des troubles gastro-intestinaux (constipation, diarrhée et ballonnements), des troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (douleurs dorsales, spasmes et raideurs) et du système nerveux (vertiges et maux de tête)).	

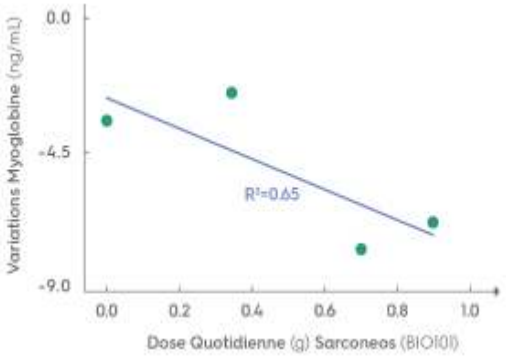
L'analyse pharmacocinétique a montré une courte demi-vie de 3 à 4 heures et que l'état d'équilibre a été atteint dès le deuxième jour d'administration dans la phase de MAD. Aucune accumulation de Sarconeos

(BIO101) n'a été observée à 350 mg q.d. dans la phase de MAD (taux d'accumulation de 1,14) ; cependant, une petite accumulation a été observée à 350 et 450 mg b.i.d. dans la phase de MAD (taux d'accumulation de 1,31). Nous avons déterminé le dosage optimal de 175 et 350 mg b.i.d. à partir d'une étude de modélisation PK.

Nous avons également évalué les effets de Sarconeos (BIO101) sur les marqueurs de la maladie de Parkinson. Les résultats ont montré une tendance à la baisse du niveau plasmatique dans les marqueurs du catabolisme musculaire (myoglobine, créatine kinase) et dans les marqueurs du SRA (aldostérone et rénine). Cela est conforme au mécanisme d'action proposé de Sarconeos (BIO101) et est cohérent avec l'activité de Sarconeos (BIO101) sur le RAS.

Comme le montrent les graphiques ci-dessous, le traitement avec Sarconeos (BIO101) sur 14 jours a montré (i) un effet dose-dépendant sur la croissance et la restauration musculaire, tel que mesuré par le plasma PIIINP (*Procollagen type III N-terminal peptide*), un marqueur commun de la croissance, de la restauration et de la fibrose musculaires, et (ii) une corrélation négative dose-dépendante de la fonte musculaire, telle que mesurée par la myoglobine plasmatique, un marqueur commun du catabolisme musculaire.





Effet du traitement avec Sarconeos (BIO101) pendant 14 jours sur l'évolution des marqueurs de la maladie de Parkinson liés à l'anabolisme musculaire (PIIINP) et au catabolisme musculaire (myoglobine)

Les résultats de l'essai clinique de phase 1 SARA-PK ont été publiés en avril 2017 lors d'une présentation orale au congrès « International Conference on Frailty & Sarcopenia Research », à Barcelone, en Espagne. Les résultats ont confirmé les niveaux de dosage (175 et 350 mg b.i.d.) pour l'essai clinique de phase 2 SARA-INT en cours.

La sarcopénie, notre première indication pour Sarconeos (BIO101)

La sarcopénie est une dégénérescence des muscles squelettiques liée à l'âge. Cette cause majeure de handicap moteur chez les personnes âgées est caractérisée par une perte de masse musculaire, de force, d'équilibre et de capacité à se tenir debout et/ou à marcher, entraînant une perte d'autonomie, un risque accru de problèmes de santé et d'hospitalisation, et un décès potentiel résultant de chutes, de fractures et d'incapacités physiques. Si l'utilisation commerciale de Sarconeos (BIO101) est approuvée par les autorités réglementaires, nous pensons qu'il existe un marché potentiel pour cette maladie très répandue chez les personnes âgées, la prévalence étant estimée entre 6 et 22 % dans le monde. Il n'existe actuellement aucun médicament approuvé pour le traitement de la sarcopénie.

La sarcopénie a été définie pour la première fois en 1989 et officiellement classée comme une maladie en 2016, sur la base de la Classification internationale des maladies de l'OMS, dixième révision, modification clinique (CIM-10-CM), utilisé par les médecins, les chercheurs et les systèmes de santé. Aucune norme de soins n'est aujourd'hui largement acceptée pour le traitement de la sarcopénie. Toutefois, à notre connaissance, les recommandations actuelles de traitement non médical sont principalement axées sur l'activité physique modérée, comme 30 minutes de marche par jour ou un entraînement en résistance (force), car cela exerce des effets sur les systèmes nerveux et musculaire – effets essentiels à des adaptations

physiologiques et fonctionnelles positives chez les personnes âgées –, et sur l'intervention nutritionnelle. Selon l'article « International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management » (Dent et al., *J Nutr Health Aging. 2018;22(10):1148-1161*), il existe un degré modéré de certitude quant aux effets bénéfiques de la thérapie physique dans le traitement des patients atteints de sarcopénie, car la plupart des données probantes relatives à l'activité physique proviennent d'études sur des adultes âgés non sarcopéniques ou sur des personnes souffrant de sarcopénie légère à modérée et d'effets anecdotiques importants. L'efficacité de programmes d'activité physique plus structurés ainsi que de certains compléments (c'est-à-dire l'apport alimentaire en protéines et/ou en nutriments) pour le traitement de la sarcopénie est évaluée dans diverses études, dont l'essai SPRINTT. Cependant, il n'existe actuellement aucun consensus sur l'intervention nutritionnelle.

Au cours des deux dernières décennies, des alternatives médicamenteuses ont été testées en clinique, principalement les inhibiteurs de la myostatine. Toutefois, ces traitements n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité par des résultats cliniquement significatifs et/ou de leur innocuité dans le cadre d'essais cliniques plus importants. Sur la base de notre examen des informations publiquement disponibles, nous pensons que Sarconeos (BIO101) est le seul candidat médicament actuellement testé dans un essai clinique en phase finale 2 ou 3 pour le traitement de la sarcopénie. D'après notre compréhension et nos discussions avec les organismes de réglementation, y compris la FDA et l'EMA, des critères de mobilité fonctionnelle doivent être atteints pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre du traitement de la sarcopénie.

Sarconeos (BIO101) pour le traitement de la sarcopénie (le programme SARA)

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

Le programme clinique SARA comporte 2 études :

- SARA-OBS est une étude observationnelle menée sur 218 participants, dont 185 ont terminé le suivi de 6 mois, entre avril 2017 et avril 2019. Cette étude a eu pour but de caractériser la population cible des patients âgés (65 ans et plus) présentant un risque de handicap moteur. Elle a été réalisée sur 11 sites, aux États-Unis, en France, en Italie et en Belgique. L'étude a été finalisée et une analyse préliminaire de SARA-OBS a été présentée lors du 12e congrès annuel du SCWD à Berlin, en Allemagne, en décembre 2019. La première présentation des résultats finaux a été faite lors du 13e congrès annuel virtuel du SCWD, le 12 décembre 2020.

- SARA-INT est une étude internationale, en double aveugle, contrôlée par placebo, menée sur 233 participants, lesquels reçoivent Sarconeos (BIO101) à des doses de 175 ou 350 mg b.i.d. *versus* un placebo, pendant 6 mois. Cette étude est réalisée dans 22 centres aux États-Unis et en Belgique. Le recrutement s'est achevé en mars 2020 et, malgré les obstacles posés par la pandémie de COVID-19, notamment l'interruption des visites sur site et d'autres perturbations, nous avons pu retenir la plupart des participants à l'étude. Le dernier patient a effectué sa dernière visite de traitement en décembre 2020 et les résultats de cette étude sont attendus au cours du deuxième trimestre 2021.

Les critères d'inclusion du programme SARA de phase 2 sont basés sur le score obtenu au SPPB (*Short Physical Performance Battery*), avec un score de 8 sur 12 comme indice de perte de fonction motrice, et sur les lignes directrices de la Foundation for the National Institutes of Health (États-Unis), lesquelles sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Critères d'inclusion	**Cutoff**
Âge	65 ans et plus
Score SPPB(1) :	8 ou moins

Composition corporelle DEXA(2)	Homme : Indice ALM/BMI(3) <0.789 ou indice ALM absolu <19.75 Femmes : Indice ALM/BMI(3) <0.512 ou indice ALM absolu <15.02
Activité physique	30 minutes / jour

(1) Le SPPB est un outil d'évaluation objective du fonctionnement des membres inférieurs chez les personnes âgées. Le score SPPB est basé sur trois composantes (équilibre debout, vitesse de marche sur 4 mètres et cinq répétitions assis-debout) avec une fourchette possible de 0 à 12.

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

(3) ALM est l'acronyme de *Appendicular Lean Mass* (masse maigre appendiculaire) (des membres supérieurs ou inférieurs) ; et BMI est celui de *Body Mass Index* (indice de masse corporelle ou IMC)

(4) Les participants à l'essai sont invités à s'efforcer de pratiquer au moins 30 minutes d'exercice par jour pendant 5 jours de la semaine. Afin de surveiller l'activité physique (mobilité/incapacité), les participants à l'étude porteront un actimètre (ADAMO Care Watch), développé par la société italienne Caretek.

Le principal critère d'évaluation de l'étude est la vitesse de marche sur le test de marche de 400 mètres (400MWT), qui représente une mesure de la fonction de mobilité du participant. Les principaux critères secondaires sont les suivants : (i) le test assis-debout, qui est l'un des critères de mobilité qui composent le test SPPB, (ii) l'analyse des répondeurs au 400MWT, définis comme ceux qui s'améliorent de plus de 0,1 m/sec par rapport au niveau de référence, et (iii) les résultats déclarés par les patients (PRO) tels qu'évalués par la Short Form Health Survey (SF-36), y compris le domaine des fonctions physiques (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 de plus de 65 ans présentant un risque de handicap moteur. La mobilité et les performances physiques de ces participants, y compris la composition corporelle, ont été évaluées sur une période de six mois. Cette phase d'observation comprenait deux visites, une au début et une à la fin de l'étude, complétées par un entretien téléphonique au bout de trois mois pour déterminer si les participants se plaignaient d'un mauvais état physique. L'étude SARA-OBS a été conçue et structurée comme une présélection pour l'essai clinique de phase 2 de SARA-INT.

Les participants pouvaient consentir à s'inscrire à l'essai clinique de phase 2 du SARA-INT à la fin de la période d'observation, mais devaient être soumis à un nouveau tri et à un nouveau consentement avant d'être inclus.

Résultats. Les caractéristiques démographiques des 218 participants au moment de leur inclusion dans l'étude ont été présentées en décembre 2018 lors de la conférence de la Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders à Maastricht, aux Pays-Bas, et du 13e congrès annuel virtuel de la SCWD le 12 décembre 2020. Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous. Nous pensons que ces caractéristiques sont cohérentes avec d'autres essais cliniques menés sur des patients atteints de sarcopénie, notamment les essais SPRINTT et LIFE.

Âge	79,29
BMI :	29,3
SPPB :	6,12

Vitesse de marche :	<0.8 m/s
Test de marche de 6 minutes :	295,14 mètres

Les résultats finaux, sur les principaux critères d'évaluation des 185 personnes ayant terminé le programme, sont les suivants :

	Ligne de base	M6	Changement	Valeur p
400MWT	0,866	0,835	-0,027	0,064
Score SPPB	6,562	7,078	0,439	0,439
6MWT	297,561	284,841	-16,655	0,006
Assis-debout	1,732	1,774	0,007	0,929
Préhension de la main	23,739	24,464	0,957	0,077

400MWT = test de marche de 400 mètres ; score SPPB = Short-Performance Physical Battery ; 6MWT = test de marche de 6 minutes ; Assis-debout = la composante assis-debout du SPPB

SARA-INT Phase 2 de l'étude

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

Objectifs :

- Évaluer l'innocuité et l'efficacité de deux doses, 175 et 350 mg b.i.d. (deux fois par jour) de Sarconeos (BIO101), administrées par voie orale avec un repas pendant 26 semaines *versus* un placebo chez les participants de plus de 65 ans présentant un risque de mobilité réduite
- Mesurer l'effet du traitement sur l'amélioration des fonctions physiques et sur la diminution du risque de handicap moteur après six mois de traitement.

Premier résultat :

- Le changement par rapport à la valeur initiale du temps nécessaire pour effectuer le 400MWT. Un bénéfice minimum cliniquement significatif est fixé à 0,05 mètre par seconde dans la différence moyenne entre les groupes.

Principaux critères d'évaluation secondaires :

- Changement par rapport à la valeur initiale du temps nécessaire pour se lever d'une chaise, un des critères de performance du test SPPB ;
- Analyse des répondeurs au 400MWT ;
- Changement par rapport à la valeur initiale et analyse des répondeurs sur les résultats déclarés par les patients (PRO), y compris :

- le Short Form Health Survey (SF-36); et
- La partie spécifique de la fonction physique (PF-10) du questionnaire SF-36.

Autres critères secondaires, tertiaires et exploratoires :

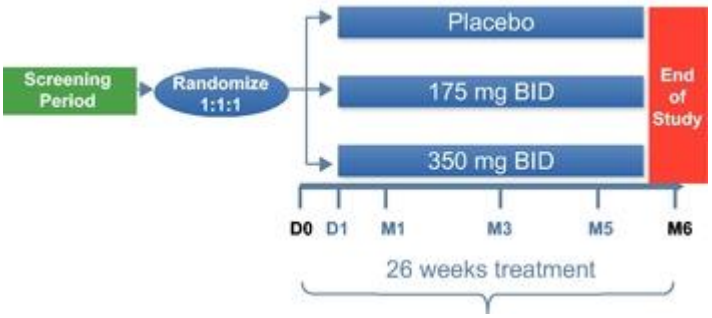
- changement par rapport à la valeur initiale du test de 6 minutes de marche ;
- changement par rapport à la valeur initiale de de l'ALM mesuré par la mesure de la composition corporelle par DEXA ;
- changement comparé à la valeur initiale du score total au test SPPB ;
- variation de la force musculaire des membres supérieurs et inférieurs par rapport à la valeur initiale (test de préhension de la main/extension des genoux) ;
- changement par rapport à la valeur initiale du test de montée d'escalier ;
- changement par rapport à la valeur initiale du questionnaire sur la qualité de vie en cas de sarcopénie (SarQOL) ;
- le taux de réussite dans la réalisation du 400MWT ; et
- les paramètres plasmatiques, y compris les marqueurs d'innocuité, les biomarqueurs du RAS (rénine, aldostérone), 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 effectuées :

- une « sous-population à très faible vitesse de marche », définie comme ayant une vitesse de marche (*gait speed*®) de 0,8 m/s dans le test de marche de 4 mètres, une composante du SPPB ; et
- une « sous-population souffrant d'obésité sarcopénique », définie par un pourcentage de graisse corporelle > 25 % pour les hommes et > 35 % pour les femmes.

Ces sous-populations représentent les patients atteints de sarcopénie qui courent un risque élevé de détérioration et d'effets indésirables. Un bénéfice de traitement dans ces populations sera d'une importance significative, afin de prévenir toute nouvelle détérioration et de réduire le risque de mauvais résultats.

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



Les participants potentiels seront sélectionnés pendant une période allant jusqu'à huit semaines avant d'être inclus dans l'essai. La phase interventionnelle comprend une visite d'inclusion (D0) où des mesures de la ligne de base seront prises le premier jour et où le dosage commencera le jour suivant (D1), une visite de sécurité d'un mois (M1), une visite de suivi de trois mois (M3) avec des mesures d'innocuité et des mesures réduites en rapport avec le critère d'évaluation principal, un entretien téléphonique à cinq mois (M5), et une

visite finale à six mois (M6) avec des mesures d'innocuité et des mesures complètes. Les participants qui présentent un mauvais fonctionnement physique ou une détérioration de leur fonction physique peuvent être invités à avancer la date de leur prochaine visite planifiée ou à se rendre directement à la visite de fin d'études.

En outre, nous allons mener une sous-étude de la population PK (SARA-POP-PK) afin d'évaluer les valeurs PK après un mois, trois mois et six mois d'administration dans un sous-groupe de participants dans certains centres européens. Cette sous-étude nous permettra de déterminer les niveaux d'exposition des participants au cours des différentes visites tout en évaluant l'occurrence des événements indésirables liés aux doses administrées.

Centres cliniques. Au total, 233 patients âgés atteints de sarcopénie et présentant un risque de mobilité réduite ont été recrutés dans 22 centres de recherche clinique aux États-Unis et en Belgique. Le recrutement s'est achevé en mars 2020. Pendant la première vague de la pandémie, les sites d'études cliniques ont été fermés et nous avons révisé les protocoles afin de poursuivre nos essais cliniques. Nous avons informé les IRB qui supervisent les essais cliniques et avons reçu des approbations pour les modifications résultant de la pandémie de COVID-19. Malgré ces obstacles et d'autres, nous avons pu retenir la plupart des participants. Au total, 196 personnes ont participé jusqu'au bout à l'étude SARA-INT. Le dernier patient a effectué sa dernière visite de traitement en décembre 2020 et les résultats de cette étude sont attendus au cours du deuxième trimestre 2021.

Opportunité de marché

La sarcopénie est une cause majeure de handicap moteur chez les personnes âgées. Elle entraîne une perte d'autonomie, un risque accru de problèmes de santé et d'hospitalisation, et finalement la mort. La sarcopénie est très répandue chez les adultes de plus de 65 ans, avec une prévalence estimée entre 6 et 22 % dans le monde. Elle pose un problème majeur de santé publique, qui ne cesse d'augmenter compte tenu du vieillissement de la population mondiale. Sous réserve d'approbation par les autorités réglementaires pour une utilisation commerciale, nous pensons qu'il existe un potentiel de marché pour Sarconeos (BIO101) dans le traitement de la sarcopénie. En effet, il n'existe actuellement aucun médicament approuvé pour cette maladie et, par conséquent, aucune réponse au besoin de disposer de thérapies pour traiter la sarcopénie.

Au cours des deux dernières décennies, d'autres sociétés ont lancé de multiples programmes de développement clinique pour traiter la sarcopénie, principalement sur la base de candidats médicaments appartenant à l'une des deux classes : (i) les inhibiteurs de la myostatine et (ii) les modulateurs sélectifs des récepteurs androgènes, ou SARM (*selective androgen receptor modulator*). Les inhibiteurs de la myostatine, qui visent principalement à augmenter la masse musculaire en bloquant la myostatine (la myostatine agit comme un régulateur négatif essentiel du volume musculaire), ont montré qu'ils augmentaient la masse musculaire lors des premiers essais cliniques. Toutefois, ils n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité par des résultats cliniquement significatifs en matière de mobilité (force et mobilité) ou d'innocuité dans le cadre d'essais cliniques plus importants et/ou n'ont pas progressé en clinique. Les SARM stéroïdiens et non stéroïdiens ont été testés comme agents thérapeutiques pour plusieurs affections, y compris les maladies impliquant la fonte musculaire, mais aucun n'a progressé clinique, principalement pour des raisons d'innocuité. D'après notre examen des informations accessibles au public, à l'heure actuelle, ni les inhibiteurs de la myostatine ni les SARM ne font l'objet d'essais cliniques phase avancée pour la sarcopénie. Sur la base de notre examen des recherches dans ce domaine, nous pensons que Sarconeos (BIO101) est actuellement le seul candidat médicament testé dans un essai clinique interventionnel de phase 2 pour le traitement de la sarcopénie et qu'il a le potentiel d'améliorer les résultats fonctionnels vitaux du handicap moteur, cette amélioration étant nécessaire pour l'approbation réglementaire.

Sarconeos (BIO101) dans le traitement des manifestations respiratoires graves de la COVID-19

Le virus COVID-19 a été identifié pour la première fois à Wuhan, dans la province de Hubei en Chine, en décembre 2019. La maladie à COVID-19 a été reconnue comme une pandémie mondiale par l'OMS en mars 2020. À la date de ce rapport annuel, environ 94 millions de personnes ont été identifiées comme ayant été infectées par le virus SRAS-CoV-2, et plus de 2,0 millions sont mortes à cause du COVID-19.

La maladie à COVID-19 est causée par le virus SRAS-CoV-2. Dans sa forme grave, la COVID-19 est associée à une pléthore de complications, notamment

- pneumonie aiguë et SDRA;
- lésions cardiaques, y compris les myocardites et les péricardites;
- insuffisance rénale;
- hépatite;
- vascularite et événements thromboemboliques, entraînant des accidents vasculaires cérébraux et des thromboembolies pulmonaires ;
- coagulopathie;
- blessures musculaires; et
- différents symptômes à long terme tels que la fatigue, des symptômes dépressifs et des difficultés respiratoires.

De nombreuses études cliniques sont en cours dans le cadre de la lutte contre la COVID-19. Quelques agents antiviraux (dont le Veklury (remdesivir) et le bamlanivimab (LY-CoV55)) ont déjà reçu des autorisations aux États-Unis et dans l'Union européenne ; en outre, certains agents anti-inflammatoires (dont les antagonistes du Il-6 et la dexaméthasone), se sont révélés efficaces chez les patients portant un respirateur. En outre, quelques vaccins ont été autorisés dans le monde entier, tandis que de nombreux autres sont en cours de développement. L'âge, les comorbidités, le tabagisme important, le sexe masculin et plusieurs origines ethniques sont associés à de plus mauvais résultats.

De nombreux éléments indiquent que l'ECA2, lié à la membrane, est la voie d'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules (d'une manière similaire au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) associé au coronavirus décrit précédemment). Des données émergentes montrent que, dans la COVID-19, des niveaux accrus d'Ang-II sont observés et sont liés à la gravité du syndrome clinique. Malgré la difficulté de mesurer l'Ang-1-7, certaines données sont apparues, selon lesquelles les niveaux de ces peptides sont effectivement réduits dans la COVID-19.

Bien que nous n'ayons pas encore de preuves du bénéfice de Sarconeos (BIO101) dans les modèles animaux de COVID-19, on peut émettre l'hypothèse qu'en activant le récepteur MAS, Sarconeos (BIO101) pourrait atténuer certains des effets en aval de l'interaction entre le SRAS-CoV-2 et l'ECA2. En effet, des études menées dans un modèle d'ALI ont montré que la 20-hydroxyecdysone peut atténuer l'inflammation et réduire les niveaux des marqueurs inflammatoires. Nous prévoyons de mener des études sur des modèles animaux de COVID-19, parallèlement au programme clinique COVA. Ces études sur les animaux seront réalisées par l'université de Liège en Belgique.

L'infection par le SRAS-CoV-2, en régulant à la baisse l'expression et l'activité de l'ECA2, réduit la conversion de l'Ang-II en Ang-1-7, ce qui entraîne des niveaux excessifs d'Ang-II. En effet, les niveaux d'Ang-II chez les patients atteints de COVID-19 sont nettement plus élevés que chez les personnes non infectées et, plus important encore, sont associés de manière linéaire à la charge virale et aux lésions pulmonaires. De plus, les niveaux plasmatiques d'Ang-1-7 sont significativement plus faibles chez les patients COVID-19 par rapport aux contrôles sains et particulièrement entre les patients COVID-19 admis en USI et ceux qui ne le sont pas. Parce que la plupart des effets délétères du SRAS-CoV-2, y compris l'inflammation, la fibrose, la thrombose, les dommages pulmonaires, pointent vers un déséquilibre du SRA, nous croyons fermement qu'agir sur le bras protecteur du SRA via son récepteur MAS en aval de l'ECA2 pourrait avoir un effet bénéfique chez les patients infectés par COVID-19 et, par conséquent, améliorer le résultat du SDRA.

Opportunité de marché

Nous pensons qu'il existe un marché pour le Sarconeos (BIO101) dans le cadre du traitement de l'insuffisance respiratoire dans le COVID-19. La pandémie s'est propagée dans le monde entier depuis sa première identification à Wuhan (Chine), avec environ 102,6 millions de cas signalés et plus de 2,2 millions de décès dans le monde à la date de ce rapport annuel, et notamment plus de 25,8 millions de cas et plus de 436 000 décès aux États-Unis, selon l'OMS. La pandémie de COVID-19 est un problème majeur de santé publique, et elle exerce un impact considérable sur l'économie de centaines de pays. Seule une minorité de patients, âgés ou présentant des comorbidités, développent des formes graves de COVID-19, nécessitant une hospitalisation, tandis que la majorité des personnes atteintes ne présentent que des symptômes légers ou n'en présentent aucun.

À notre connaissance, bien qu'il existe de multiples initiatives visant à développer des traitements, un seul médicament antiviral, le Veklury (Remdesivir), et un seul anti-inflammatoire (Dexamethasone) ont montré suffisamment de preuves cliniques convaincantes pour être approuvés en Europe et aux États-Unis. Aucun traitement visant spécifiquement la stimulation de la fonction respiratoire chez un patient atteint de COVID-19 n'a été approuvé et Sarconeos (BIO101) pourrait être le premier médicament de sa catégorie approuvé dans cette indication pour une utilisation en urgence.

On ignore combien de temps durera la pandémie de COVID-19, et nous sommes encore en train d'analyser l'impact qu'aura une vaccination lorsqu'elle sera disponible. Cependant, nous pensons que dans les prochaines années, la maladie COVID-19 suivra un schéma saisonnier.

Sarconeos (BIO101) dans le traitement de myopathie de Duchenne

La myopathie de Duchenne est une maladie génétique neuromusculaire rare, qui affecte des enfants et des jeunes adultes de sexe masculin. Elle se caractérise par une dégénérescence accélérée des muscles et est responsable d'une perte de mobilité, d'une insuffisance respiratoire et d'une cardiomyopathie, entraînant une mort prématurée. Il s'agit de la forme la plus courante de dystrophie musculaire chez les enfants. Elle touche environ 2,8 personnes sur 100 000 dans le monde (environ 20 000 nouveaux cas), selon nos estimations fondées sur des informations accessibles au public. La myopathie de Duchenne est causée par des mutations dans le 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 le muscle affaiblit gravement la stabilité structurelle et membranaire des fibres musculaires. Lors de la contraction et de l'étirement normaux du muscle, les fibres musculaires sont endommagées et finissent par se nécroser (mort cellulaire). Pour compenser cette nécrose accrue, la régénération du tissu musculaire est accélérée. Ce processus s'épuise rapidement et la dégénérescence musculaire s'accélère à mesure que les fibres musculaires sont remplacées par de la graisse et du tissu conjonctif (fibrose), d'où une perte de force et de mobilité musculaires. La myopathie de Duchenne évolue selon une progression très bien comprise, avec des symptômes similaires à ceux caractéristiques du vieillissement accéléré à tous les stades. La progression de la myopathie de Duchenne peut être résumée comme suit :

- lésions musculaires caractérisées par la perte de myofibres, inflammation et fibrose dès le plus jeune âge ;
- faiblesse musculaire des membres inférieurs et perte progressive de la fonction musculaire dès les premières années de la vie ;
- déclin de l'ambulation et de la fonction respiratoire après l'âge de sept ans ;

- perte totale de l'ambulation, l'utilisation d'un fauteuil roulant est indispensable dès la pré-adolescence ou au début de l'adolescence ;

- perte progressive de la fonction des membres supérieurs au milieu ou à la fin de l'adolescence ; et

- insuffisance respiratoire et/ou cardiaque, entraînant le décès vers l'âge de 30 ans.

Nos plans de développement clinique de Sarconeos (BIO101) pour le traitement de la myopathie de Duchenne (le programme MYODA)

Nous avons mis au point une formulation qui convient pour traiter les enfants, en particulier ceux qui ont des difficultés à avaler. Nous avons ajusté en fonction du poids la fourchette de doses de Sarconeos (BIO101) destinées à la population de patients pédiatriques en nous basant sur la modélisation des données issues d'études animales et de l'essai SARA-PK de phase 1 chez des participants adultes et âgés en bonne santé. La partie basse de cette fourchette thérapeutique est déterminée par les études d'efficacité, et la partie supérieure par les marges d'innocuité (toxicologie et phase 1). À l'extrémité inférieure de la fourchette thérapeutique, les différences issues de la variance dans les modèles animaux (espèce, âge et taille) pourraient faire varier l'efficacité observée chez les animaux *versus* les humains (adultes et enfants). À l'extrémité supérieure de la fourchette thérapeutique, les différences de composition corporelle, d'absorption et de métabolisme entre les segments d'âge et de patients pourraient affecter les marges d'innocuité et la tolérabilité. Nous ne disposons pas de données expérimentales réelles d'innocuité, de pharmacocinétique, de pharmacodynamique ou d'efficacité provenant d'essais cliniques effectués sur une population de patients pédiatriques composée d'enfants en développement (2-12 ans), d'adolescents (12-16 ans) ou de jeunes adultes. Cependant, l'étude clinique MYODA est conçue pour combler cette lacune : elle teste une fourchette de doses de manière croissante de manière à étudier ces différences potentielles d'innocuité et d'efficacité.

Nous avons conçu notre programme clinique MYODA pour relever spécifiquement les défis connus suivants dans le développement clinique de la myopathie de Duchenne :

- *Actuellement, les programmes concernant la myopathie de Duchenne sont très longs* et peuvent prendre jusqu'à dix ans pour être finalisés. Face à des besoins non satisfaits d'une telle ampleur, dans une situation où de jeunes enfants voient leurs fonctions dépérir et ont une durée de vie beaucoup plus courte, il est nécessaire d'utiliser des conceptions rapides et robustes et d'accélérer le processus de développement.

- *Un espace très embouteillé, avec de nombreux programmes de développement concurrents qui se concentrent principalement sur les patients ambulants*. Il y a alors des difficultés de recrutement, alors que peu de programmes ciblent les patients non ambulants – un état de la maladie où la détérioration de la fonction respiratoire devient une cause majeure de mortalité.

En décembre 2018, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) nous a communiqué ses commentaires sur nos concepts d'essais, et nous continuerons à travailler de concert avec les agences de réglementation concernées. Dans sa lettre d'autorisation d'IND, la FDA a indiqué ses préoccupations importantes concernant la conception de l'étude, arguant que les résultats de l'étude, telle qu'elle a été conçue à l'origine pour recruter des patients ambulants et non ambulants et mesurer la détérioration de la fonction musculaire par un score composite, ne permettraient pas de fournir des données interprétables suffisantes pour justifier une demande de commercialisation. La FDA a recommandé que nous révisions la population étudiée et le critère d'évaluation principal. Nous avons intégré les recommandations de la FDA et révisé le protocole pour nous concentrer sur les patients non ambulants présentant des signes de détérioration respiratoire et avons modifié le critère principal d'évaluation de la fonction respiratoire. Le protocole révisé sera soumis à la FDA et à d'autres autorités réglementaires pour examen sous forme d'amendement.

L'étude MYODA devrait recruter jusqu'à 200 participants, comme suit :

Partie	Objectif	Conception	Doses de BIO101	Nombre de participants
1	Évaluer l'innocuité, la tolérabilité et le profil pharmacocinétique de BIO101 et de ses principaux métabolites après une dose unique (jour 1) et après des doses multiples aux jours 7, 14 et 56	Double-aveugle, contrôlé par placebo, doses croissantes	1,25, 2,5 et 5 mg/kg, placebo	3 cohortes, 6 participants dans chaque cohorte
2	Évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité sur la fonction respiratoire de BIO101 après 48 semaines d'administration en double aveugle, dans une population restreinte	Groupes parallèles, en double aveugle, contrôlés par placebo	5 mg, placebo	Une trentaine de participants supplémentaires
3	Évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité sur la fonction respiratoire de BIO101 après 48 semaines d'administration en double aveugle, dans une large population	Groupes parallèles, en double aveugle, contrôlés par placebo	5 mg, placebo	Jusqu'à 200 patients supplémentaires

Tous les participants à l'étude seront traités pendant 48 semaines, suivies d'une étude de prolongation ouverte. Les participants recrutés au cours de la partie 1, dans les cohortes à faible dose, seront transférés à une dose plus élevée, sitôt que celle-ci sera autorisée à être utilisée. Un comité indépendant supervisera l'étude, examinera les données d'innocuité et permettra de passer d'une cohorte de doses à l'autre. Elle effectuera des AI pour permettre la progression d'une partie de l'étude à l'autre.

Étant donné l'ampleur des besoins non satisfaits, nous avons décidé de nous concentrer, à ce stade, sur les patients atteints de myopathie de Duchenne non ambulants et présentant des signes de détérioration respiratoire. Le principal critère d'évaluation sera le changement par rapport à la ligne de base du pourcentage du débit expiratoire de pointe prévu (% DEP prédictif) à la semaine 48 (évalué par des mesures spirométriques en milieu hospitalier) et le principal critère d'évaluation secondaire sera le changement par rapport à la ligne de base de la capacité vitale forcée (% CVF prédictif) à la semaine 48 (évalué par des mesures spirométriques en milieu hospitalier). Des critères d'évaluation additionnels comprennent d'autres mesures de la fonction respiratoire, des échelles fonctionnelles, de la force musculaire et de la réalisation des objectifs.

Notre plan d'étude et nos protocoles d'essais cliniques sont soumis à l'approbation réglementaire. Ils seront donc soumis à l'examen des agences de réglementation. Nous prévoyons de travailler avec les agences pour finaliser les protocoles. Notre programme d'essais cliniques novateurs présente des défis et des risques supplémentaires, notamment :

- *Les défis à relever pour obtenir l'approbation réglementaire dans chaque pays pour l'essai clinique MYODA.* En décembre 2018, le CHMP nous a fait part de ses commentaires sur la conception de nos essais et nous continuerons à travailler de concert avec les agences de réglementation concernées. Toutefois, le protocole d'essai et les demandes ne sont pas encore finalisés ; ils peuvent faire l'objet d'un examen réglementaire supplémentaire, de commentaires et de modifications avant l'approbation. À ce stade, nous avons reçu l'autorisation de procéder de deux pays : les États-Unis et la Belgique. Nous allons demander une approbation supplémentaire à d'autres agences.

- *Les défis du dosage 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). Pour ce faire, nous nous sommes basés sur les données des études animales et sur les observations relatives à l'innocuité et à la pharmacocinétique issues de l'essai SARA-PK de phase 1 chez des volontaires adultes et âgés en bonne santé.

Opportunité de marché

Nous pensons qu'il existe un potentiel commercial pour le Sarconeos (BIO101) dans la myopathie de Duchenne, si les autorités réglementaires en approuvent l'utilisation commerciale. La myopathie de Duchenne est la forme la plus courante de dystrophie musculaire génétique chez les enfants. Elle touche environ 2,8 personnes sur 100 000 dans le monde (environ 20 000 nouveaux cas), selon nos estimations fondées sur des informations accessibles au public, et entraîne leur mort prématurée. Dans de nombreux pays, les corticostéroïdes sont le traitement médicamenteux standard. Cependant, les corticostéroïdes ne font généralement que ralentir la progression de la fonte musculaire et retarder la perte de mobilité de deux ans maximum. Ils ont également été associés à des effets secondaires indésirables et ne sont généralement pas adaptés à une administration à long terme.

La myopathie de Duchenne est causée par des mutations dans le gène de la dystrophine, qui entraînent l'absence ou de très faibles niveaux de dystrophine fonctionnelle, une protéine cytosquelettique qui protège les cellules musculaires. D'autres approches thérapeutiques visent à rétablir l'expression du gène de la dystrophine et, donc, à restaurer la fonction des protéines par saut d'exon. Actuellement, il existe trois traitements ciblés commercialisés qui peuvent traiter environ 20 % de la population mondiale de patients atteints de myopathie de Duchenne avec ces mutations génétiques.

En plus de ces thérapies ciblées, les thérapies géniques en cours de développement visent à introduire un gène codant pour une protéine de dystrophine tronquée, qui pourrait limiter les réactions immunitaires. Ces traitements souffrent généralement d'un faible taux de transfection, ce qui entraîne un faible niveau d'expression de la dystrophine et des réactions immunitaires potentiellement graves. Cela laisse la place à des combinaisons de traitements génétiques avec d'autres agents modificateurs de la maladie, quelle que soit la mutation. Parmi les autres approches en cours de développement, citons les modulateurs immunitaires, les agents anti-fibrotiques et les agents qui améliorent la masse et la fonction musculaires. Nous pensons que Sarconeos (BIO101) cible directement le tissu et les cellules musculaires, peut augmenter les fonctions clés des cellules musculaires altérées indépendamment de la mutation génétique qui cause la maladie, et a le potentiel d'être utilisé en complémentarité avec les corticostéroïdes, les thérapies ciblées actuelles et d'autres thérapies géniques en cours de développement. Nous pensons également que, puisque Sarconeos (BIO101) cible divers tissus et cellules musculaires altérés en rapport avec la force musculaire, la mobilité et la fonction respiratoire, il pourrait avoir le potentiel d'être utilisé à tous les stades de la progression de la myopathie de Duchenne, y compris chez les patients ambulants et non ambulants. À ce stade, nous nous concentrerons sur les patients non ambulants présentant des signes de détérioration respiratoire.

Sarconeos (BIO101) dans le traitement de la COVID-19 (programme COVA)

L'étude COVA est une étude de phase 2-3 internationale, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, séquentielle de groupe et adaptative en deux parties, qui teste le bénéfice de Sarconeos (BIO101) chez des patients âgés de 45 ans et plus présentant des manifestations respiratoires sévères de la COVID-

19. Cette étude vise à étudier l'efficacité de Sarconeos (BIO101) chez les patients hospitalisés présentant des symptômes respiratoires graves. Il y aura 310 participants recrutés pour cette étude, comme suit :

Partie	Objectif	Nombre de participants
1	Permettre le recrutement dans la partie 2, sur la base des données d'innocuité. Obtenir des indications sur l'activité de BIO101, en particulier sur l'effet de BIO101 dans la prévention de l'aggravation de la détérioration respiratoire.	50 Randomisation 1:1
2	Réévaluation de la taille de l'échantillon pour la partie 2.	155 (soit 105 participants de plus) Randomisation 1:1
	Confirmation de l'effet de BIO101 dans la prévention de la détérioration respiratoire et obtention d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.	310, potentiellement augmenté de 50 % (jusqu'à 465, sur la base de l'analyse intermédiaire 2) Randomisation 1:1

Au cours des parties de l'étude, deux AI seront menées par un DMC indépendant :

- IA1, sur les données de la période d'intervention (28 jours ou jusqu'à l'atteinte du critère d'évaluation de l'étude), des 50 participants de la partie 1 :
    - Analyser l'innocuité et la tolérabilité de Sarconeos (BIO1010) dans la population cible et entamer le recrutement dans la partie 2 ; et
    - Obtenir des données probantes précoces en faveur de l'activité de Sarconeos (BIO101) – les résultats ne seront publiés que s'il est nécessaire de le faire, dans l'intérêt de la santé publique et sur la base d'une consultation avec les autorités réglementaires.
- IA2, sur les données de la période d'intervention, dans la moitié de l'échantillon initial (soit les 50 participants de la partie 1 et 105 participants supplémentaires de la partie 2), pour réévaluer la taille de l'échantillon final de l'étude, sur la base des données d'efficacité. Selon cette analyse, la taille de l'échantillon peut être augmentée jusqu'à 50 %, pour atteindre 465 participants dans les deux parties.

Le principal critère d'évaluation de l'étude COVA est : la proportion de participants présentant des événements « négatifs » (c'est-à-dire une mortalité toutes causes confondues et une insuffisance respiratoire). Le critère d'évaluation clé secondaire est la proportion de participants ayant présentant un événement « positif », (c'est-à-dire qui ont été renvoyés chez eux en raison d'une amélioration). Parmi les autres critères d'évaluation, citons : la proportion de mortalité toutes causes confondues, le délai avant les événements, les échelles fonctionnelles et les biomarqueurs.

Nous avons reçu une lettre d'autorisation IND de la FDA (aux États-Unis) et une approbation CTA de l'ANVISA (Brésil), de l'ANSM (France), du MHRA (Royaume-Uni) et de l'AFMPS (Belgique). Au total, 17 centres recrutent actuellement en Belgique, au Brésil, en France et aux États-Unis parmi un nombre ciblé d'environ 30 centres qui seront ouverts pour la deuxième partie de l'étude COVA. Le recrutement a commencé en juillet 2020, et les étapes suivantes sont prévues, sous réserve de l'évolution générale de la pandémie de COVID-19 :

- Fin de recrutement des patients pour la partie 1 : 21 janvier 2021

- Fin estimée des recrutements pour la partie 2 : T1 2021

- Résultats finaux et soumission pour obtenir l'EUA aux États-Unis et l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe : T2 2021.

Le 8 janvier 2021, le DMC (Data Monitoring Committee) indépendant de COVA a examiné l'ensemble des données de sécurité des 20 premiers patients recrutés et a recommandé de commencer le recrutement pour la deuxième partie de COVA. A la suite de la recommandation du DMC afin de commencer le recrutement pour la partie 2 de COVA, l'autorisation a été obtenue auprès des autorités réglementaires compétentes (agences réglementaires nationales et/ou IRB central et/ou comités d'éthique locaux) au Brésil et aux États-Unis pour la plupart des centres cliniques de ces deux pays pour le début de la deuxième partie. Des autorisations similaires pour commencer ladite partie 2 de COVA ont ensuite été obtenues auprès des autorités réglementaires compétentes en France et en Belgique. L'inscription pour la partie 1 a été effectuée le 21 janvier 2021. Le recrutement des patients à la partie de l'étude devrait être terminé au cours du premier trimestre 2021.

MACUNEOS (BIO201)

Notre second candidat médicament, Macuneos (BIO201), est une petite molécule, administrée par voie orale, en cours de développement pour le traitement des rétinopathies. La première indication pour laquelle nous prévoyons de demander l'approbation est la DMLA sèche, suivie de la maladie de Stargardt.

Histoire et développement de Macuneos (BIO201)

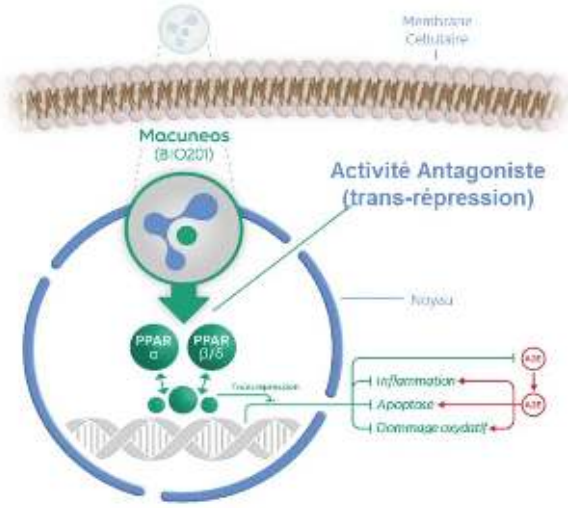
En utilisant notre expertise en matière de criblage et de tests fonctionnels, nous avons étendu nos efforts de découverte de médicaments à d'autres maladies liées à l'âge, en mettant l'accent sur les rétinopathies. En utilisant des modèles cellulaires développés avec l'Institut de la vision de l'Université de la Sorbonne à Paris, nous avons criblé une variété de caroténoïdes et de flavonoïdes pour leur capacité à protéger les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine, ou EPR, contre le stress photo-oxydatif induit par la lumière bleue en présence d'A2E, un sous-produit phototoxique du cycle du pigment visuel. Nous avons sélectionné la norbixine (un apo-caroténoïde) pour le développement clinique sur la base de ses propriétés pharmacologiques et de son profil d'innocuité dans les modèles animaux de la DMLA et de la maladie de Stargardt. Ensuite, nous avons identifié sa ou ses cibles moléculaires et mis en évidence un mécanisme d'action potentiel.

Mécanisme d'action potentiel

Inhibition des PPAR

Les résultats de nos études précliniques justifient la poursuite des recherches visant à déterminer si Macuneos (BIO201) peut protéger les cellules EPR contre le stress photo-oxydatif induit par la lumière bleue en présence d'A2E, par transrépression des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes, ou PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*). Les PPAR sont des récepteurs nucléaires qui régulent principalement le métabolisme des glucides et des lipides dans les tissus régénératifs uniquement, et les processus inflammatoires dans les tissus neuronaux, tels que le cerveau ou la rétine. Sur la base des résultats de nos études précliniques, nous pensons que Macuneos (BIO201) contrecarre potentiellement les effets phototoxiques de l'A2E par l'inhibition des PPARα et des PPARγ responsables de l'activité antioxydante, anti-inflammatoire et anti-apoptotique observée dans la rétine. Nous pensons que le mode d'action, ou MOA (*mode of action*), de BIO201 diffère du MOA de la plupart des activateurs PPAR qui sont généralement associés à des effets secondaires connus.

Le mécanisme d'action potentiel de BIO201 est illustré dans le diagramme ci-dessous :



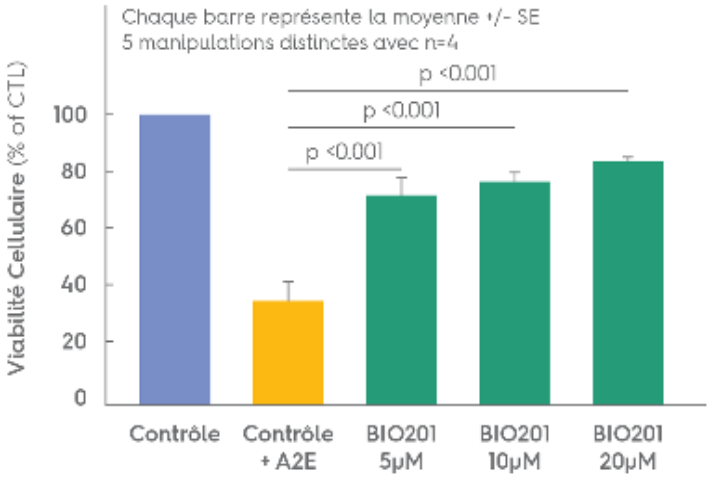
Macuneos (BIO201) est un antagoniste du PPAR, impliqué dans la protection des cellules de la rétine

Développement préclinique

Preuve de concept dans les modèles cellulaires

En collaboration avec l'Institut de la vision, nous avons utilisé des modèles de cultures primaires de cellules EPR porcines pour tester l'effet de Macuneos (BIO201). Nous pensons que ce modèle préserve au mieux les mécanismes de défense fonctionnels contre le stress photo-oxydatif et représente mieux les cellules EPR humaines en fonctionnement que les lignées cellulaires stables existantes. Nous avons exposé ces cellules EPR à une lumière bleue en présence d'A2E afin d'explorer l'effet protecteur de Macuneos (BIO201) sur la mort de ces cellules EPR.

Augmentation de la survie des cellules. Nos données précliniques indiquent que Macuneos (BIO201) pourrait protéger les cellules EPR de la mort cellulaire, de manière dose-dépendante, contre le stress photo-oxydatif induit par la lumière bleue en présence d'A2E. Ces résultats ont été présentés en 2016 lors du congrès annuel de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology, ou ARVO, à Seattle, Washington, et publiés dans *PLoSONE* (Fontaine *et al.,* 2016).

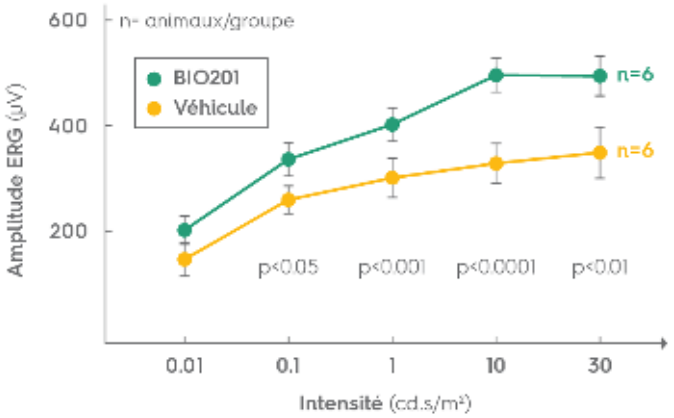


Effet de Macuneos (BIO201) sur la survie des cellules EPR.

Preuve de concept dans les modèles animaux

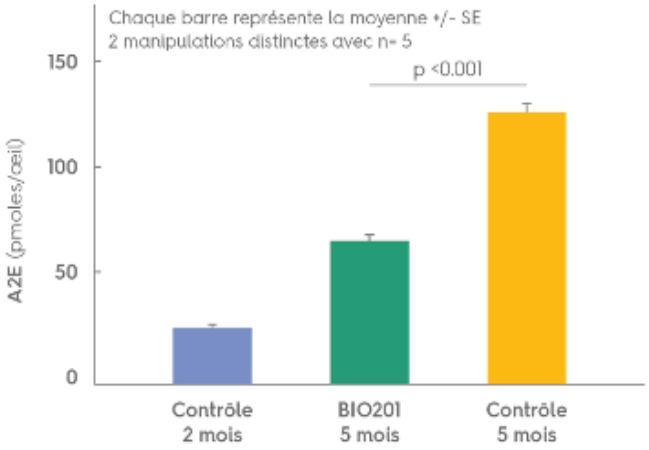
Nous avons observé que Macuneos (BIO201) protège la rétine après administration orale et intravitréenne dans divers modèles animaux de DMLA et de maladie de Stargardt. Les résultats de ces études, qui sont résumés ci-dessous, ont été présentés en 2016 lors du congrès annuel de l'ARVO à Seattle, Washington.

Préservation de la fonction visuelle chez la souris. Nous avons étudié des souris chez lesquelles deux gènes codant pour les protéines impliquées dans le cycle du pigment visuel (le transporteur Abca4 et la rétinol déshydrogénase Rdh8) étaient absents. Ces animaux, appelés souris Abca4$^{-/-}$ Rdh8$^{-/-}$, ont accumulé l'A2E dans leurs yeux et ont montré une perte précoce de l'amplitude de l'électrorétinogramme. Nos données précliniques suggèrent que l'administration orale chronique de Macuneos (BIO201) pendant trois et six mois pourrait être efficace pour protéger la rétine, comme le montre l'électrorétinographie. Il s'agit d'un moyen couramment utilisé pour mesurer la fonction rétinienne en examinant le transport des signaux électriques de la rétine au cerveau. Comme le montre la figure ci-dessous, les souris traitées par Macuneos (BIO201) ont présenté un électrorétinogramme moins dégradé que les souris témoins non traitées, ce qui signifie que les souris traitées présentent une perte de fonction visuelle plus lente. Les résultats sur six mois ont été présentés en 2018 lors du congrès annuel de l'ARVO à Honolulu, Hawaii, et récemment publiés (Fontaine *et al. Aging*, 2020).



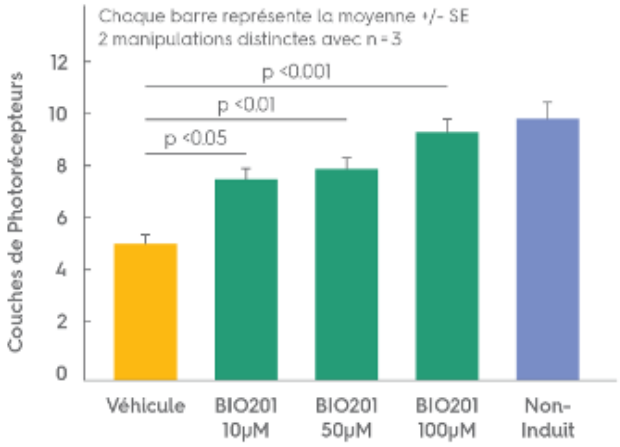
Effets de l'administration orale chronique de Macuneos (BIO201) sur l'amplitude des ERG chez les souris Abca4$^{-/-}$ Rdh8$^{-/-}$.

Accumulation réduite d'A2E chez la souris. Nous avons étudié l'effet du traitement avec Macuneos (BIO201) sur l'accumulation d'A2E dans la rétine de souris Abca4$^{-/-}$ Rdh8$^{-/-}$. Nous avons commencé un régime de dosage de trois mois sur des souris âgées de deux mois. Nous avons observé une accumulation significative de l'A2E chez les souris Abca4$^{-/-}$ Rdh8$^{-/-}$ traitées sur trois mois avec un placebo par rapport aux souris sauvages témoins au début de l'étude, ce qui confirme un dysfonctionnement du cycle visuel. Les résultats ont montré que l'administration orale chronique de Macuneos (BIO201) réduisait l'accumulation d'A2E dans la rétine des souris Abca4$^{-/-}$ Rdh8$^{-/-}$ traitées d'environ 45 % par rapport aux souris témoins, ce qui, selon nous, est un facteur clé pour le maintien de la fonction visuelle (Fontaine *et al. PloSOne* 2016).



Effets de l'administration orale chronique de Macuneos (BIO201) sur l'accumulation d'A2E chez les souris Abca4-/-Rdh8-/-.

Protection de l'intégrité de la rétine chez le rat en fonction de la dose. Dans le modèle classique des dommages causés par la lumière bleue (BLD, *blue light damage*) sur des rats albinos normaux, nous avons observé que l'administration intrapéritonéale de Macuneos (BIO201) protégeait la rétine de manière dose-dépendante, comme le montre le nombre de couches de photorécepteurs restantes. Nous avons démontré qu'il y avait une augmentation d'environ 90 % du nombre de couches de photorécepteurs après la dose maximale de 100 µM de Macuneos (BIO201) par rapport au véhicule témoin. Les résultats ont été publiés dans *PLoSONE* (Fontaine *et al.* 2016).



Nombre de couches de photorécepteurs dans le modèle de rat avec BLD après injection intrapéritonéale de Macuneos (BIO201).

Sur la base de ce corpus de travaux, nous pensons que Macuneos (BIO201) pourrait avoir un potentiel clinique important pour le traitement des rétinopathies, y compris la DMLA sèche et la maladie de Stargardt, ce qui justifie la poursuite des recherches.

DMLA

La DMLA est l'une des principales causes de perte de vision irréversible et de cécité chez les personnes de plus de 50 ans dans le monde, selon les données publiées par la Bright Focus Foundation dans sa fiche d'informations consacrée à la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

La DMLA affecte la partie centrale de la rétine, appelée macula, qui est responsable de la vision centrale et de sa netteté. Il existe deux types de DMLA :

- La DMLA sèche est un processus en plusieurs étapes qui conduit à la perte progressive de la vision. La DMLA sèche au stade précoce se caractérise par une petite accumulation de drusen, qui ne provoque pas nécessairement de changements dans la vision, mais qui, à mesure que les drusen grandissent en taille et en nombre, peut entraîner une diminution ou une distorsion de la vision, que les personnes atteintes perçoivent le plus lorsqu'elles lisent. Le stade intermédiaire de la DMLA sèche est défini par des drusen plus abondants et plus gros et l'apparition d'atrophies précoces. Les patients à ce stade courent un risque élevé d'atrophie géographique, ou AG, une forme de DMLA à un stade avancé. Les patients au stade avancé de la DMLA peuvent souffrir de points aveugles au centre de leur vision, jusqu'à perdre la vision centrale.

- La DMLA humide est une forme tardive de la DMLA, qui se caractérise par une croissance anormale des vaisseaux sanguins de la choroïde située sous la macula. C'est ce qu'on appelle la néovascularisation choroïdienne. Ces vaisseaux sanguins laissent échapper du sang et du liquide dans la rétine, ce qui entraîne une distorsion de la vision : les lignes droites paraissent ondulées, il y a des taches aveugles et la vision centrale se dégrade. Ces vaisseaux sanguins anormaux et leurs saignements finissent par former une cicatrice, laquelle entraîne 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-oxydatifs et inflammatoires induits par l'accumulation d'A2E dans les cellules EPR sont les principaux facteurs responsables du processus dégénératif de la rétine dans des maladies telles que la DMLA. Nous pensons que la meilleure opportunité de traiter la DMLA sèche est d'empêcher l'évolution vers les stades plus avancés, à savoir l'AG ou DMLA humide, où la perte de vision est grave et peut entraîner un handicap visuel.

Plans de développement clinique

Nous menons actuellement des études toxicologiques chroniques et aiguës sur des rongeurs et des non-rongeurs. Ces études devraient, selon nous, être suffisantes pour étayer nos demandes d'IND et d'essais cliniques dans le cadre de notre programme de développement clinique MACA. Nous prévoyons d'entamer un essai clinique de phase 1 (MACA-PK) chez des volontaires sains en vue d'évaluer l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de Macuneos (BIO201) au cours du second semestre 2021, sous réserve de l'examen et de l'approbation réglementaire (en cours), de tout retard lié à la COVID-19 et de l'impact de la pandémie sur nos capacités opérationnelles.

Opportunité de marché

Nous pensons qu'il existe un potentiel commercial pour le Sarconeos (BIO101) dans la myopathie de Duchenne, si les autorités réglementaires en approuvent l'utilisation commerciale. La DMLA est l'une des principales causes de perte de vision irréversible et de cécité chez les personnes de plus de 50 ans dans le monde, et sa prévalence augmente avec l'âge. D'après notre examen des données accessibles au public et à notre connaissance, il n'existe actuellement aucun médicament approuvé pour la DMLA sèche, qui représente entre 85 et 90 % de tous les cas de DMLA selon l'American Macular Degeneration Foundation, et, d'après nos estimations à partir des informations accessibles au public, touche environ 145 millions de personnes dans le monde entier. La maladie devrait évoluer au fil du temps compte tenu du vieillissement de la population.

Un certain nombre d'entreprises développent actuellement des traitements contre la DMLA sèche, notamment des agents anticomplément ou neuroprotecteurs susceptibles de traiter ou de modifier la progression de la maladie. Nous pensons que le marché de la DMLA restera fragmenté et comprendra des traitements autonomes et des traitements combinés correspondant à tous les stades de la maladie. Nous continuerons à étudier Macuneos (BIO201) afin de déterminer son innocuité et son efficacité cliniques, d'explorer la faisabilité de l'administration orale, et d'expliquer davantage son mode d'action.

Pipeline préclinique et de découverte

Notre pipeline préclinique se compose actuellement de Macuneos (BIO201), ainsi que de BIO103 et BIO203, ces derniers étant des produits chimiques synthétisés destinés à prolonger le cycle de vie de Sarconeos (BIO101) et Macuneos (BIO201), respectivement. Nous testons ces candidats médicaments précliniques dans des modèles précliniques pour de multiples maladies liées à l'âge. Nous prévoyons de continuer à identifier de nouveaux candidats médicaments grâce à notre plate-forme de découverte de médicaments basée sur nos essais fonctionnels et sur notre approche de pharmacologie inverse.

Concurrence

L'industrie biotechnologique et pharmaceutique se caractérise par des technologies qui progressent rapidement, une concurrence intense et une forte concentration sur les produits brevetés. Bien que nous soyons convaincus que notre expertise dans les maladies liées à l'âge, nos connaissances scientifiques et notre portefeuille de propriété intellectuelle nous procurent des avantages concurrentiels, nous sommes confrontés à une concurrence potentielle provenant de nombreuses sources différentes : grandes entreprises pharmaceutiques, de spécialités pharmaceutiques et de biotechnologie, institutions universitaires, agences gouvernementales et instituts de recherche publics et privés. Non seulement nous devons rivaliser avec d'autres entreprises qui se concentrent sur les maladies neuromusculaires et les rétinopathies, mais tout candidat médicament que nous développons avec succès et commercialisons entrera en concurrence avec les thérapies existantes et les nouvelles thérapies potentiellement disponibles à l'avenir.

Nombre de nos concurrents peuvent disposer de ressources financières et d'un savoir-faire nettement plus importants que les nôtres en matière de recherche et développement, de fabrication, d'essais précliniques, de conduite d'essais cliniques, d'obtention d'autorisations réglementaires et d'autorisations de mise sur le marché de produits. Ces acteurs nous font également concurrence sur les plans du recrutement et de la rétention d'un personnel scientifique et de gestion qualifié, de la création de sites d'essais cliniques et de l'inscription de patients pour ces essais cliniques, ainsi que de l'acquisition de technologies complémentaires ou nécessaires à nos programmes. Les fusions et acquisitions dans les secteurs de la pharmacie, de la biotechnologie et du diagnostic peuvent entraîner une concentration encore plus importante des ressources sur un nombre plus restreint de nos concurrents. Les entreprises plus petites ou en phase de démarrage peuvent également se révéler être des concurrents importants, notamment par le biais d'accords de collaboration avec des entreprises importantes et bien établies.

Les principaux facteurs concurrentiels qui influent sur le succès de tous nos candidats médicaments, s'ils sont approuvés, sont probablement : leur efficacité, leur innocuité, leur tolérabilité, leur commodité, leur prix et la possibilité qu'ils soient remboursés par le gouvernement et d'autres tiers payeurs. Nos possibilités commerciales pourraient être réduites ou éliminées si nos concurrents développent et commercialisent des produits qui sont plus sûrs, plus efficaces, qui ont moins d'effets secondaires ou moins graves, qui sont plus pratiques ou moins chers que tous les produits que nous pourrions développer. Nos concurrents peuvent également obtenir l'approbation de leurs produits par la FDA, l'EMA ou d'autres autorités réglementaires nationales plus rapidement que nous ne pouvons obtenir l'approbation des nôtres, ce qui pourrait les amener à établir une position forte sur le marché avant que nous puissions y pénétrer.

Les principaux concurrents pour chaque indication cible de nos candidats médicaments sont les suivants :

- ***Sarcopénie :*** Nous ne connaissons actuellement aucun médicament approuvé pour la sarcopénie. Le développement pharmaceutique des inhibiteurs de la myostatine et du SARM a été interrompu, en raison du manque de preuves de bénéfices dans les multiples études de phase 2. Le développement des thérapies se concentre principalement sur l'exercice (y compris les appareils qui peuvent améliorer les fonctions physiques), les compléments alimentaires et les mesures diététiques. Le développement à un stade précoce de la thérapie cellulaire et des agents visant à améliorer la fonction musculaire a également commencé, mais il n'a pas encore fait l'objet d'études sur l'homme.

- ***COVID-19 :*** De nombreuses études cliniques sont en cours dans le cadre de la lutte contre la COVID-19. Quelques agents antiviraux (dont le Veklury (remdesivir) et le bamlanivimab (LY-CoV55)) ont déjà reçu des autorisations aux États-Unis et dans l'Union européenne ; en outre, certains agents anti-inflammatoires (dont les antagonistes du Il-6 et la dexaméthasone), se sont révélés efficaces chez les patients portant un respirateur. En outre, quelques vaccins ont été autorisés dans le monde entier, tandis que de nombreux autres sont en cours de développement.

- ***La myopathie de Duchenne :*** Les corticostéroïdes sont le traitement médicamenteux standard pour les patients atteints de myopathie de Duchenne dans de nombreux pays du monde. Parmi ceux-ci, l'Emflaza (deflazacort, de PTC Therapeutics) a été approuvé par la FDA en 2017, mais son bénéfice pour les patients non ambulants présentant des signes de détérioration respiratoire est limité. À notre connaissance, trois thérapies ciblées ont été approuvées à ce jour, qui sont toutes des traitements ciblant la mutation génétique : Exondys51 (eteplirsen, de Sarepta) et Vyondys53 (golodirsen, de Sarepta) aux États-Unis, et Translarna (ataluren, de PTC Therapeutics) en Europe. Si de nombreuses nouvelles thérapies sont en cours d'élaboration, la plupart d'entre elles sont axées sur les enfants ambulants. Seuls quelques rares candidats, et à des stades précoces, sont développés pour traiter les patients non ambulants présentant des signes de détérioration respiratoire.

- ***Dégénérescence maculaire liée à l'âge :*** D'après notre examen des recherches dans ce domaine, il n'existe actuellement aucune thérapeutique approuvée pour la DMLA sèche. Nous pensons qu'un certain nombre d'autres entreprises développent des médicaments susceptibles de traiter ou modifier la progression de la maladie. Ces concurrents comprennent, entre autres, Allegro Ophthalmics, Apellis Pharmaceuticals, Astellas, Hemera Biosciences, Ionis Pharmaceuticals, Ophthotech Corporation, Roche et Stealth Biotherapeutics.

Fabrication et approvisionnement

Nous ne possédons ni n'exploitons d'installations de fabrication, et n'avons actuellement aucun projet d'établissement de telles installations. Nous dépendons actuellement de tiers pour la fabrication de nos candidats médicaments (et prévoyons de continuer à le faire), tant pour les études précliniques que pour toutes les phases des essais cliniques, ainsi que pour la fabrication commerciale si l'un de nos candidats médicaments reçoit une autorisation de mise sur le marché. Nous nous procurons les matières premières essentielles pour Sarconeos (BIO101) et Macuneos (BIO201) auprès de fournisseurs tiers. Nous développons à l'échelle pilote les procédés de fabrication et les transférons par contrat à des tiers, à savoir des organisations européennes et américaines de fabrication sous contrat (CDMO, *Contract Development and Manufacturing Organization*). Les lots qui ne sont pas estampillés BPF (bonnes pratiques de fabrication), et ceux qui le sont, sont produits conformément à la réglementation relative aux études précliniques et cliniques, y compris au vu des lignes directrices pertinentes adoptées par l'EMA et d'autres autorités réglementaires concernant le contexte COVID-19. Ces lots nous ont permis de mener à bien tous nos programmes cliniques. Nous prévoyons de signer des contrats avec les mêmes fabricants ou des fabricants alternatifs pour la mise à l'échelle industrielle, l'objectif étant de soumettre les demandes réglementaires pour approbation et accès au marché, sous réserve des circonstances de la pandémie mondiale COVID-19 et de l'impact de la pandémie actuelle sur les capacités opérationnelles. Nous disposons actuellement de quantités suffisantes pour mener les essais cliniques prévus pour Sarconeos (BIO101) dans la phase 2 de SARA-INT, la phase 2-3 de COVA, et les deux premières parties de l'essai clinique MYODA.

Sarconeos (BIO101)

BIO101, l'API de Sarconeos, est une petite molécule de qualité pharmaceutique, la 20-hydroxyecdysone (pureté de la molécule active >97 %). Nous avons produit l'API pour le développement préclinique et clinique en purifiant la molécule active de *Cyanotis* sp ou *Stemmacantha* sp, des plantes cultivées en Chine et utilisées à des fins médicinales dans la médecine traditionnelle chinoise. Nous dépendons actuellement d'un seul fournisseur pour les quantités de matériel nécessaires à toutes nos études. Nous n'avons pas conclu de contrat d'approvisionnement à long terme avec ce fournisseur pour une mise à l'échelle commerciale. BIO101 est

purifié à des fins pharmaceutiques (pureté de la molécule active >97 %) par Patheon/ThermoFisher Scientific, notre partenaire de fabrication situé en Allemagne, en utilisant des procédés brevetés et exclusifs, conformément aux BPF applicables aux produits pharmaceutiques. Nous n'avons pas conclu de contrat d'approvisionnement à long terme avec Patheon. Cependant, nous pensons que la chaîne d'approvisionnement que nous avons établie au cours des cinq dernières années a été suffisamment augmentée. Nous avons d'ores et déjà obtenu des quantités suffisantes pour mener les essais cliniques prévus pour Sarconeos (BIO101) pour la phase 2 de SARA-INT, la phase 2-3 de COVA et les deux premières parties de l'essai clinique MYODA.

En utilisant notre chaîne d'approvisionnement actuelle et en augmentant la production pour atteindre la capacité de niveau industriel et les normes BPF, nous pensons pouvoir obtenir des quantités suffisantes pour l'approbation réglementaire et l'autorisation de mise sur le marché de Sarconeos BIO101 dans le cadre du traitement de la COVID-19, sous réserve de l'impact de la pandémie actuelle sur les capacités opérationnelles. En fonction des résultats positifs du programme clinique, nous devrons envisager une augmentation significative de l'approvisionnement et de la fabrication pour soutenir tout lancement commercial.

Nous évaluons également des méthodes alternatives pour la production de Sarconeos (BIO101), telles que la nouvelle synthèse chimique ou la fermentation, de même que des sources végétales alternatives potentielles, afin d'optimiser la chaîne d'approvisionnement et ainsi soutenir nos besoins commerciaux tels que nous les avons prévus.

Macuneos (BIO201)

BIO201, l'API de Macuneos, est une petite molécule de norbixine de qualité pharmaceutique (pureté de la molécule active >97 %). Nous avons produit l'API pour le développement préclinique en opérant la conversion chimique en norbixine de la molécule naturelle de bixine, préalablement purifiée à partir des graines de *Bixa orellana L.*, une plante traditionnellement utilisée à des fins médicinales en Amazonie. À l'heure actuelle, nous dépendons d'un seul 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 procédés propriétaires. Le développement du procédé de fabrication, la production des lots techniques, la validation des méthodes analytiques, ainsi que les études de stabilité sont actuellement planifiés pour 2021 en vue de produire les lots cliniques de Macuneos (BIO201) pour l'essai clinique de phase 1 MACA-PK. Nous évaluons des méthodes alternatives de production de Macuneos (BIO201), comme la bio-fermentation, afin d'optimiser la chaîne d'approvisionnement pour répondre à nos besoins commerciaux tels que nous les avons prévus.

Contrats de recherche et de collaboration avec l'Université de la Sorbonne et d'autres institutions de recherche universitaires

Nous avons conclu plusieurs contrats de recherche et de collaboration avec l'Université de la Sorbonne et d'autres institutions de recherche universitaires (à savoir, le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), et l'Université Paris Descartes) afin de renforcer encore nos stratégies de recherche et de développement. L'objectif de ces contrats est de définir les conditions et modalités de notre recherche (y compris son financement) et les résultats de cette recherche. À la date de ce rapport annuel, trois contrats de recherche et de collaboration sont toujours en cours.

Les contrats de recherche et de collaboration ont été conclus pour une durée initiale déterminée (six à douze mois), et sont chacun prolongés par des amendements tant que la recherche est en cours. Les contrats peuvent être résiliés par chacune de ses parties en cas de violation par une autre partie à laquelle il n'a pas été remédié dans un délai d'un mois à compter de la notification de la violation.

Selon les termes des contrats de recherche et de collaboration, chacune des parties reste propriétaire de la propriété intellectuelle qu'elle détenait avant la conclusion du contrat, et toutes les parties seront

également propriétaires de tout brevet résultant de la recherche menée dans le cadre de ces contrats. Les parties doivent convenir conjointement si les résultats des recherches menées en vertu du contrat donneront lieu au dépôt d'une demande de brevet. Si une partie ne souhaite pas déposer de demande de brevet mais qu'une autre partie le souhaite et accepte de supporter seule le coût de ce dépôt, elle aura le droit de le faire, et la partie qui a refusé de poursuivre l'enregistrement du brevet est tenue de céder gratuitement à l'autre partie sa copropriété du brevet et des demandes de brevet. Pour toute demande de brevet déposée, nous sommes responsables de la gestion de la demande de brevet et de tous les enregistrements de propriété intellectuelle en France ou à l'étranger. Dans le cas où une partie souhaiterait céder sa copropriété d'un brevet (sauf en cas de cession entre l'Université de la Sorbonne et le CNRS ou à l'un des inventeurs au sein de l'équipe dédiée à la recherche), les autres parties au contrat auront un droit de préemption pour acquérir la copropriété de cette partie. Nous avons la possibilité d'obtenir des droits commerciaux exclusifs sur tout produit développé dans le cadre des recherches effectuées par les parties conformément aux termes des contrats de collaboration (brevetables ou non), droits que la Société a exercés sur les familles de brevets S1 à S7 et les familles de brevets MI à MIV et qu'elle est toujours en mesure d'exercer sur les recherches en cours et d'autres familles de brevets. Les parties peuvent utiliser les résultats des recherches menées en vertu des contrats à d'autres fins de recherche, sous réserve communiquer aux autres parties le fait éventuel que ces recherches doivent être menées en collaboration avec des tiers.

Selon les termes des contrats de recherche et de collaboration, sitôt qu'un brevet est déposé, les parties concluent (i) une convention de copropriété prévoyant les droits et obligations respectifs des copropriétaires des brevets, et (ii) un contrat de commercialisation/licence organisant notre droit de commercialiser les produits basés sur les brevets en contrepartie du paiement de redevances à l'Université de la Sorbonne et/ou aux autres institutions de recherche universitaires françaises concernées, selon le cas, dont les termes remplaceront le contrat de collaboration. Jusqu'à la conclusion de ces derniers, les dispositions des contrats de collaboration continueront à régir la propriété des résultats et les droits de commercialisation de tout produit développé dans le cadre de ces collaborations.

À la date de ce rapport annuel, nous disposons d'un contrat de recherche et de collaboration avec l'Université de la Sorbonne, le CNRS et l'INSERM (tutelles de l'Institut de la Vision), daté du 2 mars 2020, et relatif à la DMLA pour laquelle des recherches sont actuellement en cours. Notre contrat de recherche et de collaboration avec l'Université de la Sorbonne et le CNRS daté du 1er juillet 2016, tel que modifié le 22 mars 2017, qui régissait précédemment la copropriété de la famille de brevets S6, a expiré le 9 octobre 2019, à la conclusion d'une convention de copropriété relative à la famille de brevets S6.

Nous possédons un contrat de recherche et de collaboration avec l'Université de la Sorbonne et le CNRS daté du 1er février 2019 (modifié) concernant l'insuffisance cardiaque associée à la myopathie de Duchenne, pour laquelle des recherches sont actuellement en cours.

Nous possédons également un contrat de recherche et de collaboration avec l'Université Paris Descartes et la SATT Île de France-Innov concernant l'atrophie musculaire spinale, pour laquelle des recherches sont actuellement en cours.

Propriété intellectuelle

Nous cherchons à protéger et à renforcer les technologies propriétaires, les investissements et les améliorations qui sont commercialement importants pour nos activités en recherchant, en maintenant et en défendant nos droits de brevet. Nous cherchons également à bénéficier, et continuerons à le faire, de la protection réglementaire offerte par la désignation de médicament orphelin, l'exclusivité des données, l'exclusivité commerciale et l'extension de la durée de brevet, le cas échéant.

Notre politique de protection de la propriété industrielle couvre nos deux principaux domaines d'innovation : (i) Sarconeos (BIO101) et notre candidat médicament de prolongation de son cycle de vie, BIO103, pour le traitement des troubles neuromusculaires, y compris la sarcopénie, l'amyotrophie spinale (SMA), la myopathie de Duchenne et la détérioration de la fonction respiratoire résultant d'une infection virale,

et (ii) Macuneos (BIO201) et notre candidat médicament de prolongation de son cycle de vie, BIO203, pour le traitement des rétinopathies, y compris la DMLA sèche.

Portefeuille actuel de propriété intellectuelle

Notre portefeuille de brevets couvre 15 familles de brevets, soit, au total, 40 brevets délivrés en copropriété et 36 demandes de brevets en copropriété. Nous avons récemment déposé d'autres demandes de brevet qui sont actuellement en cours d'examen.

Les brevets délivrés dans notre portefeuille comprennent neuf brevets européens, cinq brevets américains et 26 brevets dans d'autres juridictions, notamment en France, en Australie, au Brésil, en Chine, au Japon et en Russie.

Les demandes de brevet en instance dans notre portefeuille comprennent deux demandes de brevet européen, cinq demandes de brevet américain et 29 demandes de brevet en instance dans d'autres juridictions, notamment en France, en Australie, au Brésil, au Canada, en Chine, en Inde, au Japon, au Mexique, en Russie et en Corée du Sud.

Nos brevets et demandes de brevets sont tous détenus conjointement par nous et Sorbonne Université, et dans certains cas avec d'autres institutions de recherche universitaires (le CNRS, l'INRA et l'INSERM). Nous détenons des droits commerciaux exclusifs par le biais de licences pour chacun de nos candidats médicaments.

Nos candidats médicaments reposent sur un ou plusieurs droits de brevet protégeant diverses technologies, et notamment les droits liés à :

- l'utilisation de phytoecdysones dans la préparation d'une composition pour agir sur le syndrome métabolique (famille de brevets n° S1 « syndrome métabolique ») ;

- l'utilisation de phytoecdysones pour stabiliser le poids chez les sujets en surpoids ou obèses après un régime (famille de brevets n° S2 « stabilisation du poids »*)* ;

- l'utilisation de phytoecdysones pour améliorer la qualité musculaire chez les mammifères obèses et/ou sarcopéniques (famille de brevets n° S3 « qualitémusculaire ») ;

- un procédé par lequel de nouvelles entités chimiques sont utilisées dans la préparation de médicaments (famille de brevets n° S4 « analogue de la phytoecdysone ») ;

- un procédé d'extraction de la 20-hydroxyecdysone purifiée et l'utilisation thérapeutique de ces extraits pour améliorer la fonction musculaire ou traiter les maladies cardiovasculaires (famille de brevets n° S5 « 20-hydroxyecdysone ; extraits ») ;

- l'utilisation des composants de la 20-hydroxyecdysone et de leurs dérivés pour traiter les myopathies et autres dystrophies musculaires (famille de brevets n° S6 « 20-hydroxyecdysone ») ;

- l'utilisation de phytoecdysones pour prévenir la perte de force musculaire après une immobilisation (famille de brevets n° S7 « Perte de force musculaire ») ;

- l'utilisation de phytoecdysones dans le traitement des maladies neuromusculaires (famille de brevets n° S8 « Phytoecdysones dans les maladies neuromusculaires ») ;

- l'utilisation de phytoecdysones dans le traitement de l'altération de la fonction respiratoire (famille de brevets n° S9 « Phytoecdysones dans les maladies respiratoires ») ;

- l'utilisation d'une composition de bixine et de norbixine pour protéger la peau contre les dommages causés par le soleil (famille de brevets n° MI « photo-protection ») ;

- l'utilisation de composés de bixine et de norbixine pour protéger l'œil contre la DMLA (famille de brevets n° MII « DMLA ») ;

- l'utilisation d'une composition utilisant la norbixine dans le traitement de la DMLA (famille de brevets n° MIII « Composition pour la protection des cellules épithéliales de la rétine ») ; et

- l'utilisation de composés de la famille des flavonoïdes et des anthocyanidines pour le traitement, la prévention et/ou la stabilisation de la DMLA et/ou de la maladie de Stargardt, de la rétinopathie pigmentaire et/ou de la rétinopathie diabétique (brevet de la famille n° MIV « Utilisation des 3-désoxyanthocyanidinespour le traitement des maladies oculaires »).

Les durées des brevets individuels varient en fonction de la date de dépôt de la demande de brevet, de la date de délivrance du brevet et de la durée légale des brevets dans les pays où ils sont obtenus. Dans la plupart des pays dans lesquels nous déposons des demandes de brevet, y compris aux États-Unis, la durée du brevet est de 20 ans à compter de la date de dépôt de la première demande non provisoire pour laquelle la priorité est revendiquée. La durée d'un brevet peut être prolongée dans certaines circonstances.

Par exemple, aux États-Unis, la durée d'un brevet qui couvre un médicament approuvé par la FDA peut être éligible à une restauration de la durée du brevet jusqu'à cinq ans pour compenser efficacement la durée du brevet perdu pendant le processus d'examen réglementaire de la FDA, sous réserve de plusieurs limitations discutées ci-dessous dans la partie consacrée à « Notre stratégie en matière de propriété intellectuelle ». En outre, aux États-Unis, la durée d'un brevet peut être prolongée par un ajustement de la durée du brevet, destiné à compenser les retards administratifs du Bureau américain des brevets et des marques dans la délivrance d'un brevet, ou peut être raccourcie si un brevet est finalement annulé en raison d'un brevet déposé antérieurement. Un mécanisme similaire d'extension de durée peut s'appliquer aux brevets déposés auprès de l'Office européen des brevets.

Nos brevets et demandes de brevets (s'ils sont délivrés) expireront comme suit (sauf s'ils sont prolongés) :

Famille de brevets n° S1 :

- Le brevet n° FR2924346 expire le 30 novembre 2027.

- Les brevets n° AU2008332981, CN102231986, BRPI0820455-1, EP2217255, RU2010126625 et US8236359 expirent le 19 novembre 2028.

Famille de brevets n° S2 :

- Le brevet n° FR2982489 expire le 10 novembre 2031.

- Les brevets n° CN103957727, EP2775859, JP6346094 et JP6462918 expirent le 12 novembre 2032.

Famille de brevets n° S3 :

- Le brevet n° FR2983733 expire le 13 décembre 2031.

- Le brevet n° EP2790706 expire le 13 décembre 2032.

Famille de brevets n° S4 :

- Le brevet n° FR3021318 expire le 20 mai 2034.

- Les brevets n° AU2015263121, CN106536539, EP3145942, JP6621217, RU2724329, US9938315 et US10316056 expirent le 20 mai 2035.

Famille de brevets n° S5 :

- Le brevet n° FR3065644 expire le 28 avril 2037.

Famille de brevets n° S6 :

- Le brevet n° FR3065642 expire le 31 août 2037.

Famille de brevets n° S7 :

- Le brevet n° FR3078252 expire le 28 février 2038.

Famille de brevets n° S8 :

- Le brevet n° FR3093640 expire le 15 mars 2039.

Famille de brevets n° S9 :

- Le brevet n° FR3093640 expire le 15 mars 2039.

Famille de brevets n° MI :

- Les brevets n° FR2947173 et FR2955767 expirent le 25 juin 2029

- Les brevets BR1010113-6, EP2445476 et US9173823 expirent le 25 juin 2030

Famille de brevets n° MII :

- Les brevets n° FR2975008 et FR2996773 expirent le 13 mai 2031.

- Les brevets EP2717891, JP6421306 et JP6432913 expirent le 14 mai 2032.

Famille de brevets n° MIII :

- Le brevet n° FR3035589 expire le 30 avril 2035.

- Les brevets EP3288551, JP6660401, MX/a/2017/013918, RU2715889 et US10314804 expirent le 28 avril 2036.

Famille de brevets n° MIV :

- Le brevet n° FR1554761 expire le 27 mai 2035.

- Les brevets EP33302463, JP6738412, RU2730854 et US10513503 expirent le 27 mai 2036.

En Chine, le brevet n° ZL201280066803.6 de la famille de brevets S3 a fait l'objet d'une requête en invalidation introduite par un tiers sur la base de plusieurs arguments, notamment la description insuffisante du modèle animal utilisé dans le brevet, la nouveauté du brevet, l'extension au-delà de la demande telle que déposée et l'activité inventive. En vertu du droit chinois des brevets, la nullité d'un brevet peut être demandée par toute personne ou entité après la délivrance du brevet. Le brevet a été invalidé en Chine à la suite d'une procédure orale devant la Cour de révision de l'Office chinois des brevets. Les arguments en faveur de l'invalidation par la Cour de révision de l'Office chinois des brevets n'ont pas été considérés comme des

objections pertinentes dans le cadre de la procédure d'examen européenne conduisant à la délivrance d'un brevet européen le 8 mai 2019 (brevet n° EP2790706). Cependant, une procédure d'opposition au brevet européen a été lancée, apparemment par le même opposant qu'en Chine (ce dernier restant anonyme), et est actuellement en cours. La procédure orale correspondante devant la division d'opposition de l'Organisation européenne des brevets devrait avoir lieu en 2021. Nous ne pensons pas que l'annulation éventuelle de ce brevet aura un impact matériel sur nos plans de développement pour nos produits candidats, notre portefeuille de brevets ou notre activité.

Si des brevets sont délivrés à l'issue de nos demandes de brevet en instance, les brevets qui en résultent devraient expirer à des dates allant de 2027 à 2039. Toutefois, la protection réelle accordée par un brevet varie selon les produits, d'un pays à l'autre, et dépend de nombreux facteurs, notamment le type de brevet, la portée de sa couverture, la possibilité d'extension par les autorités réglementaires, la disponibilité de recours juridiques dans un pays particulier, ainsi que la validité et l'applicabilité du brevet.

Contrats de commercialisation/licence

Comme le prévoient les différents contrats de recherche et de collaboration, nous avons conclu deux contrats de commercialisation/licence concernant nos brevets détenus en copropriété avec l'Université de la Sorbonne et/ou des institutions de recherche universitaires : (i) un contrat de commercialisation/licence, daté du 1er janvier 2016, par et entre nous et la SATT Lutech (agissant en tant que mandataire du CNRS, de l'INRA et de Sorbonne Université) et le CNRS, l'INRA et Sorbonne Université, tel que modifié le 2 avril 2019, le 6 novembre 2020 et le 17 décembre 2020, concernant les familles de brevets S1 à S9, ou accord de commercialisation « S » , et (ii) un contrat de commercialisation/licence, daté du 1er janvier 2016, par et entre nous et la SATT Lutech (agissant en tant que mandataire du CNRS, de l'INSERM et de Sorbonne Université) et le CNRS, l'INSERM et Sorbonne Université, tel que modifié le 17 décembre 2020, relatif aux familles de brevets MI à MIV, ou accord de commercialisation « M ».

Sauf résiliation anticipée, ces contrats resteront en vigueur jusqu'à l'expiration ou l'invalidation du dernier des brevets couverts par un tel contrat. Les termes des contrats prévoient qu'ils prendront automatiquement fin en cas de cessation d'activité, de liquidation et/ou de dissolution, de violation du contrat ou d'un événement de force majeure (tel que décrit dans le contrat). En outre, nous pouvons résilier ces accords moyennant une notification de 30 jours à la SATT Lutech et le paiement d'une pénalité égale à trois fois le montant annuel minimum garanti, sauf si la résiliation est justifiée par le refus d'autorisation de mise sur le marché.

Nous sommes tenus d'effectuer certains paiements dans le cadre de l'accord de commercialisation S et de l'accord de commercialisation M, comme suit :

- en vertu de l'accord de commercialisation S, (i) à compter de l'année suivant la première commercialisation d'un produit et, en tout état de cause, au plus tard en 2023, nous verserons un montant annuel minimum garanti de 40 000 euros, qui sera déduit du montant des redevances dues annuellement (comme décrit ci-dessous), (ii) pour la commercialisation directe par les États-Unis, l'accord prévoit des redevances annuelles à un chiffre basées sur les ventes nettes de produits, en distinguant les ventes de produits nutraceutiques et de médicaments, et (iii) pour la commercialisation indirecte par un tiers, l'accord prévoit des redevances annuelles (10-20 %) basées sur les revenus reçus des licenciés, en distinguant (a) les ventes de produits nutraceutiques (10-20 % de redevances) et de médicaments (10-20 % de redevances ou redevances à un chiffre) et (b) la phase de développement du produit (phase 1, 2 ou 3) au moment de la conclusion de l'accord de licence ; et

- en vertu de l'accord de commercialisation M, (i) depuis 2020, nous payons un montant annuel minimum garanti de 15 000 euros, qui sera déduit du montant des redevances dues annuellement, le cas échéant (comme décrit ci-dessous), (ii) à partir de l'année suivant la première commercialisation d'un produit pharmaceutique et en tout cas au plus tard en 2026, la Société paiera un montant annuel minimum garanti de 50 000 euros, qui sera déduit du montant des redevances dues annuellement (comme décrit ci-dessous), (iii) pour la commercialisation directe par les États-Unis, l'accord prévoit

des redevances annuelles à un chiffre basées sur les ventes nettes de produits, en distinguant les ventes de produits nutraceutiques et de médicaments, et (iii) pour la commercialisation indirecte par un tiers, l'accord prévoit des redevances annuelles (10-20 %) basées sur les revenus reçus des licenciés, en distinguant (a) les ventes de produits nutraceutiques (10-20 % de redevances) et de médicaments (10-20 % ou redevances à un chiffre) et (b) la phase de développement du produit (phase 1, 2 ou 3) au moment de la conclusion de l'accord de licence. Les paiements effectués au titre de l'accord de commercialisation S et de l'accord de commercialisation M se termineront à la fin de ces accords.

Conventions de copropriété

Comme prévu par les différents contrats de recherche et de collaboration, nous avons conclu 10 conventions de copropriété avec l'Université de la Sorbonne et/ou des institutions de recherche universitaires, couvrant toutes nos familles de brevets, à l'exception (i) de la famille de brevets S7, régie par les dispositions légales du code français de la propriété intellectuelle, qui s'applique par défaut, et (ii) des familles de brevets S8 et S9, qui n'ont été déposées que récemment et pour lesquelles nous prévoyons de conclure des conventions de copropriété similaires dans un avenir proche. Jusqu'à la signature des conventions relatives aux familles de brevets S8 et S9, la copropriété sera régie par les dispositions légales du code français de la propriété intellectuelle, qui s'appliquent par défaut.

Chacune de ces conventions de copropriété est conclue pour une durée se terminant à l'expiration ou à l'invalidation du dernier des brevets couverts par la convention, ou, dans le cas des conventions de copropriété couvrant les familles de brevets MI, MIII et MIV, jusqu'à l'expiration ou l'invalidation du dernier des brevets couverts par la convention ou tant que le contrat de commercialisation/licence reste en vigueur. Ces conventions peuvent être résiliées si l'une des parties devient le seul propriétaire des brevets ou si les parties ne sont plus propriétaires des brevets. Dans le cas où une cession à un tiers est envisagée, les autres parties à la convention auront un droit de préemption pour acquérir la part de copropriété de cette partie.

Accord sur la propriété intellectuelle avec Stanislas Veillet

Notre PDG, qui est un mandataire social mais qui n'est pas un salarié de la Société selon la loi française, est impliqué dans nos activités de recherche et de développement. Il a développé avec nous des inventions pour lesquelles nous avons déposé des demandes de brevet dans lesquelles il figure en tant que co-inventeur, ainsi que d'autres inventions qui, selon nous, pourraient donner lieu dans le futur à des demandes de brevet pour lesquelles nous pensons qu'il sera inclus en tant que co-inventeur. En tant qu'inventeur, notre PDG dispose de certains droits en vertu du droit français de la propriété intellectuelle. Ces droits sont distincts des droits statutaires qui s'appliquent habituellement aux inventeurs salariés selon le droit français. Afin de définir un cadre dans lequel toute propriété intellectuelle résultant des activités de recherche et de développement de notre PDG nous est dûment attribuée, nous avons conclu avec lui un accord, qui a été approuvé par notre conseil d'administration, aux termes duquel il a droit aux paiements suivants pour ses contributions :

- un premier paiement forfaitaire en espèces de 90 000 euros à verser dans les 30 jours suivant le dépôt d'une demande de brevet sur la base des droits cédés ;

- un deuxième paiement forfaitaire en espèces de 90 000 euros à verser dans les 30 jours suivant la publication d'une demande de brevet basée sur les droits cédés ; et

- une redevance de 6,5 % sur tout revenu de licence et/ou toute vente nette par nous de produits fabriqués avec les brevets déposés sur la base des droits cédés.

Ces trois paiements seront plafonnés à 2,1 millions d'euros par plate-forme – l'accord définissant une plate-forme comme étant les travaux de recherche et développement qui couvrent la même famille de molécules chimiques ciblant le même récepteur moléculaire ou la même voie biologique pour une famille de pathologies qui sont cliniquement liées.

Dans le cas où une société pharmaceutique et/ou biotechnologique tierce acquiert 100 % de notre capital et de nos droits de vote, les paiements seront accélérés, de sorte que le plafond (2,1 millions d'euros par plate-forme), moins tout montant précédemment payé au titre d'une plate-forme, deviendra immédiatement exigible.

L'accord reste en vigueur jusqu'à ce qu'aucun autre paiement ne soit dû. Toutefois, les dispositions de cet accord ne s'appliqueront qu'aux résultats générés pendant la période où notre PDG occupe le poste de dirigeant de la Société ou de l'une de ses filiales. Toute partie à l'accord peut, en cas de violation matérielle de l'accord par l'autre partie, mettre fin à l'accord.

Marques commerciales

En plus de la protection par brevet, nous disposons de la protection conférée aux marques commerciales dans de nombreux pays pour notre nom (Biophytis) et nos candidats médicaments (en particulier, « Macuneos » et « Sarconeos »). Au total, nous détenons 36 marques ou demandes de marques. Aucune de nos marques commerciales n'est soumise à une licence de tiers.

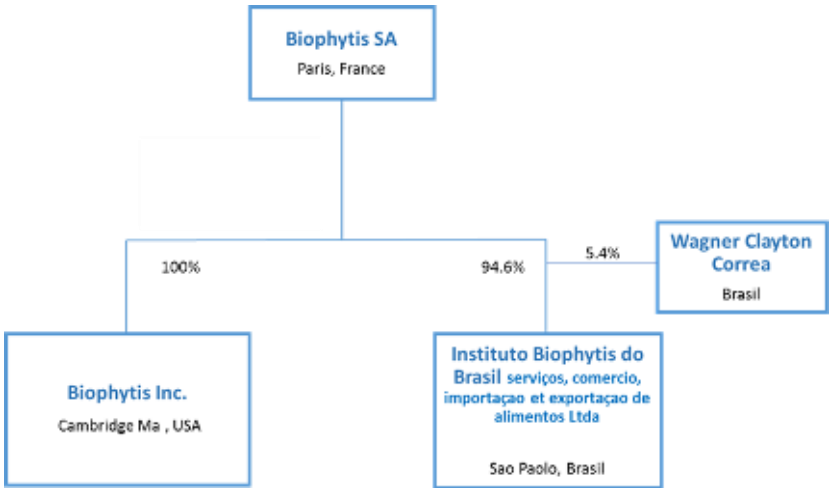
Notre stratégie en matière de propriété intellectuelle

Notre politique en matière de brevets consiste à déposer la première demande prioritaire au niveau régional en France, puis à étendre cette demande de brevet à une couverture internationale en déposant une demande internationale connexe par le biais du traité de coopération en matière de brevets, ou PCT (*Patent Cooperation Treaty*). La demande internationale aux termes du PCT peut être déposée dans 142 pays contractants.

Nous déterminons les pays dans lesquels nous entendons obtenir une couverture par brevet en fonction de notre stratégie commerciale. Notre stratégie commerciale se concentre sur deux zones principales dans lesquelles il est possible d'obtenir une couverture par brevet via le PCT : (1) l'Europe (en particulier les principaux pays européens), les États-Unis et le Japon, car c'est dans ces pays que sont concentrées la plupart des grandes entreprises pharmaceutiques, et (2) la zone BRIC, qui comprend le Brésil, la Russie, l'Inde et la Chine ; et parfois le Canada, l'Australie et la Corée du Sud.

L'objectif de notre stratégie internationale de propriété intellectuelle est d'obtenir les premiers brevets dans ces pays cibles et d'atteindre la portée la plus large et la plus efficace concernant la protection de la propriété intellectuelle dans ces pays. En plus de protéger nos innovations par des brevets, ils ont souvent l'exclusivité des données réglementaires supplémentaires en rapport avec l'autorisation de mise sur le marché de nos produits.

C. Structure organisationnelle



D. Biens, usines et équipements

Nous louons environ 504 mètres carrés de bureaux à l'Université de la Sorbonne-BC 9, Bâtiment A 4e étage, 4 place Jussieu, 75005 Paris, France pour la recherche et le développement et les activités administratives. La convention d'occupation du domaine public prévoit une durée d'un an renouvelable. Nous avons payé une redevance annuelle de 191 133,88 euros pour l'année 2020. Nous pensons que nos installations actuelles sont suffisantes pour répondre à nos besoins actuels et que d'autres espaces appropriés seront disponibles à l'avenir à des conditions commercialement raisonnables. Notre filiale américaine, Biophytis, Inc. loue des bureaux administratifs à l'adresse suivante : c/o NGIN 210 Broadway, Suite #201, Cambridge, Massachusetts 02138.

Annexe 2 – Risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée

Risques liés à nos Antécédents d'Exploitation Limités, à notre Situation Financière et à nos Besoins en Capitaux

Notre activité pourrait être sérieusement affectée par les effets de pandémies ou épidémies, y compris la pandémie actuelle de COVID-19 et les futures épidémies de coronavirus, et en particulier dans les régions où nous ou les tiers dont nous dépendons disposons d'importants sites de production, de concentrations de sites d'essais cliniques ou d'autres activités commerciales.

Notre activité pourrait être sérieusement affectée par les effets de pandémies ou d'épidémies, y compris l'épidémie actuelle de COVID-19, que l'Organisation Mondiale de la Santé, ou « l'OMS », a déclarée être une pandémie mondiale et qui a entraîné de sévères restrictions commerciales et en matière de mode de vie visant à réduire la propagation de la maladie. Depuis mars 2020, le gouvernement fédéral et étatique américain et les gouvernements des Etats tiers ont mis en place des mesures de restriction de déplacement et de confinement, qui, entre autres, ordonnent aux individus de se confiner dans leur lieu de résidence, aux entreprises et aux agences gouvernementales de cesser leurs activités non essentielles dans des lieux physiques, interdisent certains rassemblements non essentiels et ordonnent l'interdiction des déplacements non essentiels. À la suite de ces développements, nous avons mis en œuvre des politiques de télétravail pour la plupart de nos employés. Nous avons également mis en place des mesures sanitaires et de distanciation sociale. Certains de nos sites d'études cliniques ont dû être fermés, et nous avons dû réviser les protocoles et obtenir l'examen et l'approbation du Comité de Protection des Personnes (*Institutional Review Board* ou *« IRB »*) ou « CPP » pour poursuivre nos essais cliniques. Avec la deuxième vague de COVID-19, les gouvernements ont imposé et pourraient imposer d'autres quarantaines ou d'autres restrictions, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur notre productivité, perturber nos activités et créer du retard sur nos programmes cliniques et notre calendrier, dont l'ampleur dépendra, en partie, de la durée et de la gravité des restrictions, de l'impact potentiel de la modification des décisions gouvernementales en réponse à la propagation des cas de COVID-19 et d'autres limitations sur notre capacité à mener nos activités dans leur cours normal. Bien que nous ne prévoyions aucun impact sur nos programmes cliniques, ces perturbations et d'autres perturbations similaires, même peut-être plus graves, de nos activités pourraient avoir un impact négatif sur nos résultats d'exploitation et notre situation financière à l'avenir.

Les quarantaines, les fermetures et les confinements et les décisions gouvernementales similaires liées à la COVID-19 ou à d'autres maladies infectieuses, ou la perception que de tels événements, décisions ou autres restrictions relatifs à la conduite des opérations commerciales pourraient se produire, pourraient avoir un impact sur le personnel, les infrastructures de fabrication ou d'emballage des fournisseurs tiers, aux États-Unis et dans d'autres pays, ou sur la disponibilité ou le coût des matériaux, ce qui pourrait perturber notre chaîne d'approvisionnement. Bien que nous ne prévoyions pas de problèmes d'approvisionnement clinique ou de préoccupations pour nos essais cliniques prévus, les restrictions résultant de l'épidémie de COVID-19 pourraient perturber notre chaîne d'approvisionnement à l'avenir et retarder ou limiter notre capacité à obtenir des matériaux suffisants pour nos médicaments candidats.

En outre, notre essai clinique actuel et nos essais cliniques prévus pourraient être affectés par la pandémie COVID-19 en cours. Le lancement des sites et l'inscription des patients pourraient être retardés en raison de la priorité accordée à la pandémie COVID-19 concernant l'attribution des ressources hospitalières, et les sites qui procèdent à l'inscription des patients pourraient ne pas être en mesure ou ne pas vouloir se conformer aux protocoles d'essais cliniques, soit en raison de quarantaines empêchant le déplacement des patients ou interrompant les services de santé, soit en raison des éventuelles préoccupations des patients relatives aux interactions avec le personnel ou avec les structures médicales. De la même manière, notre capacité à recruter et à maintenir en poste les chercheurs principaux et le personnel de site qui, en tant que professionnels de santé, peuvent avoir une exposition accrue à la COVID-19, peut être retardée ou perturbée, ce qui peut avoir un impact négatif sur nos opérations d'essais cliniques. En outre, lorsque le principal critère d'évaluation d'une de nos études est une évaluation sur site, il existe un risque que les participants ne puissent ou ne veuillent pas se soumettre à cette évaluation exigée en personne pour des raisons de sécurité, entraînant un retard dans la conduite de nos études et pouvant compromettre son calendrier et ses résultats. La COVID-19 peut également entraîner une augmentation des coûts, en raison d'un délai d'étude prolongé, ce qui nécessite une augmentation du personnel d'étude et l'utilisation d'outils technologiques supplémentaires, tels que le contrôle à distance, la vérification des données à la source et les audits à distance.

Les autorités réglementaires peuvent également connaître une augmentation significative de leur charge de travail, avec des exigences et des demandes de délais d'examen courts pour les études liées à la COVID-19 d'une part, et la nécessité de modifier les protocoles d'étude pour tenir compte des limitations liées à la COVID-19 dans la conduite des études d'autre part. Cela peut prolonger les délais d'examen et réduire la la possibilité d'exécuter des programmes accélérés, ce qui impose une charge lourde au personnel réglementaire. Il existe également un risque que les modifications apportées aux protocoles des essais cliniques en cours (autres que celles relatives à la COVID-19) pour tenir compte des restrictions imposées dans le contexte de la pandémie de coronavirus aient un impact négatif sur l'examen effectué par les organismes de réglementation compétents. Dans ce cas, ces agences peuvent considérer que les données sont insuffisantes pour que les données et le plan statistique soient recevables. Par exemple, le passage de contrôles dans les cabinets aux contrôles en personne et des visites en personne aux contacts téléphoniques peuvent ne pas être suffisants pour satisfaire l'examen réglementaire. Nous ne saurons pas, tant que nous n'aurons pas mené à bien nos études en cours, achevé l'analyse et soumis ces données, quelles pourraient être les limites et les effets éventuels.

En outre, la pandémie mondiale de COVID-19 a eu des répercussions négatives, et toute future épidémie importante de maladies contagieuses pourrait avoir des effets tout aussi négatifs, sur l'économie et les marchés financiers de nombreux pays, y compris les États-Unis, entraînant un ralentissement économique qui pourrait réduire notre capacité à accéder à des capitaux, ce qui pourrait nuire à nos liquidités et à notre capacité à mener nos essais cliniques et nos opérations commerciales et supprimer la demande pour nos futurs produits. Chacun de ces événements pourrait avoir un effet négatif important sur notre activité, notre situation financière, nos résultats d'exploitation ou nos flux de trésorerie. En outre, une récession, un ralentissement ou une correction du marché résultant de la pandémie de COVID-19 pourrait avoir un effet négatif important sur la valeur de nos ADS et de nos actions ordinaires.

Nous sommes une société de biotechnologie au stade clinique et aucun de nos produits n'a été approuvé pour la vente commerciale. Nous avons subi des pertes importantes depuis notre création et nous anticipons de continuer à en subir dans un avenir proche.

Le développement de produits biotechnologiques est une entreprise hautement spéculative car elle implique des dépenses d'investissement initiales substantielles et un risque important qu'un potentiel candidat-médicament ne démontre pas une efficacité adéquate dans l'utilisation recherchée ou un profil de sécurité acceptable, n'obtienne pas l'approbation réglementaire ou ne devienne pas commercialement viable. Nous avons subi des pertes importantes depuis notre création en 2006 et nous anticipons de continuer à en subir dans un avenir proche, ce qui, ajouté à notre historique d'exploitation limité, pourrait rendre difficile l'évaluation de notre viabilité future.

Nous avons subi des pertes de 14,0 millions d'euros, 17,8 millions d'euros et 17,1 millions d'euros (20,9 millions de dollars) pour les exercices clos respectivement les 31 décembre 2018, 2019 et 2020,. La quasi-totalité de nos pertes est due aux dépenses engagées dans le cadre de nos programmes précliniques et cliniques et d'autres activités de recherche et de développement, ainsi qu'aux frais généraux et administratifs liés à nos activités. Nous prévoyons de continuer à subir des pertes dans un avenir proche, et nous nous attendons à ce que ces pertes augmentent à mesure que nous poursuivrons le développement de nos candidats-médicaments, la réalisation d'essais cliniques et les activités de recherche et de développement. Même si nous devenons rentables à l'avenir, il est possible que nous ne soyons pas en mesure de maintenir

notre rentabilité dans les périodes ultérieures. Nos pertes antérieures, combinées aux pertes futures prévues, ont eu et continueront d'avoir un effet négatif sur nos capitaux propres et sur notre fonds de roulement.

Nous aurons besoin d'un financement supplémentaire important pour atteindre nos objectifs, et si nous ne parvenons pas à obtenir ce financement en temps voulu et à des conditions acceptables, voire si nous ne l'obtenons pas du tout, nous pourrions être contraints de retarder, limiter, réduire ou mettre fin au développement de nos produits ou à d'autres opérations.

Depuis notre création, nous avons investi une part importante de nos efforts et de nos ressources financières dans nos études précliniques et nos essais cliniques ainsi que dans d'autres activités de recherche et de développement. Dans un futur proche, nous estimons que nous continuerons à consacrer des ressources importantes, au développement préclinique et clinique de nos candidats-médicaments actuels et à la découverte et au développement de tout autre candidat-médicament que nous pourrions choisir. Ces dépenses comprendront les coûts liés à la conduite des études précliniques et des essais cliniques et à l'obtention des autorisations réglementaires, ainsi que toutes les dépenses liées à la commercialisation, au marketing et à la vente des produits dont celle-ci a été approuvée et que nous choisissons de commercialiser nous-mêmes. En outre, d'autres coûts imprévus peuvent survenir. Etant entendu que le résultat de toute étude préclinique ou de tout essai clinique est très incertain, nous ne pouvons pas raisonnablement estimer les montants exacts nécessaires pour mener à bien le développement de nos candidats-médicaments actuels ou de tout candidat-médicament futur que nous pourrions choisir de développer.

Au 31 décembre 2020, nous disposions de ressources en capital composées de liquidités, de quasi liquidités et d'autres actifs financiers courants d'un montant de 18,7 millions d'euros (22,9 millions de dollars) (converti uniquement pour des raisons de commodité en dollars à un taux de change de 1,00 €=$ 1,223, le taux d'achat à midi de la Banque de Réserve fédérale de New York le 31 décembre 2020). Depuis le 31 décembre 2020, nous avons reçu environ 13,49 millions d'euros (16,35 millions de dollars) de produit net de notre première offre publique américaine d'ADS, qui s'est clôturée le 12 février 2021. Nous avons également émis un total de 377.210 actions ordinaires à la suite des exercices de bons de souscription d'actions ou de bons de souscriptions de parts de créateur d'entreprise pour un montant total de 101,8 mille euros. Nous avons également remboursé 567 mille euros du prêt Kreos.

Nous prévoyons que nos ressources en capital existantes, y compris notre capacité à prélever des fonds sur notre facilité de crédit avec ATLAS seront suffisantes pour financer nos dépenses d'exploitation prévues pour les 12 prochains mois. Toutefois, nos plans d'exploitation actuels peuvent changer en raison de nombreux facteurs qui nous sont actuellement inconnus, et nous pourrions devoir rechercher des fonds supplémentaires encore plus tôt que prévu, par le biais de financements publics ou privés par actions ou par titres de dette ou par le biaisd'autres sources, telles que des collaborations stratégiques. En outre, il est possible que nous recherchions des capitaux supplémentaires en raison de conditions de marché favorables ou de considérations stratégiques, même si nous pensons disposer de fonds suffisants pour nos plans d'exploitation actuels ou futurs.

Nos besoins futurs en capitaux dépendent de nombreux facteurs, notamment de :

- la portée, les progrès, les données et les coûts de la recherche et du développement de nos candidats-médicaments actuels et de tout autre candidat-médicament que nous pourrions choisir de développer à l'avenir, et de la conduite d'études précliniques et d'essais cliniques ;

- le calendrier et le coût de l'obtention des autorisations réglementaires pour nos candidats-médicaments actuels ou tout autre candidat-médicament que nous pourrions choisir de développer à l'avenir ;

- le nombre et les caractéristiques de tout candidats-médicaments supplémentaire que nous développons ou acquérons ;

- tous les coûts associés à la fabrication de nos candidats-médicaments actuels et de tout candidat-médicament futur ;

- le coût de la fourniture en extraits purifiés et d'une chaîne d'approvisionnement en quantité et en qualité suffisantes pour répondre à nos besoins ;

- le coût des activités de commercialisation associées à l'un de nos candidats-médicaments actuels ou à tout candidat-médicament futur approuvé à la vente et que nous choisissons de commercialiser nous-mêmes, en ce compris les coûts de marketing, de vente et de distribution ;

- notre capacité à maintenir nos accords de collaborations stratégiques, accords de licence, ou autres, et à en établir de nouveaux, ainsi que les conditions financières de ces accords, y compris le calendrier et le montant de tout paiement futur d'étape, de redevance ou autre dû au titre de ces accords ;

- toute responsabilité du fait des produits ou autres poursuites judiciaires liées à tout candidat-médicament actuel ou futur dont la vente est approuvée ;

- les dépenses nécessaires pour attirer, embaucher et conserver du personnel qualifié ;

- les coûts liés au fait d'être une société cotée ;

- les coûts qui deviennent requis à la suite de la modification ou de la révision des protocoles cliniques pour nos essais cliniques ;

- les coûts qui deviennent requis en raison de la nécessité de réaliser des essais cliniques supplémentaires ;

- les coûts liés à la préparation, au dépôt, à la procédure, au maintien, à la défense et à l'application de notre portefeuille de propriété intellectuelle ; et

- le calendrier, la réception et le montant des ventes de tout produit futur approuvé, le cas échéant.

Au moment où nous en aurons besoin, il se peut que les fonds supplémentaires ne soient pas disponibles à des conditions qui nous seraient acceptables, voire qu'ils ne soient pas disponibles du tout. Si nous ne disposons pas des ressources suffisantes en temps voulu et à des conditions qui nous soient acceptables, nous risquons de devoir :

- retarder, limiter, réduire ou interrompre les études précliniques, les essais cliniques ou tout autre activité de développement relatives à nos candidats-médicaments actuels ou à tout candidat-médicament futur ;

- rechercher des partenaires commerciaux pour nos candidats-médicaments alors que nous développons en temps normal nos candidats-médicaments nous-mêmes, ou faire appel à eux à un stade plus précoce qu'en temps normal ou à des conditions moins favorables que celles qui seraient normalement proposées ;

- retarder, limiter, réduire ou interrompre nos activités de recherche et de développement ; ou

- retarder, limiter, réduire ou mettre fin à tout effort visant à développer des capacités de fabrication, de vente et de commercialisation ou d'autres activités pouvant être nécessaires pour commercialiser nos candidats-médicaments actuels ou tout candidat-médicament futur.

Nous ne nous attendons pas à dégager des revenus des ventes de produits ou des redevances sur les produits sous licence, dans un futur proche, ou du tout, à moins que ou jusqu'à ce que nos candidats-médicaments ne soient cliniquement testés et approuvés à la commercialisation et commercialisés avec succès. À ce jour, nous avons principalement financé nos activités par la vente de titres de créance et de titres de participation, ainsi que par des aides publiques à l'innovation et par le remboursement du crédit d'impôt recherche français, exposé ailleurs dans ce rapport annuel. Nous allons devoir rechercher des financements supplémentaires à l'avenir et nous avons pour le moment l'intention de le faire par le biais de collaborations, appels publics à l'épargne ou placements privés, financements par emprunt, facilités de crédit ou de prêt, financements publics ou par association de l'une ou plusieurs de ces sources de financement. Notre capacité à lever des fonds supplémentaires dépendra de facteurs financiers, économiques et autres, dont beaucoup sont en dehors de notre contrôle. Il est possible que nous ne puissions pas obtenir de fonds supplémentaires à des conditions acceptables, si tant est que nous en obtenions. Si nous concluons des accords avec des collaborateurs ou autres, nous pourrions être

amenés à renoncer à des droits sur certains de nos candidats-médicaments que nous développerions en temps normal nous-mêmes. Si nous levons des fonds supplémentaires en émettant des titres de participation, nos actionnaires subiront une dilution et les conditions de tout financement pourraient affecter négativement les droits de nos actionnaires. En outre, les futurs investisseurs peuvent exiger, et peuvent se voir accorder, des droits supérieurs à ceux des actionnaires existants, comme condition de leur apport de fonds. Le financement par emprunt, s'il est envisageable, est susceptible d'impliquer des clauses restrictives, limitant notre flexibilité dans la conduite d'activités commerciales futures et, en cas d'insolvabilité, les détenteurs de la dette seraient remboursés avant que les détenteurs de nos titres de participation ne reçoivent une quelconque distribution de nos actifs d'entreprise.

Nous avons bénéficié de certaines avances financières remboursables et de subventions non remboursables du gouvernement français qui, si elles sont supprimées ou réduites, pourraient limiter notre capacité à développer, fabriquer et commercialiser avec succès nos candidats- médicaments candidats.

Nous avons bénéficié de certaines avances financières remboursables et de subventions non remboursables du gouvernement français et nous avons l'intention de continuer à demander des avances et/ou des subventions à ces autorités dans le futur afin d'accélérer le développement de nos candidats-médicaments. Rien ne garantit que nous continuerons à bénéficier de ces aides à l'avenir. Si ces avantages et programmes devaient être supprimés ou réduits, cela pourrait avoir un effet négatif sur nos activités, nos résultats d'exploitation et sur notre situation financière et pourrait nous priver des ressources financières indispensables à la recherche et au développement de nos candidats-médicaments. En outre, les avances et les subventions sont généralement assorties de conditions contractuelles, notamment le respect des budgets préliminaires et des programmes scientifiques convenus, l'information du prêteur de tout éventuel écart par rapport aux budgets et programmes convenus, et le respect de certains ratios financiers pour assurer notre solvabilité. Dans le cas où nous ne respecterions pas les conditions contractuelles des subventions, nous pourrions être tenus de rembourser à l'État français tous arriérés de paiement (actuellement 832.000 euros) sur une base accélérée et pourrions être responsables des dommages subis par ces organismes résultant de la rupture du contrat.

En raison des ressources importantes requises pour le développement de nos candidats-médicaments, nous devons donner la priorité au développement de certains candidats-médicaments et/ou à certaines utilisations spécifiques. Nous pouvons consacrer nos faibles ressources à des candidats ou à des indications qui ne donnent pas de bons résultats et ne pas tirer parti de candidats-médicaments ou des indications qui pourraient être plus rentables ou pour lesquelles il y a de plus fortes chances de succès.

Nous prévoyons de développer un portefeuille de candidats-médicaments pour traiter les maladies liées à l'âge et les maladies dont la progression et les symptômes sont similaires à ceux associés au vieillissement. En raison des ressources importantes requises pour le développement des candidats-médicaments, nous devons focaliser notre attention et nos ressources sur des maladies et des voies d'évolution spécifiques et décider des candidats-médicaments à développer et de la quantité de ressources à allouer à chacun d'entre eux.

Nos décisions concernant l'allocation des ressources de recherche, de développement, de collaboration, de gestion et de financement à des candidats-médicaments ou à des domaines thérapeutiques particuliers peuvent ne pas conduire au développement d'un produit commercial viable et peuvent détourner les ressources de meilleures opportunités. De même, toute décision de retarder, mettre fin ou collaborer avec des tiers dans le cadre de certains programmes peut se révéler par la suite sous-optimale et nous faire manquer de précieuses opportunités. Si nous effectuons des évaluations incorrectes concernant la viabilité ou le potentiel commercial de l'un de nos programmes ou de nos candidats-médicaments, ou si nous interprétons de manière erronée les tendances en matière de vieillissement, de santé ou de biotechnologie, notre activité, notre situation financière et nos résultats d'exploitation pourraient en être affectés de manière significative. En conséquence, nous pourrions ne pas être en mesure de tirer pleinement parti des produits commerciaux viables ou des opportunités de marché rentables,et être obligés de renoncer ou de retarder la poursuite d'opportunités avec d'autres candidats-médicaments ou d'autres maladies et mécanismes de maladies qui pourraient s'avérer plus tard avoir un potentiel commercial plus important que celles que nous choisissons de suivre, ou de renoncer à des droits de valeur sur ces candidats-médicaments par le biais d'accords de collaboration, de licence ou d'autres accords de redevances dans lesquels il aurait été avantageux pour nous d'investir des ressources supplémentaires afin de conserver les droits de développement et de commercialisation.

Nos résultats d'exploitation peuvent varier de manière considérable, ce qui peut rendre nos résultats d'exploitation futurs difficiles à anticiper.

Nos résultats d'exploitation peuvent fluctuer considérablement, ce qui peut rendre difficile l'anticipation de nos résultats d'exploitation futurs. Ces fluctuations peuvent résulter de divers facteurs, dont beaucoup sont en dehors de notre contrôle et peuvent être difficiles à prévoir, notamment:

- le calendrier, le coût et le niveau d'investissement dans la recherche, le développement et, si elles ont été approuvées, les activités de commercialisation de nos candidats-médicaments, qui peuvent changer de temps à autre ;
- le calendrier et l'état d'avancement du recrutement pour nos essais cliniques ;
- le coût de fabrication de nos candidats-médicaments, ainsi que la mise en place de notre chaîne d'approvisionnement, qui peut varier en fonction de la quantité de production et des termes de nos accords avec les fabricants ;
- les dépenses que nous pouvons engager afin d'acquérir, développer ou commercialiser des candidats-médicaments supplémentaires ;
- le calendrier et le montant de tout paiement d'étape future, de redevance ou autre montant dû au titre d'un accord de collaboration ou de licence ;
- les prises de position comptables futures ou les modifications de nos méthodes comptables ;
- le calendrier et la réussite ou l'échec des études précliniques et des essais cliniques pour nos candidats-médicaments et/ou la nouvelle conception, les retards et/ou la modification de la portée de nos essais précliniques ou cliniques ;
- le calendrier de réception des approbations de nos candidats-médicaments par les autorités réglementaires aux États-Unis et à l'étranger ;
- le calendrier et le succès des candidats-médicaments concurrents, ou tout autre changement dans le paysage concurrentiel de notre industrie, y compris le regroupement de nos concurrents ou partenaires ;
- les politiques de couverture et de remboursement concernant nos candidats-médicaments, s'ils sont approuvés ; et
- le niveau de la demande pour nos produits, s'ils sont approuvés, qui peut varier considérablement dans le temps.

Les effets cumulés de ces facteurs pourraient entraîner de grandes fluctuations et une imprévisibilité dans nos résultats d'exploitation annuels. Par conséquent, la comparaison de nos résultats d'exploitation d'une période à l'autre peut ne pas être pertinente. Les investisseurs ne doivent pas se fier à nos résultats passés comme indication de nos performances futures.

Cette variabilité et cette imprévisibilité pourraient également avoir pour conséquence de nous empêcher de répondre aux attentes des analystes sectoriels ou financiers ou des investisseurs pour une période donnée. Si notre chiffre d'affaires ou nos résultats d'exploitation sont inférieurs aux attentes des analystes ou des investisseurs ou aux prévisions que nous fournissons au marché, ou si les prévisions que nous fournissons au marché sont inférieures aux attentes des analystes ou des investisseurs, le prix de nos actions ordinaires et de nos ADS pourrait baisser considérablement. Une telle baisse du cours de l'action pourrait se produire même si nous atteignons les prévisions de revenus ou de bénéfices que nous avons annoncées publiquement précédemment.

Notre endettement pourrait limiter nos activités et nous rendre plus vulnérables à des conditions économiques défavorables.

Le 10 septembre 2018, nous avons conclu un accord de prêt à risque et d'émission d'obligations avec Kreos Capital V (UK) Ltd. ou Kreos, qui nous finance jusqu'à 10 millions d'euros. Selon les termes de ces accords, Kreos a accepté de souscrire jusqu'à 10 millions d'euros d'obligations non convertibles, à émettre 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 le 1er mars 2019. Chaque tranche porte un taux d'intérêt annuel de 10 % et doit être remboursée en 36 mensualités, avec des versements mensuels de 320.004 euros à partir du mois d'avril 2019. Dans le cadre de la première tranche, nous avons émis un bon de souscription au bénéfice de Kreos, donnant droit à l'achat de 442.477 nouvelles actions ordinaires au prix d'exercice de 2,67 € par action sur une période de 7 ans à compter de la date d'émission.

Si nous ne sommes pas en mesure d'effectuer les paiements requis, il se peut que nous devions refinancer tout ou partie de notre dette, vendre des actifs, retarder les dépenses d'investissement ou rechercher des capitaux propres supplémentaires. Les termes de nos contrats de dette existants ou futurs peuvent également nous empêcher de recourir à l'une de ces alternatives. Tout refinancement de notre dette pourrait se faire à des taux d'intérêt plus élevés et pourrait nous obliger à nous soumettre à des engagements plus onéreux, ce qui pourrait restreindre davantage nos activités commerciales. En outre, les changements sur les marchés du crédit et des capitaux, y compris les perturbations du marché et les fluctuations des taux d'intérêt, peuvent augmenter le coût du financement, rendre plus difficile l'obtention de conditions favorables ou restreindre notre accès à ces sources de liquidité futures. En outre, tout défaut de paiement des intérêts et du principal prévus reltifs à notre dette en cours entraînerait probablement une baisse de notre cote de crédit, ce qui pourrait nuire à notre capacité à souscrire des dettes supplémentaires à des conditions commercialement raisonnables, voire quelles que soient leurs conditions. Notre incapacité à générer un flux de trésorerie suffisant pour satisfaire nos obligations au titre du service de la dette, ou à refinancer ou restructurer nos obligations à des conditions commercialement raisonnables ou à des conditions quelles qu'elles soient, pourrait avoir un effet négatif significatif sur notre activité, notre situation financière et nos résultats d'exploitation, ainsi que sur notre capacité à satisfaire nos obligations relatives à notre endettement.

Conformément aux termes et conditions des accords, nous avons le droit, à tout moment mais avec un délai de notification de 30 jours minimum à Kreos, de rembourser par anticipation ou d'acquérir les obligations, exclusivement dans leur intégralité. Le remboursement anticipé sera égal (i) au montant du principal restant dû, plus (ii) la somme de tous les remboursements d'intérêts qui auraient été payés pendant le reste de la durée de la tranche concernée, actualisés de 10% par an.

Nos accords de dette contiennent des restrictions qui limitent notre flexibilité dans l'exploitation de notre entreprise

Notre Accord de Prêt à Risque (*Venture Loan Agreement)* et Accord d'Emission d'Obligations (*Bonds Issue Agreement)* avec Kreos et notre contrat d'obligations convertibles avec ATLAS Special Opportunities LLC, ou ATLAS, imposent certaines restrictions opérationnelles et financières. Ces engagements peuvent limiter notre capacité et celle de nos filiales, dans certaines circonstances, à, entre autres :

- contracter des dettes supplémentaires ;
- créer ou contracter des privilèges ;
- vendre ou transférer des actifs ; et
- verser des dividendes et des distributions.

Ces accords contiennent également certains engagements de faire et cas de défaut habituels, y compris le changement de contrôle.

En raison des clauses et des restrictions contenues dans nos accords de dette existants, nous sommes limités dans la manière dont nous conduisons nos activités, et nous pourrions ne pas être en mesure de contracter des dettes supplémentaires pour être compétitifs ou pour exploiter de nouvelles opportunités commerciales. Les termes et conditions de toute future dette que nous pourrions contracter pourraient inclure des clauses plus restrictives. Nous ne pouvons pas garantir que nous serons en mesure

de nous conformer à ces clauses à l'avenir et, si tel est le cas, que nous pourrons obtenir des renonciations de la part de Kreos et d'ATLAS, et/ou modifier ces clauses.

Le non-respect des clauses restrictives décrites ci-dessus ainsi que d'autres clauses contenues dans nos futurs instruments de dette pourrait entraîner un cas de défaut qui, s'il n'est pas corrigé ou s'il n'y est pas renoncé, pourrait nous obliger à rembourser ces emprunts avant leur date d'échéance. En outre, tout cas de défaillance ou déclaration de déchéance du terme au titre d'un instrument de dette pourrait également entraîner un cas de défaut au titre d'un ou de plusieurs de nos autres instruments de dette. Si nous ne sommes pas en mesure de rembourser, de refinancer ou de restructurer notre emprunt dans le cadre de notre dette garantie, les détenteurs de cette dette pourraient engager des poursuites contre le garant de cet emprunt. Si nous sommes contraints de refinancer cet endettement à des conditions moins favorables ou si nous ne sommes pas en mesure de rembourser, de refinancer ou de restructurer cette dette, notre situation financière et nos résultats d'exploitation pourraient en être affectés.

Nous avons un nombre important de bons de souscription et de titres de créance convertibles en circulation, ce qui peut entraîner une dilution importante pour nos actionnaires, avoir un impact défavorable significatif sur le prix de marché de nos actions ordinaires et rendre plus difficile pour nous de lever des fonds par le biais de futures offres d'actions.

En date du 26 février, 2021, nous avions 113.134.307 actions ordinaires émises et en circulation. Qui plus est, à cette date, nous avions des bons de souscription en circulation pour permettre d'acquérir jusqu'à 8.153.563 actions ordinaires et 2.500.911 actions ordinaires gratuites qui ont été attribuées à nos deux fondateurs le 22 décembre 2020 et leur seront livrées le 22 décembre 2022 après une période d'acquisition de deux ans. L'émission d'actions ordinaires lors de l'exercice de bons de souscription et d'instruments de dette convertibles diluerait le pourcentage de participation de tous les actionnaires, pourrait diluer la valeur comptable par action de nos actions ordinaires et augmenterait le nombre de nos actions cotées en bourse, ce qui pourrait faire baisser le prix du marché de nos actions ordinaires.

Nous faisons également l'objet d'une procédure judiciaire en cours initiée par NEGMA, dans le cadre de laquelle ils ont demandé que 7.000.000 d'actions ordinaires leur soient émises.

Au-delà des effets dilutifs décrits ci-dessus, le risque de dilution perçu en raison du nombre important de bons de souscription et de dettes convertibles en circulation pourrait inciter nos actionnaires à être plus enclins à vendre leurs actions, ce qui contribuerait à un mouvement à la baisse du prix de nos actions ordinaires. Par ailleurs, le risque de dilution perçu et la pression à la baisse qui en résulte sur le prix de nos actions pourraient inciter les investisseurs à s'engager dans des ventes à découvert de nos actions ordinaires, ce qui pourrait contribuer à une baisse supplémentaire du prix de nos actions ordinaires. Le fait que nos actionnaires, nos détenteurs de warrants et nos détenteurs de dettes convertibles puissent vendre des quantités substantielles de nos actions ordinaires sur le marché public, que des ventes aient eu lieu ou non, pourrait rendre plus difficile la levée de fonds supplémentaires par la vente de titres de participation ou de titres liés à des actions à l'avenir, à un moment et à un prix que nous jugeons raisonnables ou appropriés, voire pas du tout.

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

Au 31 décembre 2020, après prise en compte de la perte nette dégagée sur l'exercice, le Groupe dispose de déficits reportables se décomposant en :

- déficits fiscaux français indéfiniment reportables pour 92 226 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.

- déficits fiscaux de la filiale américaine pour 1 276 K€,

Aux Etats-Unis, les déficits fiscaux sont reportables pendant 20 ans à compter de leur date de constitution jusqu'à fin 2017 (345 K€) puis indéfiniment reportables à compter de 2018 (931 K€).

- 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.

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 rapport financier **(montants en K€)**	**Montant reçu***	**Montant remboursé**	**Montant restant dû**
BPI France - Projet SARCOB – caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament	260	141	117
BPI France – Projet BIO101 – production des lots cliniques, phase préclinique réglementaire et clinique de BIO101 pour le traitement de l'obésité sarcopénique	1 100	385	715
Accord de collaboration avec l'AFM-Téléthon – projet « BIO 101 »	400	-	400
TOTAL	**1 760**	**526**	**1 232**

** 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 12.1 de l'annexe aux comptes consolidés établis en IFRS figurant à la section 3 du présent rapport financier.

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.

La Société peut faire face à un risque 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 présent rapport financier, 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, entraine une plus grande exposition au risque de change contraignant ainsi le Groupe à recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

La Société peut faire face à un 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 2020, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 5 847 K€. La Société détient un dépôt à terme d'une valeur nominale de 2 500 K€ avec une échéance au 18 janvier 2021 au taux de 0,03 %.

Conformément aux dispositions d'IAS 7, ce dépôt à terme a été classé en trésorerie et équivalent de trésorerie.

La société dispose également au 31 décembre 2020 de placements liquides présentés en actifs financiers courants (dépôts à terme) pour un total de 12,5M€ dont l'échéance initiale est de 6 mois :

- 1 000 K€ à échéance 21/03/2021 au taux d'intérêt de 0,05% ;
- 3 000 K€ à échéance 21/03/2021 au taux d'intérêt de 0,05% ;
- 8 500 K€ à échéance 07/04/2021 au taux d'intérêt de 0,02%.

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.

La Société peut faire face à un risque 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 ne dispose plus de dette à taux variable.

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

Risques liés à notre Activité

Notre activité dépend de la réussite dans le développement, l'approbation réglementaire, la fabrication et la commercialisation de nos candidats-médicaments, tous à un stade précoce de développement.

Nous n'avons aucun produit dont la vente a été approuvée. Notre principal candidat-médicament, Sarconeos (BIO101), est en phase de développement clinique et notre second candidat-médicament, Macuneos (BIO201), est encore en phase préclinique. Nos candidats - médicaments relatifs à la prolongation du cycle de vie, BIO103 et BIO203, sont toujours en phase de développement préclinique. Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché de nos principaux candidats-médicaments, nous devrons atteindre des objectifs satisfaisants pour la *Food and Drug Administration* américaine (« FDA »), et l'Agence Européenne des Médicaments (« EMA »), dans le cadre d'essais cliniques confirmatifs plus importants. Le succès de notre activité, y compris notre capacité à financer notre société et à générer des revenus à l'avenir, dépendra principalement de la réussite dans le développement, l'approbation réglementaire et la commercialisation des candidats-médicaments. Toutefois, du fait de notre stade précoce de développement, il peut s'écouler de nombreuses années, si tant est que nous réussissions, avant que nous n'ayons démontré la sécurité et l'efficacité d'un candidat-médicament de manière suffisante pour justifier l'approbation de sa commercialisation.

À l'avenir, nous pourrions également devenir dépendants d'autres candidats-médicaments que nous pourrions développer ou acquérir. Le succès clinique et commercial de nos candidats-médicaments actuels et de tout candidat-médicament futur dépendra d'un certain nombre de facteurs, dont les suivants :

- notre capacité à mobiliser tout capital supplémentaire requis à des conditions acceptables, ou, quelles qu'elles soient ;

- notre capacité à mener à bien des études de recherche permettant l'obtention d'un Nouveau Médicament Expérimental (Investigational New Drug ou « IND ») ou « NME » et à soumettre avec succès des demandes de NME ou des demandes comparables ;

- l'achèvement en temps voulu de nos études précliniques et de nos essais cliniques, qui peuvent être considérablement plus lents ou plus coûteux que ce que nous anticipons actuellement et qui dépendront en grande partie des performances des contractants tiers ;

- si nous sommes contraints, à la demande de la FDA, l'EMA ou d'autres organismes de réglementation similaires, de mener des essais cliniques supplémentaires ou d'autres études en plus de celles prévues pour favoriser l'approbation et la commercialisation de nos candidats-médicaments ou de tout candidat-médicament futur ;

- l'acceptation par la FDA, l'EMA et les autorités réglementaires étrangères similaires des applications que nous proposons et des évaluations des paramètres principaux relatifs aux applications proposées pour nos candidats-médicaments ;

- notre capacité à démontrer à la satisfaction de la FDA, de l'EMA et des autorités réglementaires étrangères similaires la sécurité, l'efficacité et le profil de risque acceptable de nos candidats-médicaments ou de tout futur candidat-médicament ;

- notre capacité à réaliser des essais cliniques selon des protocoles d'essais cliniques révisés et à nous adapter aux environnements de travail qui évoluent en raison de la pandémie de COVID-19 (à titre d'exemple, un nombre important de nos employés travaillent à domicile) ;

- la présence, la durée et la gravité des potentiels effets secondaires ou autres problèmes de sécurité rencontrés avec nos candidats-médicaments ou nos futurs produits approuvés, le cas échéant ;

- la réception en temps utile des autorisations de mise sur le marché nécessaires de la FDA, de l'EMA et d'autres autorités réglementaires étrangères similaires ;

- l'obtention, le maintien, et, le cas échéant, la garantie que nos sous-traitants tiers parviennent à respecter nos obligations contractuelles et toutes les exigences réglementaires applicables à nos candidats-médicaments ou à tout futur candidat-médicament ou produit approuvé, le cas échéant ;

- la capacité de tout tiers avec lequel nous contractons, à fabriquer les équipements adéquats pour les essais cliniques et pour la commercialisation, si elle est approuvée, de nos candidats-médicaments actuels ou de tout candidat-médicament futur, à rester en règle avec les organismes de réglementation et à développer, valider et maintenir des procédés de fabrication commercialement viables qui sont conformes aux Bonnes Pratiques de Fabrication actuelles ou « BPF » (Good Manufacturing Practices ou « GMP ») ;

- concernant les candidats-médicaments approuvés que nous décidons de commercialiser nous-mêmes, notre capacité à développer avec succès une stratégie commerciale et à commercialiser ensuite ces candidats-médicaments, seuls ou en partenariat avec d'autres ;

- la praticabilité de notre traitement ou de notre schéma posologique ;

- notre approvisionnement en extraits purifiés et une chaîne d'approvisionnement en quantité et en qualité suffisantes pour répondre aux besoins des produits pour le développement clinique et la commercialisation ;

- l'acceptation par les médecins, les payeurs et les patients des bienfaits, de la sécurité et de l'efficacité de nos candidats-médicaments ou de tout futur candidat-médicament, s'ils sont approuvés, y compris en comparaison à des traitements alternatifs et concurrents ;

- la demande des patients pour nos candidats-médicaments, s'ils sont approuvés ;

- notre capacité à maintenir des contrôles adéquats de détournement de médicaments pour le Sarconeos (BIO101), qui a un potentiel de détournement/abus chez les culturistes et autres sportifs en raison de son effet anabolique prévu ;

- les restrictions commerciales et de mode de vie résultant de l'épidémie actuelle de COVID-19 ;

- l'impact potentiel de la modification des décisions gouvernementales en réponse à l'augmentation des cas de COVID-19 et d'autres restrictions sur notre capacité à mener nos activités dans le cours habituel des affaires ;

- la priorité accordée aux ressources hospitalières pour la pandémie de COVID-19 qui, sans cela, seraient utilisées pour des études cliniques ;

- la capacité de nos participants à suivre en toute sécurité les protocoles d'essais cliniques malgré les quarantaines entravant les déplacements des patients ou interrompant les services de soins de santé, ou en raison des préoccupations potentielles des patients relatives aux contacts avec les installations ou le personnel médical du fait de la pandémie COVID-19 ;

- notre capacité à recruter et à préserver les chercheurs principaux et le personnel des centres qui, en tant que prestataires de soins de santé, peuvent avoir une exposition accrue à COVID-19, peut être retardée ou perturbée, ce qui peut avoir un impact négatif sur nos opérations d'essais cliniques ;

- des retards dus à la pandémie de COVID-19, notamment en raison d'une baisse de productivité de la main-d'œuvre résultant de la mise en œuvre d'une politique de travail à domicile temporaire ou d'un éventuel malade au sein du personnel, ou en raison de retards dans nos organismes de recherche sous contrat tiers dans le monde entier du fait de ces mêmes raisons, ou en raison de restrictions imposées par les autorités gouvernementales compétentes ;

- l'impact, le cas échéant, sur les données des études en cours qui ont été influencées par la vague initiale et les vagues ultérieures de la pandémie de coronavirus, et si les modifications adoptées pour faire face à la pandémie permettront l'acceptation réglementaire des données qui en résultent ou si les données seront suffisantes pour un examen réglementaire, l'effet de ces modifications ne sera pas connu tant que nous n'aurons pas terminé les études en cours, l'analyse des données et soumis les données à un examen réglementaire ;

- notre capacité à établir et à faire respecter les droits de propriété intellectuelle sur nos candidats-médicaments actuels et sur tout candidat-médicament futur que nous pourrions développer ;

- notre capacité à éviter l'interférence de tiers dans les brevets, les recours en matière de propriété intellectuelle ou les actions en violation de la propriété intellectuelle ; et

- les risques liés à COVID-19, la situation de pandémie en cours, la disponibilité des vaccins et le mode de propagation (qui peut dépendre de la persistance ou de l'absence d'anticorps qui, à la date du présent rapport annuel, ne devrait pas dépasser six à douze mois).

Ces facteurs, dont beaucoup sont en dehors de notre contrôle, pourraient entraîner des retards importants ou une incapacité à obtenir les autorisations réglementaires nécessaires ou à commercialiser ou licencier nos candidats-médicaments. Même si les approbations réglementaires sont obtenues, nous pourrions ne jamais être en mesure de commercialiser ou de concéder sous licence avec succès l'un de nos candidats-médicaments. En conséquence, nous ne pouvons pas garantir que nous serons en mesure de générer des revenus suffisants par la vente de nos candidats-médicaments ou de tout autre candidat-médicament que nous pourrions développer plus tard pour poursuivre nos activités ou être rentable.

Nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir une approbation réglementaire pour nos candidats-médicaments conformément aux exigences réglementaires applicables. Le refus, le retard ou les restrictions imposées à une telle approbation empêcheraient, retarderaient ou limiteraient la commercialisation de nos candidats-médicaments et auraient un impact négatif sur notre potentiel à générer des revenus et/ou à lever des fonds, ainsi que sur notre activité et nos résultats d'exploitation.

Pour obtenir l'autorisation de commercialiser nos candidats-médicaments, nous devons fournir à la FDA, à l'EMA et aux autres autorités réglementaires étrangères des données cliniques qui démontrent de manière satisfaisante la sécurité et l'efficacité du candidat-médicament, pour la destination visée dans

le dossier réglementaire applicable. On ne sait actuellement pas quel effet (s'il y en a un) aura la modification des études en cours non liées à la COVID-19 résultant de la pandémie de COVID-19, sur l'acceptabilité des données issues de ces études remaniées. Le développement de produits est un processus long, coûteux et incertain, et un retard ou un échec peut survenir à n'importe quel stade de nos programmes de développement clinique. Un certain nombre de sociétés des secteurs biotechnologique et pharmaceutique ont subi des revers importants lors d'essais cliniques, même après avoir obtenu des données prometteuses lors d'études précliniques ou d'essais cliniques de phase préliminaire. Ces revers ont été causés, entre autres, par de nouvelles découvertes précliniques faites alors que les essais cliniques étaient en cours et par des observations de sécurité ou d'efficacité faites lors d'essais cliniques, y compris des événements indésirables non signalés auparavant. Le succès des essais précliniques et des essais cliniques de phase préliminaire ne garantit pas que les essais cliniques de phase ultérieure seront concluants, et les résultats des essais cliniques menés par d'autres acteurs peuvent ne pas être révélateurs des résultats des essais que nous menons.

La recherche, les essais, la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'approbation, la vente, la commercialisation et la distribution des médicaments et des produits biologiques sont soumis à une réglementation spécifique de la FDA, de l'EMA et d'autres autorités réglementaires étrangères, et cette réglementation diffère d'un pays à l'autre. Nous ne sommes pas autorisés à commercialiser nos médicaments expérimentaux dans l'UE, aux États-Unis ou dans tout autre pays tant qu'ils n'ont pas reçu l'approbation requise des autorités réglementaires compétentes de ces juridictions.

Par ailleurs, en réponse à la pandémie mondiale de COVID-19, le 10 mars 2020, la FDA a annoncé son intention de reporter la plupart des inspections étrangères des infrastructures de fabrication et des produits jusqu'en avril 2020. Par la suite, le 10 juillet 2020, la FDA a annoncé son intention de reprendre certains contrôles sur site d'infrastructures de fabrication nationales soumises à un système de priorisation en fonction du risque. La FDA a l'intention d'utiliser ce système d'évaluation en fonction du risque pour identifier les catégories d'activités de réglementation qui peuvent intervenir dans une zone géographique donnée, allant des inspections les plus essentielles à la reprise de toutes les activités de réglementation. Avec la deuxième vague de COVID-19, si des considérations sanitaires mondiales empêchent la FDA, l'EMA et d'autres autorités réglementaires étrangères de mener leurs inspections, examens ou autres activités réglementaires régulières, cela pourrait avoir un impact significatif sur la capacité de la FDA, de EMA ou d'autres autorités réglementaires étrangères à examiner et à traiter en temps utile les requêtes réglementaires, ce qui pourrait avoir un effet négatif important sur nos activités.

La FDA, l'EMA ou tout autre autorité de réglementation étranger peut retarder, limiter ou refuser l'approbation de nos candidats-médicaments pour de nombreuses raisons, notamment :

- notre incapacité à démontrer de manière satisfaisante à l'autorité qu'un candidat-médicament est sans danger et efficace pour l'utilisation demandée ;

- le rejet par l'autorité de notre protocole d'essai ou de son désaccord avec l'interprétation des données provenant d'études précliniques ou d'essais cliniques, en ce compris les études sur la pandémie de coronavirus ;

- le refus par l'autorité d'accepter les données issues de protocoles modifiés (par exemple, les données recueillies par téléphone en lieu et place des vérifications et visites au bureau ou en personne peuvent ne pas suffire pour obtenir une approbation ou une autorisation réglementaire) ;

- notre incapacité à démontrer que les avantages cliniques et autres d'un candidat-médicament peuvent l'emporter sur la sécurité ou autres risques perçus ;

- l'obligation imposée par l'autorité d'effectuer des études précliniques ou des essais cliniques supplémentaires ;

- la non-approbation par l'autorité du libellé, de l'étiquetage ou des spécifications d'un candidat-médicament ;

- le fait que l'autorité n'approuve pas les procédés ou les équipements de fabrication des fabricants tiers auxquels nous faisons appel ;

- notre incapacité à démontrer de manière satisfaisante à l'autorité que l'approvisionnement en extraits purifiés et notre chaîne d'approvisionnement sont en quantité et qualité suffisantes pour répondre aux exigences des produits ; ou

- la possibilité que les politiques ou les réglementations d'approbation de la FDA, de l'EMA ou des organismes de réglementation étrangers applicables changent de manière significative, rendant nos données cliniques insuffisantes pour l'obtention de l'approbation.

En outre, la législation et la réglementation des programmes accélérés et d'urgence liés à la COVID-19 peuvent être révoquées et retirées si le bilan de santé publique justifie la suppression du statut de pandémie et d'urgence.

Sur le total des produits biotechnologiques et pharmaceutiques en cours de développement, seul un petit pourcentage d'entre eux parvient à mener à bien les processus d'approbation réglementaire applicables et est commercialisé.

Même si nous menons finalement à bien les essais cliniques et obtenons l'approbation de la FDA, de l'EMA ou des autorités étrangères compétentes pour l'un de nos candidats-médicaments, l'autorité compétente peut toujours accorder son approbation sous réserve de la réalisation d'essais cliniques supplémentaires coûteux, qui peuvent être requis après l'approbation. La FDA, l'EMA ou l'autorité étrangère compétente peut également approuver nos candidats-médicaments pour une utilisation plus limitée ou une population de patients plus restreinte que celle que nous avions initialement demandée, et l'autorité compétente peut ne pas approuver nos candidats-médicaments avec l'étiquetage que nous estimons être nécessaire ou souhaitable pour la commercialisation fructueuse de ces candidats-médicaments.

Tout retard ou incapacité dans l'obtention de l'approbation réglementaire appropriée retarderait ou empêcherait la commercialisation de nos candidats-médicaments et aurait un impact négatif important sur nos activités et nos perspectives.

Le développement clinique est un processus long et coûteux dont l'issue est incertaine, et les résultats des études et essais antérieurs peuvent ne pas être indicatifs des résultats des essais futurs.

Les essais cliniques sont coûteux et peuvent durer de nombreuses années, et leur aboutissement est par nature incertain. Un échec ou un retard peut survenir à tout moment au cours des différentes phases, ou étapes, du processus d'essai clinique. Le succès des études précliniques et des premiers essais cliniques ne garantit pas que les essais cliniques ultérieurs seront concluants. Un certain nombre d'entreprises des secteurs biotechnologique, biopharmaceutique et pharmaceutique ont subi des revers importants lors d'essais cliniques, même après des résultats positifs lors d'études précliniques ou d'essais cliniques en phase préliminaire. Ces revers ont été provoqués, entre autres, par de nouvelles découvertes précliniques survenues alors que les essais cliniques étaient en cours et par des observations sur la sécurité ou l'efficacité, faites lors d'essais cliniques, y compris des événements indésirables non signalés auparavant. Les résultats de nos études précliniques ou de nos études in vivo et in vitro fournissent des données très limitées pour des maladies dont la physiopathologie n'est pas bien comprise et peuvent ne pas être indicatifs des résultats d'essais cliniques chez l'Homme. Les candidats-médicaments aux stades avancés des essais cliniques peuvent ne pas présenter les propriétés pharmacologiques ou les caractéristiques de sécurité et d'efficacité souhaitées, bien qu'ils aient progressé dans les études précliniques et les premiers essais cliniques. Malgré les résultats prometteurs des études préliminaires, nous ne pouvons pas être certains que nous ne connaîtrons pas de revers et que nous n'obtiendrons pas de résultats moins prometteurs lors des études avancées. Même si nous sommes en mesure de déclencher et d'achever des essais cliniques, en ce compris des études en cours pendant la pandémie initiale de coronavirus, les données de sécurité et d'efficacité pourraient ne pas être suffisantes pour obtenir l'approbation réglementaire de nos candidats-médicaments.

Nous pourrions connaître des retards dans l'obtention de l'autorisation réglementaire nécessaire pour notre programme clinique MYODA et COVA de Sarconeos (BIO101) et/ou notre programme d'essai clinique MACA pour Macuneos (BIO201), dans l'achèvement de notre essai clinique SARA-INT de phase 2 de Sarconeos (BIO101) et dans le lancement d'autres études et essais prévus. En outre, nous ne pouvons pas être certains que les études ou les essais pour nos candidats-médicaments commenceront à temps, qu'ils ne nécessiteront pas une nouvelle conception, qu'ils ne mobiliseront pas un nombre

suffisant de participants à temps ou qu'ils seront terminés dans les délais prévus, si tant est qu'ils le soient. Les essais cliniques peuvent être retardés ou interrompus pour diverses raisons, notamment en raison de retards ou échecs liés à :

- la FDA, l'EMA ou des autorités réglementaires étrangères comparables en désaccord sur la conception ou la mise en œuvre de nos essais cliniques ;
- des retards dans l'obtention de l'approbation réglementaire pour débuter un essai ;
- la conclusion d'un accord à des conditions acceptables avec les Entreprises de Recherche Contractuelle ou « ERC » (*Contract Research Organization* ou « CRO ») et les sites d'essais cliniques potentiels, dont les conditions peuvent faire l'objet de négociations approfondies et peuvent varier considérablement d'un ERC et d'un site d'essais à l'autre ;
- l'approbation par les Comités de Protection des Personnes (*Institutional Review Board*), de chaque site d'essai ;
- le recrutement d'un nombre suffisant de patients adaptés pour participer à un essai ;
- obtenir que les patients-sujets achèvent un essai ou se présentent pour un suivi post-traitement ;
- les sites cliniques qui dérogent au protocole d'essai ou qui abandonnent un essai ;
- l'impossibilité d'accéder aux sites pour l'initiation, le suivi et la participation des patients en raison de restrictions de voyage ou de quarantaine imposées par les gouvernements nationaux, fédéraux, étatiques ou locaux ;
- la résolution des problématiques de sécurité des participants au test qui surviennent au cours d'un essai ;
- l'ajout d'un nombre suffisant de sites d'essais cliniques ;
- l'approvisionnement en extraits purifiés et une chaîne d'approvisionnement en quantité et en qualité suffisantes pour répondre aux exigences des produits ;
- les problèmes de sécurité découverts durant les études précliniques qui seront menées en même temps que l'essai clinique COVA ;
- la chaîne d'approvisionnement et l'approvisionnement peuvent être lents ou considérablement retardés en raison des restrictions de circulation imposées par COVID-19, des suspensions de service et des fermetures temporaires des frontières internationales ; ou
- l'obtention d'un approvisionnement suffisant en candidats-médicaments pour les études précliniques, les essais cliniques ou la mise à échelle industrielle auprès de fournisseurs tiers.

Nous pouvons être confrontés à de nombreux événements défavorables ou imprévus au cours ou à la suite d'études précliniques et d'essais cliniques qui pourraient retarder ou empêcher notre capacité à obtenir une autorisation de mise sur le marché ou à commercialiser nos candidats-médicaments, notamment :

- nous pouvons recevoir des retours de la part des autorités réglementaires qui nous obligent à modifier la conception de nos essais cliniques ;
- les essais cliniques de nos candidats-médicaments peuvent produire des résultats négatifs ou non concluants, et nous pouvons décider, ou les autorités réglementaires peuvent nous demander, de mener des essais cliniques supplémentaires ou d'abandonner les plans de développement des médicaments ;

- la sélection des patients, la mobilisation de nouveaux patients, la surveillance et la collecte de données peuvent être affectés ou retardés en raison des restrictions imposées par les gouvernements nationaux, fédéraux, étatiques ou locaux en raison de la COVID-19 ;

- le nombre de patients requis pour les essais cliniques de nos candidats-médicaments peut être plus important que nous le prévoyons, l'inscription à ces essais cliniques peut être plus lente que nous le prévoyons ou le taux de participants pouvant abandonner ces essais cliniques peut être plus élevé que ce que nous prévoyons ;

- nos cocontractants tiers peuvent ne pas se conformer aux exigences réglementaires, ne pas maintenir les contrôles de qualité adéquats, ou ne pas être en mesure de nous fournir ou de nous procurer suffisamment d'extraits purifiés pour l'approvisionnement en produits afin de mener et achever les études précliniques ou les essais cliniques de nos candidat-médicaments en temps voulu, si tant est que nous les achevions ;

- nous ou nos chercheurs pourrions devoir suspendre ou interrompre les essais cliniques de nos candidats-médicaments pour diverses raisons, notamment le non-respect des exigences réglementaires, l'incapacité à respecter le protocole d'étude applicable en raison des restrictions liées à la COVID-19, la constatation que nos candidats-médicaments ont des effets secondaires indésirables ou d'autres caractéristiques imprévisibles, ou la constatation que les participants sont exposés à des risques sanitaires inacceptables ;

- les limitations survenant à la suite d'urgences de santé publique, comme la COVID-19 ;

- l'impact, le cas échéant, sur les données des études en cours qui ont été influencées par l'effet de la vague initiale et des vagues ultérieures de la pandémie de coronavirus et, le fait de savoir si les changements pour s'adapter à la pandémie auront un impact sur la recevablité d'un point de vue réglementaire des données ou si elles seront suffisantes pour un examen réglementaire, changements dont nous ne connaîtront pas les conséquences tant que nous n'aurons pas terminé les études en cours, l'analyse des données et soumis les données à un examen réglementaire ;

- le coût des essais cliniques de nos candidats-médicaments pourrait être plus élevé que nous ne le prévoyons ;

- la qualité de nos candidats-médicaments ou d'autres produits nécessaires à la conduite des études précliniques ou des essais cliniques de nos candidats-médicaments peut être insuffisante ou inadéquate ;

- les autorités de réglementation peuvent réviser les exigences d'approbation de nos candidats-médicaments, ou ces exigences peuvent être différentes de celles que nous anticipons ; et

- de futurs collaborateurs peuvent mener des essais cliniques d'une manière qu'ils estiment bénéfique pour eux mais qui n'est pas optimale pour nous.

- Si nous sommes amenés à réaliser des essais cliniques ou d'autres tests supplémentaires sur nos candidats-médicaments en plus de ceux que nous envisageons actuellement, si nous ne sommes pas en mesure de mener à bien les essais cliniques de nos candidats-médicaments ou d'autres tests, si les résultats de ces essais ou tests ne sont pas positifs ou ne sont que partiellement positifs ou s'il existe des préoccupations en matière de sécurité, nous risquons :

- des coûts non prévus ;

- d'être retardés dans l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de nos candidats-médicaments ou, ne pas l'obtenir du tout ;

- d'obtenir une autorisation de mise sur le marché dans seulement certains pays ;

- d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour des applications ou des populations de patients qui ne sont pas aussi larges que prévu ou souhaité ;

- d'obtenir une autorisation de mise sur le marché avec un étiquetage qui induit des restrictions importantes en matière de consommation ou de distribution ou des consignes de sécurité, en ce compris des consignes encadrés ;

- d'être soumis à des exigences supplémentaires en matière d'essais après la commercialisation ; ou

- de voir le traitement retiré du marché après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché.

Nous pourrions également être confrontés à des retards si un essai clinique est suspendu ou interrompu, de notre fait, du fait des CPP, des institutions dans lesquelles ces essais sont menés, par le Comité de Surveillance et de Suivi ou « CSS » (*Data Safety Monitoring Board* ou « *DSMB* »), pour les essais y étant relatifs ou par la FDA, l'EMA ou d'autres autorités réglementaires. Ces autorités peuvent suspendre ou mettre fin à un essai clinique en raison d'un certain nombre de facteurs, en ce compris l'incapacité à mener à bien un essai clinique conformément aux exigences réglementaires ou à nos protocoles cliniques, l'inspection des opérations d'essai clinique ou du site d'essai par la FDA, l'EMA ou d'autres autorités de réglementation entraînant une suspension clinique, des problèmes de sécurité inattendus ou des effets secondaires indésirables, l'incapacité à démontrer un bienfait dans l'utilisation d'un médicament, des changements dans les réglementations gouvernementales ou les mesures administratives ou le manque de financement adéquat pour poursuivre l'essai clinique.

En outre, la conduite d'essais cliniques dans des pays étrangers présente des risques supplémentaires pouvant retarder leur achèvement. Ces risques comprennent le non-respect du protocole clinique par les patients inscrits dans les pays étrangers en raison de divergences dans les services de santé ou les usages culturels, la gestion des charges administratives supplémentaires inhérentes aux régimes réglementaires étrangers, ainsi que les risques politiques et économiques liés à ces pays étrangers, y compris l'application par ces derniers des restrictions COVID-19 sur la circulation et le mode de vie.

Les chercheurs principaux de nos essais cliniques peuvent occasionellement nous servir de conseillers scientifiques ou de consultants et peuvent recevoir une rémunération en espèces ou en actions en contrepartie de ces services. Si ces liens et toute compensation connexe entraînent des conflits d'intérêts apparents ou réels, ou si une autorité de régulation estime que la relation financière peut avoir affecté la bonne interprétation de l'essai, l'authenticité des données recueillies sur le site d'essai clinique concerné peut être remise en question et l'utilité de l'essai clinique lui-même peut être remise en question, ce qui pourrait entraîner le retard ou le rejet de la demande de mise sur le marché que nous présentons. Un tel retard ou rejet pourrait nous empêcher d'obtenir ou retarder la commercialisation de nos candidats-médicaments actuels ou futurs.

Si nous subissons des retards dans l'achèvement, ou l'arrêt, d'une étude préclinique ou d'un essai clinique de nos candidats-médicaments, les perspectives commerciales de nos candidats-médicaments peuvent être compromises, et notre capacité à générer des revenus à partir de l'un de ces candidats-médicaments sera retardée ou anéantie. En outre, tout retard dans l'achèvement de nos essais cliniques pourrait augmenter nos coûts, ralentir le développement de nos candidats-médicaments et le processus d'approbation et compromettre notre capacité à commercialiser nos produits et à générer des revenus. Chacun de ces événements pourrait nuire considérablement à notre activité, à notre situation financière et à nos perspectives. En outre, nombre des facteurs qui causent ou entraînent un retard dans le début ou l'achèvement des essais cliniques peuvent également conduire au refus d'approbation réglementaire de nos candidats-médicaments. Si un ou plusieurs de nos candidats-médicaments s'avéraient inefficaces, dangereux ou non viables sur le plan commercial, l'ensemble de notre plateforme et de notre portefeuille de produits n'aurait que peu de valeur, voire aucune, ce qui aurait un effet négatif important sur notre activité, notre situation financière, nos résultats d'exploitation et nos perspectives.

Si nous rencontrons des difficultés pour recruter des patients pour nos essais cliniques, nos activités de développement clinique pourraient être retardées ou affectées de manière négative.

L'achèvement en temps voulu des essais cliniques conformément à leur protocole respectif dépend, entre autres, de notre capacité à mobiliser un nombre suffisant de patients qui resteront dans cet essai jusqu'à sa clôture. Nous pouvons rencontrer des difficultés dans le recrutement des patients pour nos essais cliniques pour diverses raisons. Le recrutement des patients dépend de nombreux facteurs, notamment :

- des critères d'éligibilité des patients définis dans le protocole ;

- de la quantité de patients nécessaire pour l'analyse des principaux paramètres de l'essai ;
- de la proximité physique des patients des sites d'essai ;
- de la capacité des patients à être examinés sur les sites d'étude, compte tenu des risques de confinement dus à la pandémie de COVID-19 ;
- la conception de l'essai clinique ;
- l'inscription des patients peut être retardée en raison des quarantaines qui entravent les déplacements des patients ou des préoccupations des patients concernant la gestion des structures et de l'interaction avec le personnel médical ;
- notre capacité à recruter des chercheurs pour les essais cliniques ayant les compétences et l'expérience appropriées ;
- les perceptions des cliniciens et des patients quant aux bienfaits potentiels du candidat-médicament étudié par rapport aux autres traitements disponibles, y compris tout nouveau médicament qui pourrait être approuvé pour les applications que nous étudions ; et
- notre capacité à obtenir et à conserver les consentements des patients.

En outre, nos essais cliniques peuvent entrer en concurrence avec d'autres essais cliniques pour des candidats-médicaments qui sont dans les mêmes domaines thérapeutiques que nos candidats-médicaments, et cette concurrence réduira le nombre et les types de patients à notre disposition, car certains patients qui auraient pu choisir de s'inscrire à nos essais pourraient plutôt choisir de s'inscrire à un essai mené par l'un de nos concurrents. Comme le nombre de chercheurs cliniques qualifiés est limité, nous pouvons mener certains de nos essais cliniques sur les mêmes sites d'essais cliniques que ceux utilisés par certains de nos concurrents, ce qui réduira le nombre de patients disponibles pour nos essais dans ce type de site d'essais cliniques.

Les retards dans le recrutement des patients peuvent entraîner une augmentation des coûts ou peuvent affecter le calendrier ou le résultat des essais cliniques prévus, ce qui pourrait empêcher l'achèvement de ces essais et nuire à notre capacité à faire progresser le développement de nos candidats-médicaments.

Nos candidats-médicaments peuvent causer des effets secondaires indésirables ou avoir d'autres caractéristiques qui pourraient retarder ou empêcher leur approbation réglementaire, limiter le profil commercial d'un label approuvé ou entraîner des conséquences négatives importantes après l'approbation de la commercialisation, le cas échéant.

Les effets secondaires indésirables causés par nos candidats-médicaments pourraient nous obliger ou obliger les autorités réglementaires à interrompre, retarder ou arrêter les essais cliniques et pourraient entraîner un marquage plus restrictif ou le retard ou le refus de l'approbation réglementaire par la FDA, l'EMA ou des autorités réglementaires étrangères comparables. Par exemple, l'un de nos médicaments, le Sarconeos (BIO101), a été identifié comme ayant un potentiel d'abus ou de détournement d'utilisation de l'effet anabolique recherché par les culturistes et les sportifs. Il est conseillé aux participants aux études cliniques sur le Sarconeos (BIO101) de ne laisser personne accéder au médicament objet de l'essai et les chercheurs demandent spécifiquement aux sujets patients de ne pas partager leur médicament. Ce risque est susceptible de devenir plus important après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, et l'étiquette du médicament, si elle est approuvée, pourra comporter des avertissements et des restrictions sur l'utilisation et la distribution du produit.

Si des effets secondaires inappropriés surviennent lors du développement de nos candidats-médicaments, nous, la FDA, l'EMA, les CPP, des institutions dans lesquelles nos études sont menées, ou le CSS, pourrions suspendre ou interrompre nos essais cliniques, ou la FDA, l'EMA ou des autorités réglementaires étrangères comparables pourraient nous ordonner de cesser les essais cliniques ou refuser l'approbation de nos candidats-médicaments pour une ou toutes les applications ciblées. Les effets secondaires liés au traitement pourraient également affecter le recrutement des patients ou la capacité

des patients recrutés à achever l'un de nos essais cliniques ou entraîner des réclamations potentielles en matière de responsabilité du fait des produits. En outre, ces effets secondaires pourraient ne pas être reconnus ou gérés de manière appropriée par le personnel médical soignant. Le fait de ne pas reconnaître ou de ne pas maîtriser les effets secondaires potentiels de nos candidats-médicaments pourrait entraîner des préjudices pour les patients. Chacun de ces événements peut nuire considérablement à notre activité, notre situation financière et nos perspectives.

Si nos candidats-médicaments sont utilisés en combinaison avec d'autres médicaments ou traitements, il peut y avoir des interactions négatives entre eux. Nous prévoyons de mener des études afin d'évaluer les risques d'interactions de nos candidats-médicaments avec d'autres médicaments et traitements pris ensemble. Toutefois, il ne peut être garanti que nos candidats-médicaments n'auront pas d'interactions négatives avec d'autres médicaments ou traitements non couverts par nos études ou que ces interactions ne seront pas révélées avant la commercialisation des produits. Ces interactions pourraient avoir des effets secondaires indésirables, non acceptables ou non détectés, ou pourraient réduire ou détruire l'efficacité de nos candidats-médicaments, ce qui pourrait diminuer le potentiel commercial de nos candidats-médicaments, ralentir leur développement et, par conséquent, avoir un effet négatif important sur nos activités, notre situation financière et nos perspectives.

Même si nous parvenons à faire progresser l'un de nos candidats-médicaments à travers les essais cliniques, ces essais ne comprendront probablement qu'un nombre limité de sujets-patients et une durée limitée d'exposition à nos candidats-médicaments. Par conséquent, nous ne pouvons être assurés que les effets indésirables de nos candidats-médicaments ne seront pas découverts lorsqu'un nombre significativement plus important de patients seront exposés au candidat-médicament. En outre, les essais cliniques peuvent ne pas être suffisants pour déterminer l'effet et les conséquences sur la santé de la prise de nos candidats-médicaments sur une période de plusieurs années. Certains protocoles d'essais cliniques qui sont révisés en raison de la pandémie actuelle de COVID-19 peuvent également rendre plus difficile l'identification précoce des dangers potentiels.

Si l'un de nos candidats-médicaments reçoit une autorisation de mise sur le marché, et que nous ou d'autres acteurs identifient plus tard les effets secondaires indésirables causés par ces produits, un certain nombre de conséquences négatives potentiellement importantes, pourrait en résulter, notamment :

- les autorités réglementaires peuvent révoquer leur approbation du produit ;
- nous pouvons être amenés à rappeler un produit ou à modifier le procédé d'administration aux patients ;
- des restrictions supplémentaires peuvent être imposées à la commercialisation du produit en question ou aux procédés de fabrication du produit ou de tout composant de celui-ci ;
- les autorités réglementaires peuvent exiger l'ajout de mentions sur l'étiquette, telles qu'un avertissement à encadré noir ou d'autres avertissements, y compris un avertissement d'abus potentiel ;
- nous pouvons être amenés à mettre en œuvre une Stratégie d'Evaluation et d'Atténuation des Risques ou « SEAR » (Risk Evaluation and Mitigation Strategy ou « REMS ») ou à créer un Guide des Médicaments (Medication Guide) décrivant les risques de tels effets secondaires pour le distribuer aux patients ;
- nous pourrions être poursuivis et tenus pour responsables des préjudices causés aux patients ;
- les ventes de notre produit pourraient diminuer de manière significative et le produit pourrait devenir moins compétitif ; et
- notre réputation pourrait en être affectée.

L'un des évènements ci-dessus pourrait nous empêcher d'obtenir ou de préserver l'acceptation par le marché du candidat-médicament particulier, s'il est approuvé, et entraîner la perte de revenus substantiels pour nous, ce qui aurait un effet négatif important sur nos résultats d'exploitation et nos

activités. En outre, si un ou plusieurs de nos candidats-médicaments s'avéraient dangereux, l'ensemble de notre plateforme et de notre portefeuille pourrait être affecté, ce qui aurait un effet négatif important sur nos activités, notre situation financière, nos résultats d'exploitation et nos perspectives.

Même si nos candidats-médicaments actuels ou tout futur candidat-médicament obtiennent une autorisation réglementaire, ils pourraient ne pas atteindre le stade de large adoption et utilisation par les médecins et les patients, qui est nécessaire au succès commercial.

Même si un ou plusieurs de nos candidats-médicaments reçoivent les autorisations réglementaires nécessaires, le succès commercial de l'un de nos candidats-médicaments actuels ou futurs dépendra substantiellement du niveau d'adoption et d'utilisation à grande échelle du produit par les médecins et les patients dans le cadre des utilisations approuvées. Nos candidats-médicaments pourraient ne pas connaître de succès commercial. Pour diverses raisons, notamment des facteurs concurrentiels, la tarification ou les préférences des médecins, le remboursement par les assurances, le degré et le taux d'adoption par les médecins et les patients de nos candidats-médicaments actuels ou futurs, s'ils sont approuvés, dépendront d'un certain nombre de facteurs, dont les suivants :

- les utilisations cliniques pour lesquelles le produit est autorisé et la demande des patients pour des produits autorisés qui servent ces usages ;
- la sécurité et l'efficacité de notre produit par rapport aux autres traitements disponibles ;
- la possibilité d'adhérer à des protocoles renforcés relatifs au détournement du médicament Sarconeos (BIO101) qui peut être potentiellement détourné par les culturistes et autres sportifs ;
- la possibilité d'obtenir une couverture et un remboursement adéquat de la part des régimes de soins, des assureurs et autres organismes payeurs de soins de santé pour tous nos candidats-médicaments qui pourraient être approuvés ;
- l'acceptation par les médecins, les cliniques et les patients du produit en tant que traitement sûr et efficace ;
- la suppression de tout préjugé des médecins ou des patients à l'égard de certaines méthodes thérapeutiques pour le traitement d'indications approuvées ;
- la perception erronée du public concernant l'utilisation de nos traitements, ou les préjugés du public à l'encontre des entreprises « anti-âge » ;
- la satisfaction des patients quant à la gestion et à l'efficacité de nos candidats-médicaments et à l'expérience globale de traitement, y compris, par exemple, la convenance de tout schéma posologique et de toute méthode de stockage ;
- le tarif du traitement avec nos candidats-médicaments par rapport aux traitements alternatifs et aux taux de remboursement, le cas échéant, et la disposition à payer pour le produit, s'il est approuvé, des compagnies d'assurance et autres tiers payeurs, des médecins et des patients ;
- le calendrier de mise sur le marché du candidat-médicament ainsi que des produits concurrents ;
- les revenus et la rentabilité que nos produits peuvent offrir à un médecin par rapport aux thérapies alternatives ;
- l'existence et la gravité des effets secondaires ;
- les limitations ou les avertissements figurant sur l'étiquetage approuvé de nos produits ;
- toute exigence d'une autorité de réglementation pour entreprendre une SEAR ;
- l'efficacité de nos efforts de vente, de marketing et de distribution ;
- la COVID-19 peut être substantiellement éradiquée avant que nous ne développions une thérapie efficace dans le cadre du programme clinique COVA par un ou plusieurs des vaccins dont l'utilisation

a été ou pourrait être autorisée dans un futur proche, ou, la thérapie produite par le programme clinique COVA peut ne pas être efficace contre d'autres coronavirus ou des coronavirus futurs, ce qui réduit ou élimine la pertinence de cette thérapie pour traiter la maladie ;

- le virus du SRAS-CoV-2 pourrait développer une résistance à notre traitement mis au point dans le cadre du programme clinique COVA, ce qui pourrait affecter toute demande à long terme ou tout potentiel de vente de nos traitements potentiels ;

- une publicité négative concernant nos produits ou une publicité favorable sur les produits concurrents ; et

- les éventuelles réclamations en matière de responsabilité du fait des produits.

Nous ne pouvons pas vous garantir que nos candidats-médicaments actuels ou futurs, s'ils sont approuvés, seront largement acceptés sur le marché par les médecins et les patients. Tout échec de nos candidats-médicaments qui obtiennent une approbation réglementaire, à obtenir l'acceptation du marché ou le succès commercial aurait un effet négatif sur nos résultats d'exploitation.

Nous faisons appel à des tiers pour fournir les matières premières nécessaires à nos candidats-médicaments et pour assurer les approvisionnements précliniques et cliniques de nos candidats-médicaments et nous avons l'intention de faire appel à des tiers pour assurer les approvisionnements commerciaux de tout candidat-médicament approuvé. La perte de ces fournisseurs ou fabricants, ou leur incapacité à se conformer aux exigences réglementaires applicables ou à nous fournir les quantités suffisantes de produits à des niveaux de qualité ou de tarification acceptables affecterait de manière significative et négative nos activités.

Nous n'avons pas, et nous n'avons pas l'intention de construire ou de développer une infrastructure ou des capacités internes nécessaires à l'approvisionnement en matières premières pour produire nos candidats-médicaments et/ou pour fabriquer nos candidats-médicaments à une échelle préclinique, clinique ou commerciale.

Le Sarconeos (BIO101) est une solution de purification de qualité pharmaceutique de la 20-hydroxyecdysone, qui est dérivée de la Cyamnotis sp ou Stemmacantha sp, une plante cultivée en Chine et utilisée à des fins médicinales dans la médecine traditionnelle chinoise. Il existe un nombre limité de cultivateurs de cette plante et de fournisseurs de matériel végétal et nous devons tenir compte du délai nécessaire pour cultiver des quantités suffisantes de la plante pour répondre à nos besoins. À l'heure actuelle, nous dépendons d'un seul fournisseur pour les quantités de plantes dont nous avons besoin pour nos essais cliniques. Nous n'avons pas conclu d'accord d'approvisionnement à long terme avec ce fournisseur. Nous avons déjà obtenu des lots conformes aux BPF, des lots produits conformément aux BPF de Sarconeos (BIO101) pour nos essais cliniques SARA-INT phase 2 et COVA phase 2/3 en cours et nous pensons pouvoir obtenir des quantités suffisantes pour nos programmes cliniques SARA, COVA et MYODA grâce à notre chaîne d'approvisionnement actuelle jusqu'à l'approbation réglementaire et/ou l'autorisation de mise sur le marché. Si notre fournisseur actuel n'est pas en mesure de fournir des quantités suffisantes de l'usine pour produire Sarconeos (BIO101) pour de futurs essais cliniques, notre capacité à obtenir l'approbation réglementaire pour Sarconeos (BIO101) serait affectée. Si nous obtenons l'approbation réglementaire, nous aurons probablement besoin de quantités importantes de plantes pour produire Sarconeos (BIO101) pour le développement commercial. Si notre fournisseur actuel n'est pas en mesure de fournir des quantités suffisantes de la plante pour produire Sarconeos (BIO101) et si nous ne pouvons pas trouver une source alternative, notre capacité à commercialiser Sarconeos (BIO101) serait compromise. Afin de résoudre ce problème, nous évaluons des méthodes alternatives pour la production de 20-hydroxyecdysone afin d'optimiser la chaîne d'approvisionnement pour répondre à nos besoins commerciaux prévisionnels.

Macuneos (BIO201) est une purification de qualité pharmaceutique de la norbixine, qui est dérivée des graines de Bixa orellana L., une plante traditionnellement utilisée à des fins médicinales en Amazonie et actuellement utilisée pour produire un colorant alimentaire dans de nombreux pays. Bien que cette plante soit plus largement disponible, il existe un nombre limité de fournisseurs de cette matière végétale qui pourraient répondre à notre exigence de qualité. Actuellement, nous dépendons d'un seul fournisseur pour les quantités de plantes dont nous aurons besoin pour notre programme clinique MACA. Nous n'avons pas conclu d'accord d'approvisionnement à long terme avec ce fournisseur. Si notre fournisseur actuel n'est pas en mesure de fournir un approvisionnement suffisant pour produire du Macuneos (BIO201) pour de futurs essais cliniques, notre capacité à obtenir l'approbation réglementaire du Macuneos (BIO201) en serait affectée. Si nous

obtenons l'approbation réglementaire, nous aurons probablement besoin de quantités substantielles de plantes pour produire des Macuneos (BIO201) pour le développement commercial. Si notre fournisseur actuel n'est pas en mesure de fournir des quantités suffisantes de plantes pour produire des Macuneos (BIO201) et si nous ne pouvons pas trouver une source alternative, notre capacité à commercialiser des Macuneos (BIO201) serait compromise. Afin de résoudre ce problème, nous évaluons des méthodes alternatives de production de norbixine afin d'optimiser la chaîne d'approvisionnement pour répondre à nos besoins commerciaux prévisionnels.

Notre partenaire de fabrication sous contrat pour Sarconeos (BIO101) et Macuneos (BIO201) est Patheon, une filiale de Thermo Fisher Scientific, située en Allemagne. Nous n'avons pas conclu d'accord de production à long terme avec Patheon ou tout autre fabricant contractuel.

Les infrastructures utilisées par notre fabricant contractuel pour la fabrication de nos candidats-médicaments sont soumises à diverses exigences réglementaires et peuvent être soumises à l'inspection de la FDA, de l'EMA ou d'autres autorités réglementaires. Nous ne contrôlons pas le processus de fabrication de notre partenaire de fabrication sous contrat et sommes complètement dépendants de lui pour ce qui est du respect des exigences réglementaires, connues sous le nom de BPF. Si notre fabricant sous contrat ne peut pas produire des matériaux conformes à nos spécifications et aux exigences réglementaires strictes de la FDA, de l'EMA ou d'autorités réglementaires comparables dans des juridictions étrangères, nous pourrions ne devoir plus faire appel à leurs installations de fabrication pour la fabrication de nos candidats-médicaments. En outre, nous avons un contrôle limité sur la capacité de notre fabricant sous contrat à maintenir un contrôle qualité, une assurance qualité et un personnel qualifié adéquats. Si la FDA, l'EMA ou une autorité réglementaire étrangère comparable juge ces infrastructures inadéquates pour la fabrication de nos candidats-médicaments ou si ces infrastructures font l'objet de mesures d'exécution à l'avenir ou sont inadéquates pour une autre raison, nous risquons de devoir trouver d'autres infrastructures de fabrication, ce qui aurait un impact significatif sur notre capacité à développer, obtenir une approbation réglementaire ou commercialiser nos candidats-médicaments. Tout retard important ou problème de contrôle de la qualité concernant la fourniture d'un candidat-médicament, ou de ses composants de matières premières, pour une étude ou un essai en cours pourrait retarder considérablement l'achèvement de nos études précliniques ou de nos futurs essais cliniques, des essais de produits et l'approbation réglementaire potentielle de nos candidats-médicaments. En outre, les quarantaines, les fermetures, les confinements et autres restrictions liées à la COVID-19 ou à d'autres maladies infectieuses, ou la perception que de tels événements, ou des décisions gouvernementales ou autres restrictions sur la conduite des opérations commerciales pourraient se produire, risquent d'avoir un impact sur le personnel des établissements de fabrication, ce qui pourrait perturber notre chaîne d'approvisionnement.

Si l'un de nos candidats-médicaments est approuvé par la FDA, l'EMA et/ou des autorités réglementaires étrangères comparables et que nous choisissons de commercialiser ce candidat-médicament de manière indépendante, nous devrons faire appel à des fabricants pour l'approvisionnement commerciale de ces candidats-médicaments. Toutefois, nous pourrions ne pas être en mesure de conclure un tel accord ou de le conclure à des conditions commercialement raisonnables, ce qui pourrait avoir un impact négatif important sur nos activités. En outre, si les activités d'un ou de plusieurs de nos fabricants ou fournisseurs tiers sont perturbées, ou si nous ne sommes pas en mesure de conclure des accords pour la fourniture commerciale de nos candidats-médicament, nous ne disposerons d'aucun autre moyen de produire nos candidats-médicaments tant que les installations concernées ne seront pas remises en état ou que Biophytis ou nos fournisseurs n'aurons pas obtenu d'autres équipements de fabrication ou sources d'approvisionnement. Notre capacité à faire progresser nos programmes précliniques et cliniques pourrait être sensiblement et négativement affectée si l'un des fournisseurs tiers sur lesquels nous comptons devait faire face à un défi commercial important, à une perturbation ou à un échec en raison de difficultés financières ou une faillite, de difficultés liées à d'autres clients telles que des problématiques de conformité réglementaire ou de qualité, ou d'autres problèmes financiers, juridiques, réglementaires ou réputationnels. En outre, tout dommage ou destruction des installations ou des équipements de nos fabricants ou fournisseurs tiers peut nuire considérablement à notre capacité à fabriquer nos candidats-médicaments en temps voulu.

En outre, pour fabriquer nos candidats-médicaments dans les quantités que nous estimons indispensables pour répondre à la demande anticipée du marché, nos fabricants tiers devraient probablement augmenter leur capacité de fabrication et, dans certains cas, nous pourrions être amenés à devoir trouver d'autres sources d'approvisionnement commercial, ce qui pourrait entraîner des difficultés importantes et nécessiter des autorisations réglementaires supplémentaires. Les restrictions liées à la COVID-19 créent un risque que nous ne puissions pas développer ou augmenter notre capacité de fabrication en temps utile ou que nous n'ayons pas accès à la logistique ou aux canaux d'approvisionnement nécessaires. En outre, le développement de capacités de fabrication à l'échelle commerciale pourrait nous obliger, ainsi qu'obliger nos fabricants tiers, à investir des fonds supplémentaires importants et à embaucher et conserver le personnel

technique qui possède l'expérience nécessaire en matière de fabrication. Il est possible que nous ou nos fabricants tiers ne puissions pas réussir à augmenter la capacité de fabrication existante en temps voulu, voire pas du tout. Si nos fabricants ou nous-mêmes ne sommes pas en mesure d'acheter les matières premières nécessaires à la fabrication de nos candidats-médicaments à des conditions acceptables, à des niveaux de qualité suffisants ou en quantité adéquate, le cas échéant, le lancement commercial de nos candidats-médicaments ou de tout candidat-médicament futur risque d'être retardé ou encore, il pourrait y avoir une pénurie d'approvisionnement, ce qui compromettrait notre capacité à générer des revenus de la vente de ces candidats-médicaments, s'ils sont approuvés.

Nous faisons appel à des tiers dans la conduite de toutes nos études précliniques et de tous nos essais cliniques et envisageons de faire appel à des tiers dans la conduite de tous nos futurs essais cliniques. Si ces tiers ne s'acquittent pas avec succès de leurs obligations contractuelles, ne respectent pas les exigences réglementaires applicables ou ne respectent pas les délais prévus, nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir l'approbation réglementaire pour nos candidats-médicaments.

Nous n'avons actuellement pas la capacité de mener de manière indépendante des études précliniques conformes aux exigences réglementaires, connues sous le nom de Bonnes Pratiques de Laboratoire ou « BPL » (*Good Laboratory Practice* ou « *GLP* »). Nous n'avons pas non plus la capacité de mener de manière indépendante des essais cliniques. La FDA, l'EMA et les autorités réglementaires d'autres juridictions exigent que nous nous conformions aux réglementations et aux normes, communément appelées Bonnes Pratiques Cliniques ou « BPC » (*Good Clinical Practice* ou « *GCP* »), pour la conduite, le contrôle, l'enregistrement et la communication des résultats des essais cliniques, afin de garantir que les données et les résultats sont scientifiquement crédibles et précis et que les sujets des essais sont correctement informés des risques potentiels associés à leur participation aux essais cliniques. Nous comptons sur les institutions médicales, les enquêteurs cliniques, les laboratoires sous contrat et d'autres tiers, tels que les ERC, pour mener des études précliniques conformes aux BPL et des essais cliniques conformes aux BPC sur nos candidats-médicaments de manière appropriée et dans les délais. Bien que nous ayons des accords régissant leurs activités, nous ne contrôlons que certains aspects de leurs activités et n'avons qu'une influence limitée sur leurs performances réelles. Les tiers avec lesquels nous passons des contrats pour l'exécution de nos études précliniques conformes aux BPL et de nos études cliniques conformes aux BPC jouent un rôle important dans la conduite de ces études et essais ainsi que dans la collecte et l'analyse des données qui en découlent. Ces tiers ne sont pas nos employés et, à l'exception des restrictions imposées par nos contrats avec ces tiers, nous n'avons qu'une capacité limitée à contrôler la quantité ou le calendrier des ressources qu'ils consacrent à nos programmes. En outre, les tiers peuvent avoir des politiques liées à la COVID-19 qui leur sont propres, qui peuvent créer des retards ou des interruptions de service, y compris une politique de travail à domicile temporaire qui entraîne une réduction de la productivité de la main-d'œuvre. Bien que nous nous appuyions sur ces tiers pour mener à bien nos études précliniques conformes aux BPL et nos essais cliniques conformes aux BPC, nous restons responsables lorsqu'il s'agit de veiller à ce que chacune de nos études précliniques et chacun de nos essais cliniques conformes aux BPL soient menés conformément à leurs plans et protocoles d'investigation et aux lois et règlements applicables, et notre dépendance à l'égard des ERC ne nous libère pas de nos responsabilités réglementaires.

Nombre des tiers avec lesquels nous contractons peuvent également avoir des relations avec d'autres entités commerciales, y compris nos concurrents, pour lesquelles ils peuvent également mener des essais cliniques ou d'autres activités de développement de médicaments qui pourraient nuire à notre position concurrentielle. Si les tiers qui mènent nos études précliniques ou nos essais cliniques ne remplissent pas correctement leurs devoirs ou obligations contractuels, connaissent des difficultés, des perturbations ou des échecs commerciaux importants, ne respectent pas les délais prévus, résilient les accords conclus avec notre entité ou doivent être remplacés, ou si la qualité ou l'exactitude des données qu'ils obtiennent est compromise en raison de leur non-respect de nos protocoles ou des BPC, ou pour toute autre raison, nous pouvons être amenés à conclure de nouveaux accords avec d'autres tiers. Cela pourrait être difficile, coûteux ou impossible, et nos études précliniques ou essais cliniques pourraient devoir être prolongés, retardés, interrompus ou répétés. En conséquence, nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir l'approbation réglementaire en temps voulu, ou pas du tout, pour le candidat-médicament concerné, nos résultats financiers et les perspectives commerciales de nos candidats-médicament seraient affectés, nos coûts pourraient augmenter et notre capacité à générer des revenus pourrait être retardée.

Nous sommes exposés à une concurrence importante dans un environnement de mutation technologique et scientifique rapide, et nos candidats-médicaments, s'ils sont approuvés, seront confrontés à une concurrence importante et notre incapacité à faire face à une concurrence sérieuse pourrait nous empêcher d'atteindre une pénétration significative du marché. Un certain nombre de

nos concurrents disposent de ressources nettement plus importantes que les nôtres et il se peut que nous ne soyons pas en mesure de leur faire concurrence avec succès.

Les industries biotechnologiques et pharmaceutiques, en particulier, se caractérisent par des technologies qui progressent sans cesse, une concurrence intense et un fort accent mis sur le développement de méthodes thérapeutiques exclusives. De nombreuses entreprises sont engagées dans le développement, le brevetage, la fabrication et la commercialisation de produits de santé concurrentiels par rapport à ceux que nous développons. Nous sommes confrontés à la concurrence d'un certain nombre de sociétés, telles que des sociétés pharmaceutiques, des sociétés de médicaments génériques, des sociétés de biotechnologie et des instituts universitaires et de recherche, dont beaucoup disposent de ressources financières, de capacités de marketing, de forces de vente, de capacités de fabrication, de capacités de recherche et de développement, d'expertise en matière d'essais cliniques, de portefeuilles de propriété intellectuelle, d'expérience dans l'obtention de brevets et d'approbations réglementaires pour les candidats-médicaments et autres, plus importantes que les nôtres. Certaines des entreprises qui proposent des produits concurrents disposent également d'une large gamme d'autres types de produits, d'importantes forces de vente directe et de rapports à long terme avec les médecins que nous ciblons, ce qui pourrait entraver nos efforts de pénétration du marché. Les fusions et acquisitions dans le secteur de la biotechnologie et de l'industrie pharmaceutique peuvent entraîner une concentration encore plus importante des ressources sur un nombre plus restreint de nos concurrents. Les entreprises plus petites ou en phase de démarrage peuvent également s'avérer être des concurrents importants, notamment par le biais d'accords de collaboration avec des entreprises grandes et bien établies. Ces entreprises concurrentes nous font également concurrence pour le recrutement et le maintien en poste de personnel scientifique et de gestion qualifié, pour la création de sites d'essais cliniques et l'enregistrement des patients pour les essais cliniques, ainsi que pour l'acquisition de technologies complémentaires ou nécessaires à nos programmes. En outre, certains de nos candidat-médicaments, s'ils sont approuvés, peuvent concurrencer d'autres produits qui traitent des maladies liées à l'âge, y compris les traitements en vente libre, prenant une partie du budget discrétionnaire de certains patients et pour les médecins dans le cadre de leurs pratiques cliniques.

Nous savons que d'autres entreprises cherchent à développer des traitements pour prévenir ou traiter les maladies liées au vieillissement par diverses voies biologiques. Pour la sarcopénie (dystrophie musculaire liée à l'âge), Sarconeos (BIO101) est actuellement le plus avancé dans le développement clinique étant donné les récents échecs des inhibiteurs de la myostatine (le dernier est le bimagrumab, qui a été développé par Novartis et a échoué dans les études cliniques de phase 2). En effet, le principal défi est de pouvoir identifier la population cible optimale compte tenu de la dynamique des critères de diagnostic. Les récents échecs, combinés à cette dynamique, peuvent dissuader les grandes entreprises pharmaceutiques de revenir sur le sujet. Bien qu'il existe de nombreuses études cliniques avec de nouveaux candidats-médicaments pour traiter la COVID-19, nous pensons que Sarconeos (BIO101) est le candidat-médicament le plus avancé pour le traitement de l'insuffisance respiratoire associée à la COVID-19, ciblant spécifiquement le SRA déséquilibré par SARS-CoV-2

Pour la DMD (myopathie de Duchenne**)**, l'accent mis actuellement sur les patients non ambulatoires présentant des signes de détérioration respiratoire nous met en position de devenir l'une des entreprises les plus avancées développant des médicaments pour cette population. Santhera Therapeutics, qui développait l'idébénone pour cette indication, a récemment arrêté son étude de phase 2/3 et n'investit plus dans ce domaine. Pour la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) sèche, nous pensons que nous serons en concurrence avec un certain nombre de sociétés qui développent des médicaments pour traiter cette maladie, par exemple, Allegro Ophthalmics, Apellis Pharmaceuticals, Astellas, Hemera Biosciences, Ionis Pharmaceuticals, Ophthotech Corporation et Roche et Stealth Biotherapeutics.

Certains traitements alternatifs proposés par les concurrents peuvent être disponibles à des prix plus bas et offrir une plus grande efficacité ou de meilleurs profils de sécurité. En outre, il pourrait être découvert que des produits actuellement approuvés ont une application pour le traitement des maladies liées à l'âge en général, ce qui pourrait donner à ces produits des avantages significatifs en matière de réglementation et de synchronisation du marché par rapport à n'importe lequel de nos candidats-médicaments. Nos concurrents pourraient également obtenir l'approbation de la FDA, de l'EMA ou d'autres organismes de réglementation pour leurs produits plus rapidement que nous et pourraient obtenir l'exclusivité des produits orphelins de la FDA ou de l'EMA pour les indications que nos candidats-médicaments ciblent, amenant nos concurrents à établir une position forte sur le marché avant que nous puissions y entrer. Les traitements systémiques ou non systémiques nouvellement développés, qui remplacent les thérapies existantes qui ne sont actuellement utilisées que pour les patients souffrant de maladies graves, pourraient également avoir des effets secondaires moindres ou des prix réduits par rapport aux thérapies actuelles, les rendant plus attrayants pour les patients souffrant de maladies légères à modérées. Même si un produit générique ou un produit en vente libre est

moins efficace que nos candidats-médicaments, il peut être adopté plus rapidement par les médecins et les patients que nos candidats-médicaments concurrents en raison de son coût ou de sa commodité.

De plus, une autre partie peut réussir à produire une thérapie plus efficace pour la COVID-19, avec une voie d'administration plus pratique ou préférée. Une autre partie peut également réussir à produire une thérapie de manière plus opportune, pouvant entraîner un détournement des fonds vers d'autres sociétés ou une diminution de la demande pour nos thérapies potentielles. En outre, d'autres thérapies plus abordables que nos thérapies potentielles peuvent être utilisées pour traiter la COVID-19, y compris les médicaments génériques existants, pouvant également nuire au financement et à la demande de nos thérapies potentielles.

Plusieurs entités publiques et privées ont travaillé à la mise au point d'une thérapie ou d'un vaccin pour la COVID-19, notamment BioNTech SE (en collaboration avec Pfizer Inc.) et Moderna, Inc. dont les vaccins COVID-19 ont été autorisés pour un usage d'urgence, et Alexion Pharmaceuticals, Inc. la société Incyte, Sanofi S.A., Regeneron Pharmaceuticals, Inc. et Amgen Inc. (avec Adaptive Biotechnologies Corporation), Abcellera Biologics, Inc. (conjointement avec Eli Lilly and Company), Vir Biotenchonogy, Inc. (avec GSK, Biogen Inc. et WuXi Biologics Ltd.), Altimmune, Inc, AstraZeneca PLC (avec l'université d'Oxford), GlaxoSmithKline (GSK) (avec Sanofi S.A.), Hear Biologics, Inc, Inovio Pharmaceuticals, Inc, Johnson & Johnson, Novavax, Inc et Vaxart, Inc, entre autres, qui sont encore en phase de développement. Ces entités pourraient mieux réussir à développer, fabriquer ou commercialiser une thérapie pour la COVID-19, d'autant plus que plusieurs de ces autres organisations sont beaucoup plus importantes que nous et ont accès à des pools de capitaux plus importants, notamment des financements provenant du gouvernement américain, et à une infrastructure de fabrication plus large. Le succès ou l'échec d'autres entités, ou le succès ou l'échec perçu, peut avoir un impact négatif sur notre capacité à obtenir un financement futur pour nos efforts de développement et de fabrication ou à commercialiser une thérapie pour la COVID-19, si elle est approuvée.

Les restrictions gouvernementales en matière de prix et de remboursement, ainsi que d'autres initiatives de limitation des coûts pour les payeurs de soins de santé, peuvent avoir un impact négatif sur notre capacité à générer des revenus et à devenir rentable même si nous obtenons l'approbation réglementaire pour commercialiser un produit.

Notre capacité à commercialiser avec succès tout produit dépendra en partie de la couverture et du remboursement adéquat de ces produits et des traitements connexes auprès des autorités gouvernementales chargées de l'administration de la santé, des assureurs privés et d'autres organisations. Les autorités gouvernementales et les autres tiers payeurs, tels que les assureurs santé privés et les organismes de maintien de la santé, déterminent les médicaments qu'ils couvriront et établissent les niveaux de remboursement. En supposant que nous obtenions la couverture d'un produit donné par un tiers payeur, les taux de remboursement qui en résultent peuvent ne pas être adéquats ou peuvent nécessiter des co-paiements que les patients jugent inacceptables. Les patients à qui l'on prescrit des médicaments pour le traitement de leur maladie, et leurs médecins prescripteurs, comptent généralement sur les tiers payeurs pour rembourser tout ou partie des coûts liés à leurs médicaments sur ordonnance. Il est peu probable que les patients utilisent nos produits, à moins qu'une couverture soit prévue et que le remboursement soit suffisant pour couvrir la totalité ou une partie importante du coût de nos produits. Par conséquent, la couverture et le remboursement adéquat sont essentiels à l'acceptation des nouveaux produits. Les décisions relatives à la couverture peuvent dépendre de normes cliniques et économiques qui défavorisent les nouveaux produits pharmaceutiques lorsque des alternatives thérapeutiques plus établies ou moins coûteuses sont déjà disponibles ou le deviennent par la suite.

Les autorités gouvernementales et les autres tiers payeurs mettent au point des méthodes de plus en plus sophistiquées pour contrôler les coûts des soins de santé, par exemple en limitant la couverture et le montant du remboursement de certains médicaments. De plus en plus, les tiers payeurs exigent que les entreprises pharmaceutiques leur accordent des rabais prédéterminés par rapport aux prix de liste comme condition de couverture, utilisent des formulaires restrictifs et des listes de médicaments préférés pour obtenir des rabais plus importants dans des catégories concurrentielles, et contestent les prix pratiqués pour les produits médicaux.

Aux États-Unis, des programmes fédéraux imposent des sanctions aux fabricants de médicaments sous la forme de rabais et/ou remises supplémentaires obligatoires si les prix commerciaux augmentent à un taux supérieur à l'indice « *Consumer Price Index-Urban* », et ces rabais et/ou remises, qui peuvent être considérables, peuvent avoir un impact sur notre capacité à augmenter les prix commerciaux. En outre, il n'existe aucune exigence politique uniforme en matière de couverture et de remboursement des produits pharmaceutiques parmi les tiers payeurs aux États-Unis. Par conséquent, la couverture et le remboursement des produits pharmaceutiques peuvent différer de manière significative d'un payeur à l'autre. Dès lors, le

processus de détermination de la couverture est souvent long et coûteux et nous obligera à fournir un soutien scientifique et clinique pour l'utilisation de nos produits à chaque payeur séparément, sans garantie que la couverture et le remboursement adéquat seront appliqués de manière cohérente ou obtenus en premier lieu.

Dans l'Union européenne, ou UE, les possibilités de couverture et de remboursement des produits pharmaceutiques diffèrent d'un État Membre à l'autre. Chaque État Membre a la possibilité de fixer les prix et de restreindre la gamme de médicaments dont le remboursement est assuré par son système national d'assurance maladie. Les facteurs contribuant aux changements de prix entre les Etats Membres dépendent des différentes approches et instruments réglementaires utilisés par chaque État Membre pour régir l'offre et la demande de médicaments. Par exemple, en France, une entreprise pharmaceutique peut librement fixer le prix d'un médicament après avoir obtenu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) nationale. Toutefois, pour que le produit soit remboursé par le régime de sécurité sociale français, l'entreprise pharmaceutique doit suivre un processus spécifique et soumettre une demande à la Haute Autorité de Santé française, ou « HAS ». L'avis émis par la HAS est ensuite transmis au Comité économique des produits de santé français, ou « CEPS », avec lequel l'entreprise pharmaceutique doit négocier le prix du produit. La décision finale de remboursement est prise par le ministre de la santé français et peut être révisée par la suite en fonction de l'équilibre coût/bénéfice du médicament dans le temps. D'autres pays de l'UE peuvent adopter un système de contrôle direct ou indirect de la rentabilité de l'entreprise qui met le médicament sur le marché. Compte tenu de ces différences d'un État Membre à l'autre, il existe toujours un risque que certains pays de l'UE n'autorisent pas des remboursements et des dispositions tarifaires favorables.

Les efforts constants des gouvernements, des compagnies d'assurance, des organismes de soins gérés et des autres payeurs de soins de santé pour contenir ou réduire les coûts des soins de santé peuvent avoir un effet négatif sur nos perspectives de commercialisation, notamment :

- notre capacité à fixer un prix que nous estimons équitable pour nos produits, s'ils sont approuvés ;
- notre capacité à obtenir et à maintenir l'acceptation du marché par la communauté médicale et les patients ;
- notre capacité à générer des revenus et à atteindre la rentabilité ; et
- la disponibilité des capitaux.

Nous ne pouvons pas être sûrs que la couverture et le remboursement seront disponibles pour tout potentiel candidat-médicament que nous pourrions commercialiser. De plus, si le remboursement est disponible, nous ne pourrons pas être certain du niveau de remboursement. La couverture et le remboursement peuvent avoir un impact sur la demande ou le prix de tout candidat-médicament pour lequel nous obtenons une autorisation de mise sur le marché. Si la couverture et le remboursement ne sont pas disponibles ou si le remboursement n'est disponible qu'à des niveaux limités, nous pouvons ne pas réussir à commercialiser un candidat-médicament pour lequel nous avons obtenu une autorisation de mise sur le marché.

Nous nous attendons à ce que des mesures supplémentaires de réforme des soins de santé au niveau des États américains et au niveau fédéral, ainsi que des mesures similaires prises par des gouvernements non américains, soient adoptées à l'avenir, ce qui pourrait limiter les montants que les gouvernements paieront pour les produits et services de santé et entraîner une pression supplémentaire sur les prix ou une réduction de la demande pour tout candidat-médicament que nous développons. Par exemple, il est possible que des mesures gouvernementales supplémentaires (tant aux États-Unis qu'à l'étranger) soient prises pour faire face à la pandémie de la COVID-19, ce qui pourrait avoir un impact sur nos activités d'une manière encore inconnue.

Si nous décidons de commercialiser l'un de nos candidats-médicaments ayant reçu l'approbation réglementaire, nous devrons mettre en place des capacités de vente de notre propre chef ou par l'intermédiaire de tiers. Si nos efforts échouent, nous pourrions ne pas être en mesure de commercialiser et de vendre efficacement nos candidats-médicaments aux États-Unis, dans l'Union européenne et/ou dans d'autres juridictions étrangères, s'ils sont approuvés, ou de générer des revenus pour les produits.

Actuellement, nous n'avons pas de service marketing ou vente. Pour commercialiser nos candidats-médicaments aux États-Unis et dans d'autres pays, nous devrions mettre en place des services de marketing, de vente, de distribution, de gestion et d'autres services non techniques, ou encore conclure des accords avec

des tiers pour la prestation de ces services, sans pour autant pouvoir parvenir à une telle mise en place. Si l'un de nos candidats-médicaments reçoit l'approbation réglementaire et que nous choisissons de commercialiser ces candidats-médicaments de manière indépendante, nous devrions mettre en œuvre une organisation de vente dotée d'une expertise technique et de capacités de distribution afin de commercialiser chacun des candidats-médicaments, ce qui serait coûteux et long. Nous n'avons aucune expérience préalable en terme de marketing, vente et distribution de produits pharmaceutiques, de mise en place et de gestion d'une organisation de vente comporte des risques importants, notamment en ce qui concerne notre capacité à recruter, à retenir et à motiver des personnes qualifiées, à générer suffisamment de pistes de vente, à fournir une formation adéquate au personnel de vente et de marketing et à gérer efficacement une équipe de vente et de marketing géographiquement dispersée. Tout échec ou retard dans le développement de nos capacités internes de vente, de marketing et de distribution aurait un impact négatif sur la commercialisation de ces produits. Nous pouvons également choisir de collaborer avec des tiers qui disposent de forces de vente directes et de systèmes de distribution établis, soit pour renforcer notre propre force de vente et nos systèmes de distribution, soit en lieu et place de ces derniers. Si nous ne sommes pas en mesure de conclure de tels accords à des conditions acceptables, nous pourrions ne pas être en mesure de commercialiser avec succès nos candidats-médicaments. Si nous ne parvenons pas à commercialiser nos candidats-médicaments ou tout autre candidat-médicament futur, soit par nous-mêmes, soit par le biais d'accords avec un ou plusieurs tiers, et que nous ne sommes pas en mesure de concéder une licence pour ces produits à des tiers, nous pourrions ne pas être en mesure de générer des revenus futurs pour ces produits et pourrions encourir des pertes supplémentaires importantes.

Nous allons augmenter la taille de notre organisation, et à ce titre, nous pourrions éprouver des difficultés à gérer cette croissance.

À la date du présent rapport annuel, nous comptons 25 employés à temps plein, dont 20 exercent des activités de recherche et de développement et quatre des activités générales et administratives. Nous allons continuer à développer nos ressources managériales, opérationnelles, financières et autres afin de gérer nos opérations et nos essais cliniques, de poursuivre nos activités de développement et de commercialiser nos actuels ou futurs candidats-médicaments. Notre gestion et notre personnel, nos systèmes et nos installations actuels pourraient ne pas être suffisants pour soutenir cette croissance future. Notre besoin d'exécuter efficacement notre stratégie de croissance exige que nous puissions :

- gérer efficacement nos essais cliniques ;
- identifier, recruter, retenir, motiver et intégrer des employés supplémentaires ;
- gérer efficacement notre développement interne et nos efforts opérationnels tout en remplissant nos obligations contractuelles et/ou nos relations avec des tiers, y compris les agences de régulation et les autorités du marché ;
- continuer à améliorer nos contrôles opérationnels, financiers et de gestion, nos systèmes de rapports et nos procédures ; et
- gérer nos systèmes de technologie de l'information et la sécurité des données.

Si nous ne parvenons pas à attirer et à retenir les cadres supérieurs et le personnel scientifique clé, nous pourrions ne pas être en mesure de développer avec succès ou encore de mener nos essais cliniques et de commercialiser nos candidats-médicaments actuels ou futurs.

Nous sommes dépendants des services de nos cadres supérieurs et la perte de l'une de ces personnes pourrait nuire à nos activités. En effet, la perte de l'un de nos principaux dirigeants ou d'un autre membre de notre équipe de direction pourrait perturber notre activité ou la rendre incertaine et ainsi avoir un impact négatif sur notre capacité à gérer et à développer l'activité de manière efficace. Une telle perturbation pourrait également avoir un impact négatif important sur nos résultats financiers, notre situation financière et le prix du marché de nos actions ordinaires.

Notre succès dépend également de notre capacité à attirer, retenir et motiver un personnel clinique et scientifique hautement qualifié. La concurrence pour le personnel qualifié dans le domaine de la biotechnologie et des produits pharmaceutiques est intense en raison du nombre limité de personnes possédant les compétences et l'expérience requises par notre industrie. En vue de l'extension de notre développement clinique et du lancement des activités commerciales, nous allons devoir embaucher du personnel

supplémentaire. Il est possible que nous ne soyons pas en mesure d'attirer et de retenir du personnel de qualité à des conditions acceptables. En outre, dans la mesure où nous engageons du personnel chez nos concurrents, nous pourrions faire l'objet d'allégations selon lesquelles ces derniers ont été sollicités de manière abusive ou ont divulgué des informations exclusives ou confidentielles, ou encore que leurs anciens employeurs sont propriétaires de leurs résultats de recherche.

Si des poursuites en matière de responsabilité du fait des produits pharmaceutiques sont engagées contre nous, nous pourrions encourir des responsabilités importantes et être obligés de limiter la commercialisation de nos candidats-médicaments actuels ou futurs.

Nous sommes confrontés à un risque inhérent de responsabilité du fait des essais cliniques de nos candidats-médicaments et nous serions confrontés à un risque encore plus grand si nous commercialisons des produits. Par exemple, nous pouvons être poursuivis si un produit que nous développons cause un préjudice ou s'il est jugé inadapté au cours des essais, de la fabrication, de la commercialisation ou de la vente du produit. Ces actions en responsabilité du fait des produits pharmaceutiques peuvent inclure des allégations de défauts de fabrication, de défauts de conception, de défaut d'avertissement des dangers inhérents au produit, de négligence, de responsabilité stricte et de violation de garantie. Les réclamations peuvent également être faites en vertu des lois nationales sur la protection des consommateurs. Si nous n'arrivons pas nous défendre contre ces actions, des actions en responsabilité importantes pourraient être engagées à notre encontre ou nous pourrions être obligés de limiter la commercialisation de nos candidats-médicaments. Une défense réussie nécessiterait d'importantes ressources financières et de gestion. Quel que soit le bien-fondé ou le résultat final, des actions en responsabilité peuvent être intentées sur le fondement :

- d'une diminution de la demande pour nos candidats-médicaments actuels ou futurs ;
- d'une atteinte à notre réputation ;
- du retrait des participants aux essais cliniques ;
- des coûts de défense dans le cadre du litige concerné ;
- d'un détournement de nos ressources et perte de temps des équipes de gestion ;
- des indemnités pécuniaires importantes pour les participants aux essais ou les patients ;
- des enquêtes réglementaires, rappels de produits, retraits ou restrictions en matière d'étiquetage, de commercialisation ou de promotion ;
- de la perte de revenus ; et
- de l'incapacité de commercialiser nos candidats-médicaments actuels ou futurs.

Notre incapacité à obtenir et à maintenir une assurance responsabilité produits suffisante à un coût et une portée de couverture acceptables pour nous protéger contre d'éventuelles réclamations en responsabilité pourrait empêcher ou inhiber la commercialisation de nos candidats-médicaments actuels ou futurs que nous développons. Nous souscrivons actuellement une assurance responsabilité produits couvrant nos essais cliniques. Bien que nous ayons souscrit une telle assurance, toute réclamation qui pourrait être déposée contre nous pourrait donner lieu à un jugement ou à un règlement judiciaire d'un montant qui n'est pas couvert, en tout ou en partie, par notre assurance ou qui dépasse les limites de notre couverture. Nos polices d'assurance comportent également diverses exclusions et franchises, et nous pourrions faire l'objet d'une réclamation en responsabilité du fait des produits pour laquelle nous n'avons aucune couverture. Nous allons devoir payer certaines sommes accordées par un tribunal, ou négociés dans le cadre d'un règlement, qui dépassent les limites de notre couverture ou qui ne sont pas couvertes par notre assurance. A ce titre, il se peut que nous n'ayons pas, ou ne puissions pas obtenir, les fonds suffisants pour payer ces montants. A l'avenir, nous pourrions ne pas être en mesure de maintenir une couverture d'assurance à un coût raisonnable ou dans des montants suffisants pour nous protéger contre les pertes. Si nous obtenons l'autorisation de commercialiser l'un de nos candidats-médicaments et lorsque celle-ci sera donc accordée, nous avons alors l'intention d'étendre notre couverture d'assurance pour inclure la vente de ce médicament ; cependant, nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir cette assurance responsabilité à des conditions commercialement raisonnables.

Nos collaborations existantes ainsi que les accords de collaboration supplémentaires que nous pourrions conclure à l'avenir pourraient ne pas aboutir, ce qui pourrait nuire à notre capacité à développer et à commercialiser nos candidats-médicaments.

Nous avons recours à des collaborations externes et entretenons actuellement plusieurs collaborations actives de recherche de pointe et axées sur la découverte. Nous cherchons à établir des partenariats avec des laboratoires pharmaceutiques afin de mener les essais cliniques de nos candidats-médicaments. Nous cherchons également à conclure des accords de collaboration supplémentaires pour la commercialisation, ou éventuellement pour le développement, de certains de nos candidats-médicaments, en fonction de l'intérêt existant à conserver les droits de commercialisation pour nous-mêmes par rapport à la conclusion d'accords de collaboration. Dans la mesure où nous décidons de conclure des accords de collaboration supplémentaires à l'avenir, nous pourrions être confrontés à une concurrence importante en terme de recherche de collaborateurs appropriés. De plus, les accords de collaboration sont complexes et longs à négocier, documenter, mettre en œuvre et à maintenir. Egalement, leur gestion est difficile. Si nous décidons de gérer prudemment nos collaborations existantes ou d'en conclure de nouvelles, l'échec est un risque. Les conditions relatives aux nouvelles collaborations ou autres accords pourraient ne pas nous être favorables.

Le succès de nos accords de collaboration dépendra fortement des efforts et des activités de nos collaborateurs. Les collaborations sont sujettes à de nombreux risques et notamment les risques relatifs au fait que :

- les collaborateurs disposent d'une grande latitude pour déterminer les efforts et les ressources qu'ils appliqueront aux collaborations ;

- les collaborateurs peuvent ne pas remplir leurs obligations comme prévu ;

- les collaborateurs peuvent ne pas poursuivre le développement et la commercialisation de nos candidats-médicaments ou peuvent choisir de ne pas poursuivre ou renouveler les programmes de développement ou de commercialisation en fonction des résultats des essais cliniques, des changements de leur orientation stratégique en vue de l'acquisition de produits concurrents ou de leur développement interne de produits concurrents, de la disponibilité des fonds ou d'autres facteurs externes, tels qu'un regroupement d'entreprises détournant les ressources ou créant des priorités concurrentes ;

- les collaborateurs peuvent retarder les essais cliniques, fournir un financement insuffisant pour un programme d'essais cliniques, arrêter un essai clinique, abandonner un candidat-médicament, répéter ou mener de nouveaux essais cliniques ou exiger une nouvelle formulation d'un candidat-médicament pour les essais cliniques ;

- les collaborateurs peuvent développer indépendamment, ou avec des tiers, des produits qui sont en concurrence directe ou indirecte avec nos produits ou candidats-médicaments;

- un collaborateur ayant des droits de commercialisation, de fabrication et de distribution d'un ou de plusieurs produits peut ne pas engager de ressources suffisantes pour mener à bien ces activités ou ne pas les mener de manière satisfaisante ;

- nous pouvons également accorder à nos collaborateurs des droits exclusifs nous empêchant de collaborer avec d'autres ;

- les collaborateurs peuvent ne pas maintenir ou défendre correctement nos droits de propriété intellectuelle ou utiliser notre propriété intellectuelle ou nos informations exclusives débouchant sur un litige réel ou potentiel pouvant mettre en péril ou invalider nos droits de propriété intellectuelle, nos informations exclusives ou nous exposer à une responsabilité potentielle ;

- des litiges peuvent survenir avec un collaborateur entrainant le retard ou l'arrêt de la recherche, du développement ou de la commercialisation de nos candidats-médicaments actuels ou futurs ou débouchant sur un litige ou un arbitrage coûteux, détournant l'attention et les ressources de la direction ;

- les collaborations peuvent être interrompues et ainsi entraîner un besoin de capitaux supplémentaires pour poursuivre le développement ou la commercialisation des candidats-médicaments actuels ou futurs concernés ;

- les collaborateurs peuvent être propriétaires ou copropriétaires des droits de propriété intellectuelle couvrant les produits résultant de la collaboration, sans que nous ayons le droit exclusif de développer ou de commercialiser lesdits droits de propriété intellectuelle ;

- des litiges peuvent survenir concernant le droit de propriété intellectuelle développée dans le cadre de nos collaborations ; et

- les activités de vente et de marketing ou autres opérations d'un collaborateur peuvent ne pas être conformes aux lois applicables, pouvant entrainer des poursuites civiles ou pénales.

Des perturbations importantes des systèmes informatiques ou des violations relatives à la sécurité des données pourraient avoir un impact négatif important sur nos activités, nos résultats d'exploitation et notre situation financière.

Nous recueillons et conservons sous forme numérique les informations nécessaires à la conduite de nos activités, et nous sommes de plus en plus dépendants des systèmes et de l'infrastructure des technologies de l'information pour exercer nos activités. Dans le cours normal de nos activités, nous recueillons, stockons et transmettons de grandes quantités d'informations confidentielles, y compris des informations sur la propriété intellectuelle, des informations commerciales exclusives et des informations personnelles. Il est essentiel que nous le fassions de manière sécurisée afin de préserver la confidentialité et l'intégrité de ces informations confidentielles. Nous avons mis en place des mesures physiques, électroniques et organisationnelles pour sauvegarder et sécuriser nos systèmes afin d'éviter une compromission des données, et nous nous appuyons sur des systèmes, logiciels, outils et contrôles, disponibles dans le commerce, pour assurer la sécurité de nos systèmes informatiques, du traitement, de la transmission et du stockage des informations numériques. Nous avons également externalisé certains éléments de notre infrastructure informatique et, par conséquent, un certain nombre de fournisseurs tiers peuvent déjà ou pourraient avoir accès à nos informations confidentielles. Nos systèmes et infrastructures informatiques internes, ainsi que ceux de nos collaborateurs, contractants et consultants actuels et futurs et des autres tiers sur lesquels nous nous reposons, sont vulnérables aux dommages causés par les virus informatiques, les logiciels malveillants, les catastrophes naturelles, le terrorisme, la guerre, les pannes de télécommunication et d'électricité, les cyber-attaques ou les cyber-intrusions sur Internet, les pièces jointes aux courriers électroniques, ou encore les personnes même au sein de notre organisation ou les personnes ayant accès aux systèmes de notre organisation.

De manière générale, le risque de violation ou de perturbation de la sécurité, en particulier par des cyber-attaques ou des cyber-intrusions, y compris par des pirates informatiques, des gouvernements étrangers et des cyber-terroristes, a augmenté en raison du nombre, de l'intensité et de la sophistication des tentatives d'attaques et d'intrusions en provenance du monde entier. De plus, l'utilisation répandue de dispositifs mobiles, qui accèdent à des informations confidentielles, augmente le risque de violation de la sécurité des données, pouvant entraîner la perte d'informations confidentielles ou d'autres droits de propriété intellectuelles. Les coûts que nous devons supporter afin d'atténuer les problèmes de sécurité des réseaux, les bugs, virus et vers informatiques, les logiciels malveillants et les vulnérabilités en terme de sécurité pourraient être importants. Bien que nous ayons mis en œuvre des mesures pour protéger nos systèmes de sécurité de données et des technologies de l'information, nos efforts pour résoudre ces problèmes peuvent ne pas aboutir et ainsi entraîner des interruptions, des retards, des arrêts de service inattendus et d'autres préjudices pour notre activité et notre position concurrentielle. Si un tel événement devait se produire et provoquer des interruptions dans nos activités, cela pourrait entraîner une perturbation importante des programmes de développement de nos produits. Par exemple, la perte de données d'essais cliniques, achevés, en cours ou futurs, peut entraîner des retards dans nos efforts d'approbation réglementaire et augmenter considérablement nos coûts de récupération ou de reproduction des données. De plus, si une faille de sécurité informatique affecte nos systèmes ou entraîne la diffusion non autorisée d'informations personnelles identifiables, notre réputation peut également être sérieusement compromise.

En outre, une telle violation nécessite une notification aux agences gouvernementales, aux médias ou aux individus conformément à diverses lois fédérales et d'État sur la confidentialité et la sécurité, le cas échéant, y compris la Loi de 1996 sur la Portabilité et la Responsabilité de l'Assurance Maladie (*Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996*), telle que modifiée par la Loi de 2009 relative aux Technologies de l'Information en matière de Santé Clinique (*Health Information Technology for Clinical Health*

Act of 2009), et ses dispositions et règlements d'application, ainsi que les règlements promulgués par la Commission Fédérale du Commerce (*Federal Trade Commission*) et les lois d'État sur la notification des violations.

En vertu du règlement de l'UE, et notamment du règlement général sur la protection des données, ou RGPD, n° 2016/679, entré en vigueur le 25 mai 2018 et applicable aux données personnelles que nous traitons dans l'UE, à l'offre de produits ou de services aux personnes ou la surveillance du comportement des personnes sur le territoire de l'UE, nous avons également l'obligation légale de signaler à l'autorité de contrôle compétente toute violation de données personnelles. Le règlement de l'UE sur la protection des données comprend une définition large et un délai court pour la notification des violations de données à caractère personnel, ce qui peut être difficile à mettre en œuvre en pratique et exige la mise en place de processus internes solides. En vertu de ce règlement, nous devons signaler à l'autorité de contrôle compétente les violations de données à caractère personnel dans les 72 heures suivant la prise de connaissance d'une violation, "*à moins que la violation en question ne soit pas susceptible d'engendrer un risque pour les droits et libertés des personnes physiques*" (article 33 du RGPD). En outre, le RGPD exige la communication à la personne concernée de ladite violation si cette dernière est "*susceptible d'engendrer un risque élevé pour les droits et libertés d'une personne physique*" (article 34 du RGPD). Afin de satisfaire à ces exigences, certains processus internes spécifiques, à suivre en cas de violation des données à caractère personnel, doivent être mis en place afin de (a) de contenir et de corriger la violation, (b) d'évaluer le risque pour les personnes concernées, (c) de notifier et éventuellement de communiquer la violation aux personnes concernées, (d) d'enquêter et de réagir à la violation. L'exécution de ces processus implique des coûts substantiels en termes de ressources et de temps.

Enfin, suite à la décision de la Cour Européenne de Justice rendue le 16 juillet 2020 (connue sous le nom de « décision Schrems II »), qui a invalidé la protection de la vie privée pour les transferts de données entre l'UE et les États-Unis, une réévaluation des transferts de données vers l'UE et du stockage des données de l'UE par nos entités américaines ou autres sociétés américaines sera nécessaire. Dans la mesure où le système juridique américain n'est pas considéré comme offrant un niveau de protection adéquat par les autorités européennes, et que les autres garanties prévues par la réglementation applicable (par exemple, la Clause Contractuelle Type (*Standard Contractual Clause* ou « SCCs »), dans sa forme actuelle) ne sont pas réputées combler pleinement ces lacunes, des mesures de protection supplémentaires devront être évaluées au cas par cas, et mises en œuvre afin de garantir la conformité de ces transferts, sur la base des nouvelles clauses contractuelles types actuellement en discussion, avant leur adoption.

De plus, puisque nous allons nous reposer sur des tiers, qui traiteront en tant que sous-traitants les données dont nous sommes responsables, par exemple dans le cadre de la fabrication de nos candidats-médicaments ou pour la conduite d'essais cliniques, nous devons veiller contractuellement à ce que des mesures de sécurité strictes, ainsi que des obligations appropriées, y compris l'obligation de signaler en temps utile tout incident de sécurité, soient mises en œuvre, afin de nous permettre de satisfaire à nos propres exigences réglementaires.

Nous pouvons également être exposés à un risque de perte ou de litige et à l'engagement potentiel de notre responsabilité pour toute atteinte à la sécurité des données à caractère personnel dont nous sommes responsables. Les coûts des processus mentionnés ci-dessus, ainsi que les sanctions légales, les éventuelles indemnisations pour dommages et intérêts et les poursuites judiciaires qui en résulteraient en cas de violation peuvent être importants, avoir un impact négatif sur la réputation et ainsi nuire considérablement à nos activités, résultats d'exploitation et notre situation financière.

Nos employés et contractants indépendants, y compris les enquêteurs principaux, les consultants, les collaborateurs commerciaux, les prestataires de services et autres vendeurs peuvent se livrer à une mauvaise conduite ou à d'autres activités inappropriées, y compris le non-respect des normes et exigences réglementaires, ce qui pourrait avoir un effet négatif sur nos résultats d'exploitation.

Nous sommes exposés au risque que nos employés et contractants indépendants, y compris les chercheurs principaux, les consultants, tout futur collaborateur commercial, les prestataires de services et autres vendeurs, se livrent à une mauvaise conduite ou à toute autre activité illégale. La mauvaise conduite peut être intentionnelle, imprudente et/ou négligente ou encore inclure d'autres activités non autorisées qui violent les lois et les règlements de la FDA, de l'EMA et d'autres organismes de réglementation similaires, y compris les lois qui exigent la déclaration d'informations vraies, complètes et précises à ces organismes de réglementation ; les normes de fabrication ; la fraude et l'abus de soins de santé, les lois sur la confidentialité des données et d'autres lois similaires ; ou les lois qui exigent la déclaration d'informations ou de données financières vraies, complètes et précises. Les activités soumises à ces lois impliquent également l'utilisation

inappropriée ou la fausse déclaration d'informations obtenues au cours d'essais cliniques, la création de données frauduleuses dans nos études précliniques ou nos essais cliniques, ou le détournement illégal de produits, entrainant des sanctions réglementaires et portant gravement atteinte à notre réputation. Il n'est pas toujours possible d'identifier et d'empêcher les fautes commises par des employés ou des tiers, et les précautions que nous prenons pour les détecter et les prévenir peuvent ne pas être efficaces pour contrôler les risques ou les pertes inconnus ou non gérés ou même pour nous protéger des enquêtes gouvernementales ou d'autres actions ou poursuites judiciaires découlant d'un manquement à ces lois ou réglementations. En outre, nous sommes soumis au risque qu'une personne ou un gouvernement puisse alléguer une telle fraude ou autre faute, même si celle-ci ne s'est pas produite. Si de telles actions sont intentées à notre encontre, et que nous ne réussissons pas à nous défendre et à faire valoir nos droits, ces actions peuvent alors avoir un impact significatif sur nos activités et nos résultats financiers, y compris, sans limitation, l'application de sanctions civiles, pénales et administratives importantes, de dommages et intérêts, d'amendes monétaires, de désistements, d'une éventuelle exclusion de la participation aux programmes de santé gouvernementaux, d'une peine de prison individuelle, d'autres sanctions, de dommages contractuels, d'une atteinte à la réputation, d'une diminution des profits et des bénéfices futurs et d'une réduction de nos activités, ayant un effet négatif sur notre capacité à gérer nos activités et nos résultats d'exploitation.

Notre activité implique l'utilisation de matières dangereuses et nous devons, ainsi que nos fabricants et fournisseurs tiers, nous conformer aux lois et réglementations environnementales, qui peuvent être coûteuses et restreindre notre façon de faire des affaires.

Nos activités de recherche et de développement et celles de nos fabricants et fournisseurs tiers impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination contrôlés des matières dangereuses dont nous sommes propriétaires, y compris les composants de nos produits et candidats médicaments et d'autres composés dangereux. Nos fabricants et fournisseurs tiers et nous sommes soumis à de nombreuses lois et réglementations fédérales, étatiques et locales en matière d'environnement, de santé et de sécurité, ainsi qu'à des exigences d'autorisation, notamment celles régissant les procédures de laboratoire, la production, la manipulation, l'utilisation, le stockage, le traitement et l'élimination de matériaux et de déchets dangereux et réglementés, l'émission et le rejet de matériaux dangereux dans le sol, l'air et l'eau, et la santé et la sécurité des employés. Nos activités impliquent l'utilisation de matières dangereuses et inflammables, y compris des produits chimiques et biologiques. Nos activités produisent également des déchets dangereux. Dans certains cas, ces matières dangereuses et divers déchets résultant de leur utilisation sont stockés dans nos installations et dans celles de nos fabricants en attendant leur utilisation et leur élimination. Nous passons généralement des contrats avec des tiers afin d'éliminer ces matériaux et déchets. Nous ne pouvons pas faire disparaitre le risque de contamination, pouvant entraîner une interruption de nos efforts de commercialisation, de recherche et développement et de nos activités commerciales, des dommages environnementaux entraînant un nettoyage coûteux et des responsabilités en vertu des lois et règlements applicables régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation et l'élimination de ces matériaux et de certains déchets.

Bien que nous pensons que les procédures de sécurité utilisées par nos fabricants tiers pour la manipulation et l'élimination de ces matériaux sont généralement conformes aux normes prescrites par ces lois et règlements, nous ne pouvons pas le garantir ni même éliminer le risque de contamination ou de blessure accidentelle par ces matériaux. En vertu de certaines lois environnementales, nous pourrions être tenus responsables des coûts liés à toute contamination dans nos installations actuelles ou passées et dans les installations de tiers. Dans un tel cas, nous pouvons être tenus responsables de tout dommage en résultant et cette responsabilité pourrait dépasser nos ressources. A ce titre, les autorités étatiques ou fédérales ou autres autorités compétentes pourraient ainsi restreindre notre utilisation de certains matériaux et/ou interrompre nos activités commerciales. En outre, les lois et réglementations environnementales sont complexes, changent fréquemment et ont tendance à devenir plus strictes. Nous ne pouvons pas prévoir l'impact de ces changements ni être certains de notre conformité future.

La conformité aux lois et réglementations environnementales applicables peut être coûteuse, et les lois et réglementations environnementales actuelles ou futures peuvent nuire à nos efforts de recherche, de développement de produits et de fabrication. En outre, le risque de blessure ou de contamination accidentelle par ces matériaux ou déchets est présent. Bien que nous ayons souscrit une assurance contre les accidents du travail pour nous couvrir contre les coûts et les dépenses que nous pourrions encourir en raison de blessures subies par nos employés résultant de l'utilisation de matières dangereuses, cette assurance ne fournit pas forcément de couverture adéquate contre les responsabilités potentielles. Nous n'avons pas de couverture d'assurance spécifique pour les déchets biologiques ou dangereux, et nos polices d'assurance de biens, de responsabilité civile et de responsabilité générale excluent spécifiquement la couverture des dommages et amendes résultant de l'exposition ou de la contamination par des déchets biologiques ou dangereux. En conséquence, en cas de contamination ou de blessure, nous pourrions être tenus responsables

de dommages ou être pénalisés par des amendes d'un montant dépassant nos ressources, et nos essais cliniques ou nos autorisations réglementaires pourraient être suspendus, ayant un effet négatif important sur nos activités, nos résultats d'exploitation et notre situation financière.

Risques relatifs à la Propriété Intellectuelle

Notre capacité à être compétitif peut décliner si nous ne protégeons pas efficacement nos droits de propriété.

Notre succès dépend de l'obtention et du maintien des droits de propriété sur nos candidats-médicaments pour le traitement des maladies liées à l'âge, ainsi que de la défense de ces droits contre les contestations de tiers. Nous ne pourrons protéger nos candidats-médicaments ainsi que leurs exploitations contre l'utilisation non autorisée par des tiers que dans la mesure où ils sont couverts par des brevets valables et applicables ou par des secrets commerciaux efficacement protégés. Notre capacité à obtenir une protection par l'obtention d'un brevet pour nos candidats-médicaments est incertaine en raison d'un certain nombre de facteurs, et notamment :

- nous n'avons sans doute pas été les premiers à réaliser les inventions couvertes par les demandes de brevet en cours ou les brevets délivrés ;
- il se peut que nous n'ayons pas été les premiers à déposer des demandes de brevet pour nos candidats médicaments ou les compositions que nous avons développées ou pour leurs utilisations ;
- d'autres peuvent développer indépendamment des produits ou des compositions et des utilisations identiques, similaires ou alternatifs ;
- nos divulgations dans les demandes de brevet peuvent ne pas être suffisantes pour satisfaire aux exigences légales de brevetabilité ;
- une partie ou la totalité de nos demandes de brevet en cours d'examen peut ne pas donner lieu à la délivrance d'un brevet ;
- nous pouvons ne pas demander ou obtenir une protection par brevet dans des pays fournissant éventuellement une opportunité commerciale importante ;
- les brevets qui nous sont délivrés peuvent ne constituent pas forcément une base pour des produits commercialement viables et peuvent ainsi ne pas fournir d'avantages concurrentiels ou même être contestés avec succès par des tiers ;
- nos compositions et méthodes peuvent ne pas être brevetables ;
- d'autres peuvent s'inspirer de nos revendications de brevet afin de fabriquer des produits concurrentiels tombant alors en dehors de la couverture assurée par nos brevets ; ou
- ces derniers peuvent également identifier l'état de la technique ou d'autres bases pouvant alors invalider nos brevets.

Même si nous avons ou obtenons des brevets couvrant nos candidats-médicaments ou nos compositions, il est toujours possible que nous soyons empêchés de fabriquer, d'utiliser et de vendre nos candidats-médicaments ou nos technologies en raison des droits de brevet attribués à d'autres personnes. En effet, ces derniers peuvent avoir déposé, et pourraient déposer à l'avenir, des demandes de brevet couvrant des compositions ou des produits similaires ou identiques aux nôtres. De nombreux brevets américains et étrangers ont été délivrés pour des composés chimiques et des produits thérapeutiques, dont certains concernant des composés que nous avons l'intention de commercialiser. Il existe de nombreux brevets américains et étrangers et des demandes de brevet en instance appartenant à d'autres personnes dans le domaine du traitement des allergies, dans lequel nous développons des produits. Ces brevets pourraient affecter de manière significative notre capacité à développer nos candidats-médicaments ou à vendre nos produits s'ils sont approuvés. Comme les demandes de brevet peuvent prendre de nombreuses années à être délivrées, des demandes en cours de traitement, dont nous n'avons pas connaissance, peuvent exister et donner lieu, plus tard, à la délivrance de brevets que nos candidats-médicaments ou nos compositions peuvent

enfreindre. Ces demandes de brevet peuvent avoir priorité sur les demandes de brevet que nous avons déposés.

L'obtention et le maintien d'un portefeuille de brevets impliquent des dépenses et des ressources importantes. Ces dépenses comprennent notamment les taxes de maintien en vigueur périodiques, les taxes de renouvellement, les taxes d'annuité, les diverses autres taxes gouvernementales sur les brevets et/ou relatives aux demandes de brevet dues au cours de leur durée de vie, ainsi que le coût associé au respect des nombreuses dispositions procédurales pendant la demande de brevet. Nous pouvons choisir, ou non, de poursuivre ou de maintenir la protection de certaines inventions. En outre, il existe des situations pour lesquelles le défaut de paiements ou le non-respect de certaines exigences au cours de la procédure de délivrance du brevet peut entraîner l'abandon ou la déchéance d'un brevet ou d'une demande de brevet, entrainant la perte partielle ou totale des droits de brevet dans la juridiction concernée. Si nous choisissons de renoncer à la protection d'un brevet ou de laisser une demande de brevet ou un brevet s'éteindre volontairement ou par inadvertance, notre position concurrentielle pourrait en souffrir.

De plus, à l'heure actuelle l'impact du Brexit sur nos droits de propriété intellectuelle et sur le processus d'obtention et de défense de ces droits n'est pas clair. Il est possible que certains droits de propriété intellectuelle, tels que les marques déposées, accordés par l'UE, cessent d'être applicables au Royaume-Uni, sauf dispositions spéciales contraires. En ce qui concerne les droits de brevet existants, l'effet du Brexit devrait être minime étant donné que les droits de brevet exécutoires sont spécifiques au Royaume-Uni, qu'ils découlent de l'Office Européen des Brevets ou qu'ils passent directement par l'Office britannique des brevets.

Les actions en justice visant à faire respecter nos droits de propriété (y compris les brevets et les marques) peuvent être coûteuses et entraîner une perte importante du temps de gestion. En outre, ces actions en justice pourraient être infructueuses et ainsi entraîner l'invalidation de nos brevets ou marques déposées ou même constater leur inapplicabilité. Nous pouvons choisir, ou non, d'engager des poursuites judiciaires ou d'autres actions contre ceux ayant enfreint nos brevets ou nos marques commerciales, ou qui les ont utilisés sans autorisation, en raison des dépenses et du temps nécessaire pour surveiller ces activités. Si nous ne parvenons pas à protéger ou à faire respecter nos droits de propriété intellectuelle, notre position concurrentielle pourrait en souffrir, pouvant nuire à nos résultats d'exploitation.

Les brevets et les demandes de brevet en biotechnologie impliquent des questions juridiques et factuelles très complexes qui, si elles sont déterminées de manière défavorable pour nous, pourraient avoir un impact négatif sur notre position en matière de brevets.

La position des entreprises de biotechnologie en matière de brevets peut être très incertaine et impliquer des questions juridiques et factuelles complexes. L'interprétation et l'étendue des revendications autorisées pour certains brevets, couvrant des compositions biotechnologiques, peuvent être incertaines et difficiles à déterminer et sont souvent affectées matériellement par les faits et les circonstances qui se rapportent aux compositions brevetées et aux revendications correspondantes. Les normes de l'Office Américain des Brevets et des Marques ou « OABM » (*United States Patent and Trademark Office* ou « *USPTO* »), sont parfois incertaines et peuvent changer à l'avenir. Par conséquent, il ne peut pas être prédit avec certitude la délivrance et la portée des brevets. S'ils sont délivrés, les brevets peuvent être contestés, invalidés ou contournés. Les brevets américains et demandes de brevets peuvent également faire l'objet de procédures d'interférence, de réexamen, d'examen après délivrance et/ou d'examen *inter partes* au sein de l'OABM. Les brevets étrangers peuvent également faire l'objet de procédures d'opposition ou de procédures comparables dans l'office des brevets étranger correspondant, entrainant soit la perte du brevet ou le rejet de la demande, soit la perte ou la réduction de la portée d'une ou plusieurs des revendications du brevet ou de la demande de brevet. Par exemple, le brevet n° EP2790706 (qui protège la famille de Brevets S3 dans divers pays européens) fait actuellement l'objet d'une procédure d'opposition devant l'Office Européen des Brevets. Une décision, susceptible d'entraîner l'annulation du brevet n° EP2790706, est attendue en 2021-2022, étant précisé que le brevet chinois protégeant la même invention (famille de Brevets S3) a été invalidé par la Cour de Révision de l'Office Chinois des Brevets (*Court of Revision of the Chinese Patent Office*), suite à une requête en invalidation introduite par un tiers sur la base d'arguments similaires (notamment la description insuffisante du modèle animal utilisé dans le brevet, la nouveauté du brevet, l'extension au-delà de la demande telle que déposée et l'activité inventive). En outre, ces procédures d'interférence, de réexamen, de révision après délivrance, de révision *inter partes* et d'opposition peuvent être coûteuses. En conséquence, les droits découlant de tout brevet délivré peuvent ne pas nous offrir une protection suffisante contre les produits ou procédés concurrents.

En outre, des changements ou des interprétations différentes des lois sur les brevets aux États-Unis et dans d'autres pays peuvent permettre à des tiers d'utiliser nos découvertes ou de développer et de

commercialiser notre technologie et nos produits sans nous octroyer de compensation, ou peuvent limiter le nombre de brevets ou de revendications que nous pouvons obtenir. Les lois de certains pays ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle de la même façon que les lois américaines, manquant de règles et de procédures adéquates pour défendre nos droits de propriété intellectuelle. Cen conséquence, une même invention peut couvrir des revendications différentes dans différents pays et offrir un champ de protection différent au sein des pays étrangers.

Si nous ne parvenons pas à obtenir et à maintenir la protection par brevet et la protection des secrets commerciaux de nos candidats-médicaments, nous pourrions perdre notre avantage concurrentiel, augmentant celle-ci tout en réduisant les recettes potentielles et en portant atteinte à notre capacité à atteindre ou à maintenir la rentabilité.

L'évolution du droit des brevets pourrait avoir un impact négatif sur nos activités.

Au fil du temps, la Cour suprême des États-Unis, ou la Cour suprême, d'autres tribunaux fédéraux, le Congrès des États-Unis, l'OABM ou encore des autorités étrangères similaires peuvent modifier les normes de brevetabilité, pouvant impacter négativement notre activité.

En outre, la Loi américaine intitulée « *Leahy-Smith America Invents Act* » ou encore la « *America Invents Acts* » relative aux inventions américaines, promulguée en 2011, comporte un certain nombre de modifications importantes du droit américain des brevets. Ces changements comprennent le passage d'un système de « premier inventeur » à un système de « premier déposant », ou encore des changements dans la façon dont les brevets délivrés et les demandes sont contestés pendant le processus d'examen. Ces changements peuvent favoriser les entreprises plus grandes et plus établies qui ont plus de ressources à consacrer au dépôt et à la poursuite des demandes de brevet. L'OABM a élaboré de nouvelles réglementations et procédures non testées pour régir la mise en œuvre complète de l'*America Invents Act*, ainsi que beaucoup de modifications sur le fond du droit des brevets, et en particulier les dispositions relatives au premier déposant, entrées en vigueur le 16 mars 2013. Les modifications sur le fond peuvent affecter notre capacité à obtenir des brevets et à les faire appliquer ou à les défendre. Par conséquent, l'impact éventuel de la l'*America Invents Act* n'est pas clair, que cela soit sur le coût des poursuites judiciaires relatives aux demandes de brevet, sur notre capacité à obtenir des brevets, basés sur nos découvertes, et sur notre capacité à faire appliquer ou à défendre tout brevet qui pourrait être délivré à partir de nos demandes, pouvant alors avoir un effet négatif important sur nos activités.

Si nous ne sommes pas en mesure de protéger la confidentialité de nos secrets commerciaux, notre activité et notre position concurrentielle en seront affectées.

De surcroit, s'ajoutant à la protection par brevet et parce que nous opérons dans le domaine hautement technique du développement de thérapies, nous comptons en partie sur la protection des secrets commerciaux pour protéger notre technologie et nos procédés exclusifs. Néanmoins, les secrets d'affaires sont difficiles à protéger. Nous prévoyons de conclure des accords de confidentialité et de cession de propriété intellectuelle avec nos employés, consultants, collaborateurs scientifiques extérieurs, chercheurs subventionnés et autres conseillers. Ces accords exigent généralement que l'autre partie garde confidentielles et ne divulgue pas à des tiers toutes les informations confidentielles développées par la partie ou portées à sa connaissance par nous au cours de son exercice professionnel avec nos équipes. Ces accords prévoient généralement que les inventions, conçues par la partie au cours de la prestation de services à notre égard, soient notre propriété exclusive. Toutefois, ces accords ne sont pas forcément respectés et ne cèdent donc pas efficacement les droits de propriété intellectuelle.

En plus des mesures contractuelles, nous essayons de protéger la nature confidentielle de nos informations exclusives en utilisant des mesures de sécurité physiques et technologiques. Ces mesures n'assurent pas nécessairement, en cas de détournement d'un secret commercial par un employé ou un tiers ayant un accès autorisé à titre d'exemple, une protection adéquate de nos informations. Nos mesures de sécurité ne peuvent pas empêcher un employé ou un consultant de détourner nos secrets commerciaux et de les fournir à un concurrent, et les recours que nous intentons contre une telle faute ne constituent pas une solution adéquate pour protéger pleinement nos intérêts. Faire valoir qu'une partie a illégalement divulgué ou détourné un secret commercial peut être difficile, coûteux et long, et le résultat est imprévisible. En outre, les tribunaux en dehors des États-Unis peuvent être moins enclins à protéger les secrets commerciaux. Les secrets commerciaux peuvent être développés de manière indépendante par d'autres personnes pouvant alors empêcher un recours juridique de notre part. Si l'une de nos informations confidentielles ou exclusives, telles que nos secrets commerciaux, devait être divulguée ou détournée, ou si une telle information était développée de manière indépendante par un concurrent, notre position concurrentielle pourrait en être affectée.

Nous ne chercherons pas à protéger nos droits de propriété intellectuelle dans toutes les juridictions à l'échelle mondiale et nous pourrions ne pas être en mesure de faire respecter nos droits de propriété intellectuelle de manière adéquate, même dans les juridictions où nous cherchons une protection.

Déposer, poursuivre et défendre les brevets sur nos candidats-médicaments et nos marques dans tous les pays et juridictions à l'échelle mondiale aurait un coût prohibitif, et nos droits de propriété intellectuelle dans certains pays en dehors des États-Unis pourraient être moins étendus, à supposer que les droits soient obtenus aux États-Unis. En outre, les lois de certains pays étrangers ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle dans la même mesure que les lois fédérales et étatiques américaines. Par conséquent, nous pourrions ne pas être en mesure d'empêcher des tiers de mettre en pratique nos inventions ou d'utiliser nos marques dans tous les pays en dehors des États-Unis, ou de vendre ou d'importer des produits fabriqués à l'aide de nos inventions ou commercialisés sous des marques identiques ou similaires aux États-Unis ou dans d'autres juridictions. Les délais légaux pour la protection des brevets et des marques dans les différentes juridictions étrangères sont basés sur les dates de priorité de chacune de nos demandes de brevets et de marques.

Les concurrents peuvent utiliser nos technologies ou nos marques dans des juridictions où nous ne cherchons pas à obtenir une protection par brevet ou par marque afin de développer leurs propres produits. Ils peuvent, en outre, exporter des produits autrement contrefaisants vers des territoires où nous avons une protection par brevet ou par marque, mais où l'application n'est pas aussi forte qu'aux États-Unis. Ces produits peuvent être en concurrence avec nos produits et, nos brevets ou autres droits de propriété intellectuelle peuvent ne pas être efficaces ou suffisants pour les empêcher de se concurrencer. Même si nous poursuivons et obtenons des brevets et des marques déposées dans des juridictions particulières, nos revendications de brevet ou autres droits de propriété intellectuelle peuvent ne pas être efficaces ou suffisants pour empêcher des tiers de nous concurrencer.

Les lois de certains pays étrangers ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle dans la même mesure que les lois des États-Unis. De nombreuses entreprises ont rencontré des problèmes importants pour protéger et défendre les droits de propriété intellectuelle dans certaines juridictions étrangères. Les systèmes juridiques de certains pays, en particulier les pays en développement, ne favorisent pas l'application des brevets et autres protections de la propriété intellectuelle, notamment celles relatives aux produits biopharmaceutiques ou aux biotechnologies. Il pourrait donc être difficile pour nous de mettre fin à la violation de nos brevets, s'ils sont obtenus, ou au détournement de nos autres droits de propriété intellectuelle. Par exemple, de nombreux pays étrangers possèdent des lois relatives aux licences obligatoires, en vertu desquelles le titulaire d'un brevet doit accorder des licences à des tiers, à la condition que (en règle générale et sous réserve des lois locales) les intérêts de la santé publique l'exigent (par exemple, si le traitement est mis à la disposition du public en quantité ou qualité insuffisante ou à des prix anormalement élevés) et que le titulaire du brevet soit indemnisé. Si le test de la sécurité et de l'efficacité du Sarconeos (BIO101) chez les patients atteints de pneumonie, au titre de la CoV-2 du SRAS, est concluant, nous pourrions être amenés à accorder des licences obligatoires pour tout brevet ou demande de brevet protégeant ce traitement. En outre, de nombreux pays limitent l'opposabilité des brevets aux tiers, y compris les agences gouvernementales ou les entrepreneurs publics. Dans ces pays, les brevets ne peuvent qu'offrir un avantage limité ou nul. La protection par brevet doit en fin de compte être demandée pays par pays, processus long et coûteux dont les résultats sont incertains. En conséquence, nous pouvons choisir de ne pas demander la protection par brevet dans certains pays, sans alors bénéficier de ladite protection dans ledit pays.

Les procédures visant à faire respecter brevet ou autres droits de propriété intellectuelle au sein des juridictions étrangères pourraient entraîner des coûts substantiels et détourner nos efforts et notre attention d'autres aspects de notre activité. Elles pourraient également faire courir le risque que nos brevets ou autres droits de propriété intellectuelle soient invalidés ou interprétés de manière restrictive et que nos demandes de brevet ou de marque ne soient pas délivrées. Elles pourraient également inciter des tiers à faire valoir des revendications à notre encontre. Nous pourrions ne pas avoir gain de cause dans les procès que nous intentons et les dommages-intérêts ou autres réparations accordés, le cas échéant, pourraient ne pas avoir de signification commerciale. En outre, des modifications de la loi et des décisions juridiques des tribunaux des États-Unis et de pays étrangers peuvent affecter notre capacité à obtenir une protection adéquate de notre technologie et l'application de la propriété intellectuelle. En conséquence, nos efforts pour faire respecter nos droits de propriété intellectuelle dans le monde entier peuvent être insuffisants pour obtenir un avantage commercial significatif de la propriété intellectuelle que nous développons ou dont nous concédons la licence.

Des tiers peuvent faire valoir des droits de propriété ou des droits commerciaux sur les inventions que nous développons.

Des tiers peuvent à l'avenir faire des réclamations contestant la paternité ou la propriété sur notre droit de propriété intellectuelle. Nous avons conclu des accords écrits avec nos collaborateurs prévoyant la propriété sur le ledit droit découlant de nos collaborations. Ces accords prévoient la négociation de certains droits commerciaux avec les collaborateurs concernant les inventions conjointes ou les inventions faites par nos collaborateurs découlant des résultats de la collaboration. Dans certains cas, il se peut qu'aucune disposition écrite adéquate ne traite clairement la résolution des droits de propriété intellectuelle découlant d'une telle collaboration. Si nous ne parvenons pas à négocier suffisamment ces droits de propriété et droits commerciaux sur les inventions qui résultent de notre utilisation des matériaux appartenant à un collaborateur tiers, lorsque cela est nécessaire, ou si des litiges surviennent concernant la propriété intellectuelle développée avec l'utilisation des échantillons d'un collaborateur, notre capacité à tirer profit du potentiel commercial de ces inventions peut être limitée. En outre, nous pouvons être confrontés à des réclamations de tiers, énonçant que nos accords, conclus avec les employés, les contractants ou les consultants, les obligeant à nous céder la propriété intellectuelle, sont inefficaces ou en conflit avec des obligations contractuelles de cession antérieures ou concurrentes, ce qui pourrait entraîner des conflits de propriété concernant les droits de propriété intellectuelle, développée actuellement ou dans le future par nos soins, et interférer avec notre capacité à saisir la valeur commerciale de ces inventions. Un litige peut être nécessaire afin de résoudre un conflit de propriété, et en cas d'échec, nous pouvons être empêchés d'utiliser certaines propriétés intellectuelles, ou nous pouvons perdre nos droits exclusifs sur ces propriétés intellectuelles. L'un ou l'autre de ces résultats pourrait avoir un impact négatif sur notre activité.

Notre directeur général, qui est un mandataire social mais qui n'est pas un employé de la société en vertu du droit français, est impliqué dans nos activités de recherche et de développement. Il a contribué à des résultats de recherche pour lesquels nous avons déposé des demandes de brevet dans lesquelles il figure en tant que co-inventeur et d'autres inventions qui, selon nous, pourraient donner lieu à des demandes de brevet dans le futur pour lesquelles nous pensons qu'il sera inclus en tant que co-inventeur. En vertu du droit français de la propriété intellectuelle, les inventeurs qui sont employés par une entreprise ont des droits légaux qui sont généralement circonscrits en France par une combinaison de droit du travail français et de dispositions contractuelles. Étant donné que M. Veillet est notre PDG et non un employé, nous avons conclu avec lui un accord de cession, en vertu duquel il aura droit à certains paiements en contrepartie de ses contributions antérieures et futures à nos projets de recherche et à nos inventions. Voir "*Accord de propriété intellectuelle avec Stanislas Veillet*" dans la Section "*Affaires*" de ce rapport annuel pour plus d'informations.

Des tiers peuvent affirmer que nos employés ou consultants ont utilisé ou divulgué à tort des informations confidentielles ou détourné des secrets commerciaux.

Nous employons des personnes qui étaient auparavant employées dans des universités ou d'autres entreprises de biotechnologie, y compris nos concurrents ou potentiels concurrents. Bien que nous essayions de nous assurer que nos employés et consultants n'utilisent pas les informations confidentielles ou le savoir-faire d'autres personnes dans le cadre de leur travail pour nous, nous pouvons faire l'objet de réclamations selon lesquelles nous ou nos employés, consultants ou entrepreneurs indépendants, avons, par inadvertance ou de quelque autre façon, utilisé ou divulgué la propriété intellectuelle, y compris les secrets commerciaux ou autres informations confidentielles, d'un ancien employeur ou d'autres tiers. Un procès peut être nécessaire pour se défendre contre ces réclamations. Si nous ne parvenons pas à nous défendre contre de telles réclamations, en plus du paiement de dommages-intérêts, nous pouvons perdre des droits de propriété intellectuelle ou du personnel de valeur. Même si nous réussissons à nous défendre contre de telles réclamations, un litige pourrait entraîner des coûts substantiels et distraire la direction et les autres employés.

Un litige concernant la violation ou le détournement de nos droits de propriété ou des droits de propriété d'autrui pourrait être long et coûteux, et une issue défavorable pourrait nuire à notre activité.

L'industrie de la biotechnologie est confrontée à d'importants litiges concernant les brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Bien que nous ne soyons pas actuellement soumis à un litige en cours en matière de propriété intellectuelle et que nous n'ayons pas connaissance d'un tel risque de litige, nous pourrions être exposés à des litiges futurs par des tiers, sur la base d'allégations énonçant que nos candidats-médicaments, technologies ou activités enfreignent les droits de propriété intellectuelle d'autrui. S'il s'avère que nos activités de développement enfreignent l'un de ces brevets, nous pourrions avoir à payer des dommages-intérêts importants ou demander des licences pour ces brevets. Un titulaire de brevet pourrait nous empêcher d'utiliser les médicaments ou compositions brevetés. Nous pourrions avoir à recourir à un procès afin de faire respecter un brevet qui nous a été délivré, pour protéger nos secrets commerciaux ou encore pour déterminer la portée et la validité des droits de propriété de tiers. De temps à autres, nous pouvons engager du personnel scientifique ou des consultants précédemment employés par d'autres sociétés actives dans un ou plusieurs domaines similaires aux activités que nous menons. A ce titre, ces personnes, ou nous-mêmes,

pouvons faire l'objet d'allégations de détournement de secrets commerciaux ou d'autres réclamations similaires en raison d'affiliations antérieures. Si nous sommes impliqués dans un litige, celui-ci pourrait consommer une partie substantielle de nos ressources financières et de gestion, que nous gagnions ou perdions. Nous pourrions ne pas être en mesure de supporter les coûts d'un litige. Toute décision défavorable ou perception d'une décision défavorable pourrait avoir un impact négatif important sur notre trésorerie et le prix des ADS. Toute action en justice contre nous ou nos collaborateurs pourrait conduire :

- au paiement de dommages et intérêts, éventuellement triplés, s'il est établi que nous avons délibérément enfreint les droits de brevet d'une partie ;

- à des mesures injonctives ou autres mesures équitables qui pourraient effectivement bloquer notre capacité à développer, commercialiser et vendre des produits ; ou

- à la conclusions, par nos collaborateurs ou nous-même, d'accords de licence qui peuvent ne pas être disponibles à des conditions commercialement acceptables, voire pas du tout, ce qui pourrait avoir un impact négatif important sur notre trésorerie, notre activité et notre situation financière. En conséquence, nous pourrions être empêchés de commercialiser des candidats-médicaments actuels ou futurs.

Nous pourrions enfreindre les droits de propriété intellectuelle d'autrui, ce qui pourrait empêcher ou retarder nos efforts de développement de produits et nous empêcher de commercialiser ou augmenter les coûts de commercialisation de nos candidats-médicaments, s'ils sont approuvés.

Notre succès dépendra en partie de notre capacité à opérer sans porter atteinte à la propriété intellectuelle et aux droits de propriété des tiers. Nous ne pouvons pas garantir que notre activité, nos produits et nos méthodes ne violent pas ou ne violeront pas les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle des tiers.

L'industrie de la biotechnologie se caractérise par de nombreux litiges concernant les brevets et autres droits de propriété intellectuelle. D'autres parties peuvent alléguer que nos candidats-médicaments ou l'utilisation de nos technologies enfreignent des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle détenus par elles ou que nous utilisons leur technologie exclusive sans autorisation. Les litiges relatifs aux brevets et autres droits de propriété intellectuelle peuvent impliquer des questions factuelles et juridiques complexes, et leur issue est incertaine. Toute réclamation relative à une violation de la propriété intellectuelle qui nous est opposée avec succès peut nous obliger à payer des dommages-intérêts substantiels, y compris des dommages-intérêts triplés et des frais d'avocat s'il s'avère que nous violons délibérément les brevets d'une autre partie, pour l'utilisation passée de la propriété intellectuelle revendiquée et les redevances et autres contreparties à venir si nous sommes contraints de prendre une licence. En outre, si l'une de ces réclamations était retenue contre nous et que nous ne pouvions pas obtenir une telle licence, nous pourrions être contraints d'arrêter ou de retarder le développement, la fabrication, la vente ou la commercialisation de produits.

Même si nous obtenons gain de cause dans ces procédures, nous pourrions encourir des coûts substantiels et détourner le temps et l'attention de la direction dans la poursuite de ces procédures, ce qui pourrait avoir un effet négatif important sur nous. Si nous ne pouvons pas éviter de violer les droits de brevet d'autrui, nous pourrions être obligés de demander une licence, de défendre une action en contrefaçon ou de contester la validité des brevets devant un tribunal, ou encore de revoir la conception de nos produits. Les litiges en matière de brevets sont coûteux et prennent du temps. Il se peut que nous ne disposions pas de ressources suffisantes pour mener à bien ces actions. En outre, les litiges ou les réclamations en matière de propriété intellectuelle pourraient nous obliger à prendre une ou plusieurs des mesures suivantes :

- cesser de développer, de vendre ou de commercialiser de toute autre manière nos candidats-médicaments;

- payer des dommages et intérêts substantiels pour l'utilisation passée de la propriété intellectuelle revendiquée ;

- obtenir une licence auprès du détenteur de la propriété intellectuelle revendiquée, laquelle peut ne pas être disponible à des conditions raisonnables, si tant est qu'elle le soit ;

- nuire à notre réputation et inciter des partenaires potentiels ou des entités universitaires à éviter de travailler avec nous ; et

- dans le cas de revendications de marques, modifier ou renommer les marques que nous possédons afin d'éviter de porter atteinte aux droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui peut ne pas être possible et, même si c'est possible, pourrait être coûteux et prendre du temps.

La concrétisation de l'un de ces risques pourrait avoir un effet négatif important sur nos activités, nos résultats d'exploitation, notre situation financière et nos perspectives.

Les brevets délivrés couvrant nos candidats-médicaments pourraient être jugés invalides ou inapplicables s'ils sont contestés devant les tribunaux.

Si nous ou l'un de nos partenaires de licence engageait une procédure judiciaire contre un tiers pour faire valoir un brevet couvrant notre candidat-médicament, le défendeur pourrait prétendre que le brevet est invalide et/ou inapplicable. Dans les litiges relatifs aux brevets aux États-Unis, les demandes reconventionnelles des défendeurs alléguant la nullité et/ou l'inapplicabilité sont courantes. Les motifs de contestation de la validité d'un brevet comprennent le non-respect présumé de plusieurs exigences légales, notamment le manque de nouveauté, d'évidence ou de non-exécution. Les motifs d'inopposabilité comprennent les allégations selon lesquelles une personne liée à la poursuite du brevet a dissimulé des informations pertinentes à l'OABM ou a fait une déclaration trompeuse au cours de la poursuite. Les tiers peuvent également faire valoir des allégations similaires devant des organes administratifs aux États-Unis ou à l'étranger, même en dehors du contexte d'un litige. Ces mécanismes comprennent le réexamen, l'examen après délivrance et des procédures équivalentes dans des juridictions étrangères, par exemple des procédures d'opposition. De telles procédures pourraient entraîner la révocation ou la modification de nos brevets de telle sorte qu'ils ne couvrent plus nos candidats-médicaments ou nos produits concurrents. L'issue des procédures d'invalidité et d'inopposabilité est imprévisible. En ce qui concerne la validité, par exemple, nous ne pouvons pas être certains qu'il n'existe pas d'antériorité invalidante, dont l'examinateur de brevets et nous-même n'avons pas eu connaissance au cours de la procédure. Si un défendeur devait l'emporter sur une affirmation légale d'invalidité et/ou d'inopposabilité, nous perdrions au moins une partie, et peut-être même la totalité, de la protection du brevet sur nos candidats-médicaments. Une telle perte de la protection du brevet aurait un impact négatif important sur notre activité.

Risques Liés à la Réglementation Gouvernementale

Bien qu'un élément clé de notre stratégie consiste à obtenir un « Emergency Use Authorization » ou « EUA », soit une autorisation d'utilisation d'urgence aux États-Unis, et une autorisation de mise sur le marché conditionnelle dans l'UE et dans d'autres pays, la probabilité d'être pris en considération pour de tels programmes dépend de l'état de la pandémie de la COVID-19.

Actuellement, quelques vaccins sont autorisés dans le monde pour lutter contre le SRAS-CoV-2. Si les vaccins deviennent facilement disponibles et très efficaces, le nombre de cas diminuera considérablement et l'urgence de développer de nouveaux traitements sera réduite. Dans ces conditions, les organismes de réglementation pourraient être moins disposés à envisager des processus d'examen accélérés et raccourcis et pourraient exiger que les demandes d'autorisation soient fondées sur plus d'une étude clinique.

Même si nous obtenons l'approbation réglementaire d'un candidat-médicament, nos produits resteront soumis à un examen réglementaire minutieux.

Si nos candidats-médicaments sont approuvés, ils seront soumis à des exigences réglementaires permanentes pour la fabrication, l'étiquetage, le conditionnement, le stockage, la publicité, la promotion, l'échantillonnage, la tenue de registres, la conduite d'études post-commercialisation et la présentation d'informations sur la sécurité, l'efficacité et d'autres informations post-commercialisation, y compris les exigences fédérales et étatiques aux États-Unis et les exigences d'autorités réglementaires étrangères comparables.

Si nos candidats-médicaments sont approuvés, ils seront soumis à des exigences réglementaires permanentes en matière de fabrication, d'étiquetage, de conditionnement, de stockage, de publicité, de promotion, d'échantillonnage, de tenue de registres, de conduite d'études post-commercialisation et de présentation d'informations sur la sécurité, l'efficacité et d'autres informations post-commercialisation, y compris les exigences fédérales et étatiques aux États-Unis et les exigences d'autorités réglementaires étrangères comparables.

Les fabricants et les installations des fabricants sont tenus de se conformer aux exigences étendues de la FDA, de l'EMA et des autorités réglementaires étrangères comparables, notamment en s'assurant que les procédures de contrôle de la qualité et de fabrication sont conformes aux réglementations Bonnes Pratiques de Fabrication actuelles ou « BPF » (*Good Manufacturing Practices* ou « *GMP* »). À ce titre, nous et nos fabricants sous contrat seront soumis à un examen et à des inspections continus pour évaluer la conformité auxdites bonnes pratiques et le respect des engagements pris dans toute demande de commercialisation approuvée. Les inspections des autorités réglementaires et la nécessité éventuelle de mesures correctives ultérieures peuvent nécessiter des investissements supplémentaires ou des modifications des installations de fabrication de nos fabricants ou de nos fournisseurs, et peuvent entraîner des retards, des interruptions ou l'arrêt complet du processus de fabrication. Si certains médicaments présentent un potentiel de mésusage/d'abus, les fabricants et les installations de fabrication doivent également se conformer à certains programmes de réglementation et de conformité en matière de détournement de médicaments. En conséquence, nous et les autres personnes avec lesquelles nous travaillons devons continuer à consacrer du temps, de l'argent et des efforts dans tous les domaines de la conformité réglementaire, y compris la fabrication, la production et le contrôle de la qualité.

Étant donné que nous nous attendons à avoir une chaîne d'approvisionnement mondiale, notre chaîne d'approvisionnement peut également être affectée par les activités d'application de la FDA à la frontière américaine, telles que les retenues à l'importation, la surveillance du détournement de médicaments ou les refus. Malgré notre investissement dans la conformité réglementaire, la FDA peut soulever des questions concernant notre conformité réglementaire, et des fournisseurs échappant à notre contrôle direct peuvent également ne pas respecter les exigences réglementaires de la FDA, auquel cas notre chaîne d'approvisionnement et nos plans d'entreprise peuvent être interrompus. D'autres détentions ou retenues d'importations peuvent également se produire pendant que la FDA tente de vérifier la conformité des produits importés avec la loi. Ces retenues peuvent affecter notre chaîne d'approvisionnement et nos plans d'affaires.

Les autorités et les décideurs politiques renforcent les contrôles sur le respect des normes environnementales et sociales par les fournisseurs. Nous pouvons être amenés à renforcer encore l'audit de nos fournisseurs et à changer de fournisseur en cas de non-conformité. Indépendamment de cela, les mesures d'application prises par les autorités gouvernementales, telles que les interdictions d'importation de fournisseurs suspectés de non-conformité, peuvent avoir un impact sur notre chaîne d'approvisionnement.

Nous devrons nous conformer aux exigences en matière de publicité et de promotion de nos produits. Les communications promotionnelles concernant les médicaments sur ordonnance et les produits biologiques sont soumises à diverses restrictions légales et réglementaires aux États-Unis et dans l'UE (tant au niveau européen que national) et doivent être cohérentes avec les informations figurant sur l'étiquette approuvée du produit. Ainsi, nous ne pouvons pas promouvoir nos produits pour des indications ou des utilisations pour lesquelles ils n'ont pas été approuvés. Le titulaire d'une demande approuvée doit soumettre des demandes nouvelles ou complémentaires et obtenir l'approbation de certaines modifications du produit, de l'étiquetage du produit ou du procédé de fabrication approuvé. Il pourrait également nous être demandé de mener des essais cliniques post-commercialisation pour vérifier la sécurité et l'efficacité de nos produits de manière générale ou dans des sous-ensembles de patients spécifiques. Une étude post-commercialisation infructueuse ou son échec pourrait entraîner le retrait de l'autorisation de mise sur le marché. En outre, en vertu de la réglementation européenne, certains de nos candidats médicaments pourraient être ajoutés à la liste des médicaments soumis à une surveillance supplémentaire. Cette liste concerne les médicaments pour lesquels il n'existe aucune expérience en raison de leur commercialisation récente ou d'un manque de données sur leur utilisation à long terme. Cette classification entraînerait des exigences supplémentaires concernant les mesures de surveillance post-commercialisation de nos produits, ce qui pourrait nécessiter davantage de ressources de notre part.

Si une agence de régulation découvre des problèmes inconnus auparavant avec un produit, tels que des événements indésirables d'une gravité ou d'une fréquence imprévue, ou encore des problèmes au sein des locaux de fabrication, ou même si l'agence n'est pas en accord avec la promotion, la commercialisation ou l'étiquetage d'un produit, elle peut alors nous imposer des restrictions ou directement sur ce produit, y compris en exigeant son retrait du marché. Si nous ne nous conformons pas aux exigences réglementaires applicables, une agence de régulation peut, entre autres choses :

- émettre des lettres d'avertissement ;
- demander une injonction ou imposer des sanctions administratives, civiles ou pénales ;

- suspendre ou retirer une autorisation réglementaire ;
- suspendre nos essais cliniques ;
- refuser d'approuver des demandes en cours ou des suppléments à des demandes approuvées que nous avons soumises ;
- imposer des restrictions à nos activités, y compris la fermeture des installations de nos fabricants sous contrat ;
- saisir ou retenir des produits, ou exiger le rappel de produits ;
- refuser l'importation de produits, soumettre les envois d'importation à un examen minutieux ou nous inscrire ou nos fournisseurs au programme d'alerte à l'importation ; ou
- refuser l'importation de produits, soumettre les envois d'importation à un examen minutieux ou nous inscrire ou nos fournisseurs, au programme d'alerte à l'importation.

Toute enquête gouvernementale sur des violations présumées de la loi pourrait nous obliger à consacrer beaucoup de temps et de ressources pour y répondre, et pourrait générer une publicité négative. Tout manquement aux exigences réglementaires en cours peut affecter de manière significative et négative notre capacité à commercialiser et à générer des revenus à partir de nos produits. Si des sanctions réglementaires sont appliquées ou si l'approbation réglementaire est retirée, la valeur de notre entreprise et nos résultats d'exploitation seront affectés de manière négative.

En outre, les politiques de la FDA, de l'EMA et d'autres autorités réglementaires peuvent changer et des réglementations gouvernementales supplémentaires peuvent être adoptées et ainsi empêcher, limiter ou retarder l'approbation réglementaire de nos candidats-médicaments. Nous ne pouvons pas prédire la probabilité, la nature ou l'étendue de la réglementation gouvernementale découlant d'une législation future ou d'une action administrative ou exécutive, en Europe, aux États-Unis ou ailleurs. A titre d'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 sera bientôt applicable, dès la mise en place du portail et de la base de données européens et pourrait avoir un impact sur la procédure administrative que nous devrons suivre pour obtenir l'approbation réglementaire de nos candidats-médicaments. En fonction de la date de notre demande d'autorisation d'essai clinique, nous pourrions être amenés à nous adapter rapidement aux nouvelles exigences et procédures résultant de ce nouveau règlement, notamment en ce qui concerne les nouveaux délais requis qui nous obligeront à être réactifs en cas de demandes supplémentaires des autorités. Nous prévoyons également d'autres orientations de la part des régulateurs nationaux de chaque État Membre (comme l'ANSM pour la France) au fur et à mesure que ceux-ci seront impliqués dans le processus.

De plus, certaines politiques de l'administration Trump aux États-Unis peuvent avoir un impact sur nos entreprises et notre industrie. En effet, l'administration Trump a pris plusieurs mesures exécutives, y compris la publication d'un certain nombre de décrets, qui pourraient imposer des charges importantes à la FDA ou retarder de manière significative sa capacité à s'engager dans des activités de surveillance de routine, telles que la mise en œuvre de lois par l'élaboration de règles, la publication d'orientations et l'examen et l'approbation de demandes de commercialisation. Il est difficile de prévoir comment ces ordonnances seront appliquées et dans quelle mesure elles auront un impact sur la capacité de la FDA à exercer son autorité réglementaire. Si ces mesures d'exécution imposent des restrictions à la capacité de la FDA de s'engager dans des activités de surveillance et de mise en œuvre dans le cours normal, notre activité pourrait en subir les conséquences négatives. En outre, si nous sommes lents ou incapables de nous adapter aux changements des exigences existantes ou à l'adoption de nouvelles exigences ou politiques, ou si nous ne sommes pas en mesure de maintenir la conformité réglementaire, nous pourrions perdre toute autorisation de commercialisation que nous aurions obtenue et nous pourrions ne pas atteindre ou maintenir la rentabilité.

Si l'un de nos candidats-médicaments obtient une approbation réglementaire, des concurrents supplémentaires pourraient pénétrer le marché avec des versions génériques de ces médicaments, ce qui pourrait engendrer une baisse importante des ventes et des produits concernés.

En vertu de la Loi de 1984 relative à la concurrence des Prix des Médicaments et le Rétablissement de la Durée des Brevets (D*rug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984*) ou Loi « *Hatch-Waxman* », un fabricant pharmaceutique peut déposer une demande abrégée de nouveau médicament

(Abbreviated New Drug Application ou « *ANDA »)*, en cherchant à obtenir l'approbation d'une version générique d'un produit innovant à petites molécules approuvé. En vertu de la Loi Hatch-Waxman, un fabricant peut également présenter une Demande de Nouveau Médicament (*New Drug Application* ou « NDA ») conformément à l'article 505 (b) (2) de la Loi sur les Aliments, Médicaments et Cosmétiques (*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* ou « FDCA *»)*, faisant référence à l'approbation préalable du produit innovant par la FDA. Une NDA selon l'article 505 (b) (2) peut être une version nouvelle ou améliorée du produit innovant original. La Loi Hatch-Waxman prévoit également certaines périodes d'exclusivité réglementaire, qui empêchent l'approbation de la FDA (ou dans certaines circonstances, le dépôt et l'examen par la FDA) d'un ANDA ou 505 (b) (2) NDA. En plus des avantages de l'exclusivité réglementaire, un détenteur de NDA innovant peut détenir des brevets revendiquant l'ingrédient actif, la formulation du produit ou une utilisation approuvée du médicament, qui seraient répertoriés avec le produit dans la publication de la FDA, « *Produits pharmaceutiques approuvés avec équivalence thérapeutique Évaluations* », connu sous le nom de Livre Orange (*Orange Book*). S'il y a des brevets répertoriés dans le Livre Orange pour un produit, un candidat générique ou candidat 505 (b) (2) qui cherche à commercialiser son produit avant l'expiration des brevets doit inclure dans sa demande ce que l'on appelle une certification « Paragraphe IV », qui conteste la validité ou la force exécutoire du ou des brevets énumérés, ou qui revendique la non-contrefaçon de ceux-ci. Un avis de certification doit être donné au titulaire du brevet et au titulaire de la NDA et si, dans les 45 jours suivant la réception de la notification, le titulaire du brevet ou le titulaire de la NDA intente un procès en contrefaçon de brevet, l'approbation de l'ANDA ou du NDA selon l'article 505 (b) (2) continue pendant 30 mois.

Par conséquent, si l'un de nos candidats-médicaments est approuvé, les concurrents pourraient déposer des *ANDA* pour les versions génériques de nos candidats-médicaments ou des NDA selon l'article 505 (b) (2) qui concernent nos produits pharmaceutiques à petites molécules. Si des brevets sont inscrits pour nos candidats-médicaments dans le Livre Orange, ces ANDA et NDA selon l'article 505 (b) (2) devront inclure une certification pour chaque brevet inscrit indiquant si le demandeur de l'ANDA a ou non l'intention de contester le brevet. Nous ne pouvons pas prédire quels brevets de notre portefeuille actuel, le cas échéant, ou les brevets que nous pourrions obtenir à l'avenir seront admissibles à l'inscription dans le Livre Orange, comment un concurrent générique traiterait ces brevets, si nous engagerions des poursuites à l'égard de ces brevets, ou l'issue d'une telle poursuite.

Il se peut que nous ne réussissions pas à obtenir ou à maintenir une protection brevetée exclusive pour les produits et technologies que nous développons ou concédons sous licence. De plus, si l'un de nos brevets détenus ou sous licence répertoriés dans le Livre Orange est contesté avec succès au moyen d'une certification au Paragraphe IV et d'un litige ultérieur, le produit concerné pourrait immédiatement faire face à une concurrence générique et ses ventes diminueraient probablement rapidement et sensiblement.

Nous pouvons demander la désignation de médicament orphelin pour certains futurs candidats-médicaments, mais nous pourrions ne pas être en mesure d'obtenir de telles désignations ou de maintenir les avantages associés à la désignation de médicament orphelin, y compris l'exclusivité commerciale, ce qui pourrait, le cas échéant, entraîner une réduction de nos revenus.

Nous pourrions chercher à obtenir la désignation de médicament orphelin pour certains de nos futurs candidats-médicaments. Dans l'Union européenne, le Comité des Médicaments Orphelins ou « CMO » (*Committee for Orphan Medicinal Products* ou « COMP ») de l'EMA, ou accorde la désignation de médicament orphelin pour promouvoir le développement de produits destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie mortelle ou chroniquement débilitante ne touchant pas plus de cinq personnes sur 10 000 dans l'Union européenne. En outre, la désignation est accordée pour les produits destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie potentiellement mortelle, gravement invalidante ou grave et chronique lorsque, sans incitations, il est peu probable que les ventes du médicament dans l'Union Européenne soient suffisantes pour justifier l'investissement nécessaire dans le développement du médicament ou du produit biologique ou lorsqu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement, ou, si une telle méthode existe, le médicament doit être d'un bénéfice significatif pour les personnes touchées par la maladie. En vertu de la loi sur les médicaments orphelins, la FDA peut désigner un médicament ou un produit biologique comme médicament orphelin s'il est destiné à traiter une maladie ou une affection rare, définie comme touchant une population de patients de moins de 200.000 personnes aux États-Unis, ou une population de patients supérieure plus de 200.000 personnes aux États-Unis, où le coût de développement du médicament ne sera pas recouvré sur les ventes aux États-Unis.

Dans l'Union Européenne, la désignation de médicament orphelin donne, à une partie, droit à des incitations financières telles que la réduction des frais ou des dispenses de frais et dix ans d'exclusivité commerciale après l'approbation du médicament ou du produit biologique. Cette période peut être réduite à six ans si les critères de désignation de médicament orphelin ne sont plus remplis, y compris lorsqu'il est

démontré que le produit est suffisamment rentable pour ne pas justifier le maintien de l'exclusivité commerciale. Aux États-Unis, la désignation de médicament orphelin donne, à une partie, droit à des incitations financières telles que des possibilités de subvention pour couvrir les coûts des essais cliniques, des avantages fiscaux et des dispenses de frais de dossier. En outre, si un produit reçoit la première approbation de la FDA pour l'indication pour laquelle il a la désignation orpheline, le produit a droit à l'exclusivité des médicaments orphelins, ce qui signifie que la FDA ne peut approuver aucune autre demande de commercialisation du même médicament pour la même indication pour une période de sept ans, sauf dans des circonstances limitées, telles qu'une preuve de supériorité clinique sur le produit avec exclusivité orpheline ou lorsque le fabricant n'est pas en mesure d'assurer une quantité de produit suffisante pour la population de patients orphelins.

Quand bien même nous obtenons la désignation de médicament orphelin, il se peut que nous ne soyons pas les premiers à obtenir une autorisation de mise sur le marché pour une désignation orpheline particulière en raison des incertitudes associées au développement de produits pharmaceutiques. En outre, même si nous obtenons l'exclusivité d'un médicament orphelin pour un candidat-médicament, cette exclusivité peut ne pas protéger efficacement le produit de la concurrence, car différents médicaments avec des fractions actives différentes peuvent être approuvés pour la même condition. Les désignations de médicaments orphelins n'indiquent en aucun cas la probabilité qu'un médicament reçoive l'autorisation de mise sur le marché finale de la FDA. La FDA n'évalue pas l'innocuité et l'efficacité d'un candidat médicament en utilisant la même norme qu'elle le ferait lors de l'examen de l'innocuité et de l'efficacité d'un candidat médicament avant d'accorder les approbations finales de commercialisation. La FDA peut accorder des désignations de médicaments orphelins à plusieurs médicaments destinés à la même indication. Même après l'approbation d'un médicament orphelin, l'EMA ou la FDA peuvent ensuite approuver le même médicament avec le même fragment actif pour la même condition si l'EMA ou la FDA conclut que le dernier médicament est cliniquement supérieur en ce qu'il est plus sûr, plus efficace ou apporte une contribution majeure aux soins des patients. La désignation de médicament orphelin ne raccourcit ni le temps de développement ni le temps d'examen réglementaire d'un médicament ou d'un produit biologique, ni ne donne au médicament ou au biologique aucun avantage dans le processus d'examen ou d'approbation réglementaire.

La législation en vigueur et future en matière de santé peut accroître la difficulté et le coût pour nous d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché et de commercialiser nos candidats-médicaments et peut affecter les prix que nous pouvons fixer.

Aux États-Unis, dans l'UE et au sein d'autres juridictions, il y a eu, et nous prévoyons qu'il continuera à y avoir, un certain nombre de changements législatifs et réglementaires et de changements proposés au système de santé qui pourraient affecter nos futurs résultats d'exploitation. En particulier, il y a eu et continue d'y avoir un certain nombre d'initiatives aux niveaux fédéral et des États américains qui visent à réduire les coûts des soins de santé et à améliorer la qualité des soins de santé. Par exemple, en mars 2010, la Loi sur la Protection des Patients et les Soins Abordables (*Patient Protection and Affordable Care Act*), telle que modifiée par la Loi sur la Conciliation des Soins de Santé et de l'Education (*Health Care and Education Reconciliation Act*), ou collectivement la Loi sur les Soins Abordables, a été promulguée, ce qui a considérablement changé la façon dont les soins de santé sont financés par les assureurs gouvernementaux et privés. Parmi les dispositions de la Loi sur les Soins Abordables, celles qui sont les plus importantes pour les industries pharmaceutique et biotechnologique comprennent les suivantes:

- une redevance annuelle non déductible payable par toute entité qui fabrique ou importe certains médicaments d'ordonnance et agents biologiques de marque (autres que ceux désignés comme médicaments orphelins), qui est répartie entre ces entités en fonction de leur part de marché dans certains programmes de santé gouvernementaux;

- un nouveau programme de rabais pour les lacunes de la couverture du régime de l'Assurance-Maladie Partie D (*Medicare Part D*), dans lequel les fabricants doivent accepter d'offrir des rabais au point de vente de 50 % sur les prix négociés des médicaments de marque applicables aux bénéficiaires admissibles pendant leur période de lacunes de couverture, comme condition pour que les médicaments ambulatoires du fabricant soient couverts par l'Assurance-Maladie Partie D ;

- de nouvelles exigences de déclaration de certains arrangements financiers avec les médecins et les hôpitaux d'enseignement, y compris la déclaration des « transferts de valeur » effectués ou distribués aux prescripteurs et autres fournisseurs de soins de santé et la déclaration des intérêts de placement détenus par les médecins et les membres de leur famille immédiate;

- une augmentation des remises minimales légales qu'un fabricant doit payer dans le cadre du Programme de Remise de Médicaments Medicaid (*Medicaid Drug Rebate Program*) à 23,1% et 13,0% du prix moyen du fabricant pour les médicaments de marque et génériques, respectivement;

- une nouvelle méthodologie selon laquelle les remises dues par les fabricants dans le cadre du Programme de Remise sur les Médicaments Medicaid sont calculées pour les médicaments inhalés, perfusés, instillés, implantés ou injectés;

- extension de la responsabilité de remise Medicaid d'un fabricant aux médicaments couverts dispensés aux personnes qui sont inscrites dans les organisations de soins gérés Medicaid;

- l'élargissement des critères d'éligibilité aux programmes Medicaid en permettant, entre autres, aux États d'offrir une couverture Medicaid à certaines personnes dont le revenu est égal ou inférieur à 133% du niveau de pauvreté fédéral, augmentant ainsi potentiellement la responsabilité de remboursement Medicaid d'un fabricant;

- un nouvel Institut de Recherche sur les Résultats Centrés sur le Patient (*Patient-Centered Outcomes Research Institute*), chargé de superviser, d'identifier les priorités et de mener des recherches comparatives sur l'efficacité clinique, ainsi que de financer ces recherches;

- la création du Conseil Consultatif Indépendant sur les Paiements (*Independent Payment Advisory Board*), qui, une fois constitué, aura le pouvoir de recommander certaines modifications du programme d'Assurance-Maladie (*Medicare*) qui pourraient entraîner une réduction des paiements pour les médicaments sur ordonnance et ces recommandations pourraient avoir force de loi à moins d'être rejetées par un vote à la supermajorité du Congrès; et

- la création d'un Centre pour l'innovation de l'assurance-maladie au sein des Centres pour les services Medicare et Medicaid (*Centers for Medicare & Medicaid Services*), ou « CMS », pour tester des modèles innovants de paiement et de prestation de services afin de réduire les dépenses de l'assurance-maladie et de Medicaid, y compris éventuellement les dépenses en médicaments sur ordonnance.

Depuis sa promulgation, des contestations judiciaires et du Congrès concernant certains aspects de la Loi sur les Soins Abordables (*Affordable Care Act*) ont eu lieu, et nous prévoyons que d'autres contestations et modifications viseront ladite Loi à l'avenir. Il est probable que l'administration présidentielle actuelle et le Congrès continue d'essayer de modifier, abroger ou autrement invalider tout ou certaines dispositions de la Loi. Nous ne savons pas dans quelle mesure de tels changements pourraient avoir une incidence sur nos activités ou notre situation financière.

En outre, d'autres changements législatifs ont été proposés et adoptés aux États-Unis depuis la promulgation de la Loi sur les Soins Abordables. En août 2011, la Loi sur le Contrôle Budgétaire de 2011 (*Budget Control Act of 2011*), entre autres, a conduit à des réductions globales des paiements de l'Assurance-Maladie (*Medicare*) aux prestataires à hauteur de 2% par exercice fiscal. Ces réductions sont entrées en vigueur en avril 2013 et, en raison des modifications législatives ultérieures de la Loi, resteront en vigueur jusqu'en 2025, à moins que des mesures supplémentaires ne soient prises par le Congrès. En janvier 2013, Loi de Dégrèvement d'Impôts des Contribuables Américains de 2012 (*American Taxpayer Relief Act de 2012*) a été promulguée, ce qui a notamment réduit les paiements de l'Assurance-Maladie Medicare à plusieurs types de prestataires, y compris les hôpitaux, les centres d'imagerie et les centres de traitement du cancer, et a augmenté le délai de prescription pour le gouvernement pour récupérer les trop-payés aux fournisseurs de trois à cinq ans.

Les différents États des États-Unis sont également devenus de plus en plus offensifs dans l'adoption de lois et la mise en œuvre de réglementations destinées à contrôler la tarification des produits pharmaceutiques et biologiques, y compris les contraintes de prix ou de remboursement des patients, les rabais, les restrictions d'accès à certains produits et les mesures de divulgation et de transparence des coûts de commercialisation, et, dans certains cas, destinées à encourager l'importation d'autres pays et les achats en gros. Les contrôles de prix imposés par la loi sur les montants payés par des tiers payeurs ou d'autres restrictions pourraient nuire à notre activité, nos résultats d'exploitation, notre situation financière et nos perspectives. En outre, les autorités régionales de santé et les hôpitaux individuels ont de plus en plus recours à des procédures d'appel d'offres pour déterminer quels produits pharmaceutiques et quels fournisseurs seront inclus dans leurs programmes de médicaments sur ordonnance et autres soins de santé. Cela pourrait réduire

la demande finale pour nos candidats-médicaments ou faire pression sur le prix de nos produits. En outre, les méthodes de paiement peuvent être soumises à des modifications de la législation et des initiatives réglementaires en matière de soins de santé. Par exemple, le CMS peut développer de nouveaux modèles de paiement et de livraison, tels que des modèles de paiement groupés. En outre, les gouvernements ont récemment renforcé leur surveillance sur la manière dont les fabricants fixent les prix de leurs produits commercialisés.

Dans l'UE, des développements politiques, économiques et réglementaires similaires peuvent affecter notre capacité à commercialiser de manière rentable nos candidats-médicaments, s'ils sont approuvés. Outre la pression continue sur les prix et les mesures de maîtrise des coûts, les développements législatifs au niveau de l'UE ou au niveau des Etats Membres peuvent entraîner des exigences supplémentaires importantes ou des obstacles susceptibles d'augmenter nos coûts d'exploitation. La prestation de soins de santé dans l'UE, y compris la mise en place et le fonctionnement des services de santé et la tarification et le remboursement des médicaments, relèvent presque exclusivement du droit et de la politique national, plutôt que de l'UE. Les gouvernements nationaux et les prestataires de services de santé ont des priorités et des approches différentes en ce qui concerne la prestation des soins de santé et la tarification et le remboursement des produits dans ce contexte. En général, cependant, les contraintes budgétaires des soins de santé dans la plupart des Etats Membres de l'UE ont entraîné des restrictions sur le prix et le remboursement des médicaments par les prestataires de services de santé concernés. En règle générale, les négociations sur les prix avec les autorités gouvernementales peuvent prendre plusieurs mois après la réception de l'approbation réglementaire et le lancement du produit. Dans certains Etats Membres de l'UE, comme la France, nous pouvons être amenés à mener un essai clinique comparant la rentabilité de nos produits candidats aux thérapies disponibles afin d'obtenir un remboursement favorable des indications recherchées ou une approbation de prix. Si le remboursement de nos candidats-médicaments n'est pas disponible dans un pays où nous demandons un remboursement, ou s'il est limité ou soumis à des essais cliniques supplémentaires, ou si les prix sont fixés à des niveaux insatisfaisants, cela pourrait avoir un impact sur nos résultats d'exploitation. Conjuguée à l'augmentation constante des charges réglementaires communautaires et nationales pesant sur ceux qui souhaitent développer et commercialiser des produits, cette situation pourrait empêcher ou retarder l'approbation de nos candidats-médicaments, restreindre ou réglementer les activités postérieures à l'approbation et affecter notre capacité à commercialiser nos candidats-médicaments, s'ils sont approuvés. Sur les marchés en dehors des États-Unis et de l'UE, les systèmes de remboursement et de paiement des soins de santé varient considérablement d'un pays à l'autre, et de nombreux pays ont institué des plafonds de prix pour des produits et des thérapies spécifiques.

Nous ne pouvons pas prédire la probabilité, la nature ou l'étendue de la réglementation gouvernementale qui pourrait découler d'une future législation ou d'une action administrative aux États-Unis, dans l'UE ou dans toute autre juridiction. Si nous ou des tiers que nous pouvons engager sommes lents ou incapables de nous adapter aux changements des exigences existantes ou à l'adoption de nouvelles exigences ou politiques, ou si nous ou ces tiers ne sommes pas en mesure de maintenir la conformité réglementaire, nos candidats-médicaments peuvent perdre toute approbation réglementaire préalablement obtenue et nous pourrions ne pas atteindre ou maintenir la rentabilité.

Nos activités commerciales et nos relations actuelles et futures avec les enquêteurs, les professionnels de la santé, les consultants, les tiers payeurs, les associations de patients et les clients seront soumises aux lois réglementaires applicables en matière de santé, ce qui pourrait nous exposer à des sanctions.

Nos activités commerciales et nos accords actuels et futurs avec les enquêteurs, les professionnels de la santé, les consultants, les tiers payeurs, les associations de patients et les clients, peuvent nous exposer à des fraudes et des abus de grande envergure ainsi qu'à d'autres lois et réglementations en matière de santé. Ces lois peuvent limiter les accords et les relations commerciales ou financières par lesquels nous menons nos opérations, y compris la manière dont nous recherchons, commercialisons, vendons et distribuons nos candidats-médicaments, s'ils sont approuvés. De telles lois comprennent :

- la Loi fédérale américaine Anti-Kickback (*U.S. federal Anti-Kickback Statute*), qui interdit, entre autres, aux personnes ou entités de solliciter, offrir, recevoir ou fournir sciemment et volontairement toute rémunération (y compris toute ristourne, pot-de-vin ou certain rabais), directement ou indirectement, ouvertement ou secrètement, en espèces ou en nature, pour inciter ou récompenser, ou en échange, soit le renvoi d'un individu pour, soit l'achat, la location, la commande ou la recommandation de tout bien, installation, article ou service, pour lequel le paiement peut être fait, en tout ou en partie, dans le cadre de programmes de santé fédéraux et étatiques américains tels que Medicare et Medicaid. Une

personne ou une entité n'a pas besoin d'avoir une connaissance réelle du statut ou de l'intention spécifique de le violer pour avoir commis une violation;

- les lois fédérales américaines sur les fausses réclamations et les sanctions civiles pécuniaires, y compris la Loi civile sur les Fausses Réclamations (*False Claims Act*), qui, entre autres, impose des sanctions pénales et civiles, y compris par le biais d'actions civiles de lanceur d'alerte ou de *qui tam*, contre des individus ou des entités pour avoir sciemment présenté ou avoir fait présenter, au gouvernement fédéral américain, des demandes de paiement ou d'approbation qui sont fausses ou frauduleuses, faisant, utilisant ou faisant sciemment faire ou utiliser, un faux dossier ou une déclaration matérielle à une réclamation fausse ou frauduleuse, ou de faire sciemment un fausse déclaration pour éviter, diminuer ou dissimuler une obligation de verser de l'argent au gouvernement fédéral américain. En outre, le gouvernement peut affirmer qu'une réclamation comprenant des articles et des services résultant d'une violation de la loi fédérale américaine anti-Kickback constitue une réclamation fausse ou frauduleuse aux fins de la Loi civile sur les Fausses Réclamations ;

- la Loi fédérale américaine de 1996 sur la Portabilité et la Responsabilité en matière d'Assurance Maladie (*U.S. federal Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996* ou « HIPAA »), qui impose une responsabilité pénale et civile, entre autres, pour avoir sciemment et délibérément exécuté ou tenté d'exécuter un plan visant à frauder tout programme de prestations de santé, ou pour avoir sciemment et délibérément falsifié, caché ou dissimulé un fait important ou fait une déclaration matériellement fausse, en rapport avec la fourniture ou le paiement de prestations, d'articles ou de services de santé ; similaire à la Loi sur la Portabilité et la Responsabilité en matière d'Assurance Maladie, une personne ou une entité n'a pas besoin d'avoir une connaissance réelle de la loi ou une intention spécifique de la violer pour avoir commis une violation ;

- L'HIPAA, telle que modifiée par la Loi de 2009 sur les Technologies de l'Information en matière de Santé pour la Santé Economique et Clinique (*Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act of 2009*) et ses règlements d'application, qui impose également certaines obligations, y compris des conditions contractuelles obligatoires, en ce qui concerne la protection de la vie privée, la sécurité et la transmission d'informations de santé identifiables individuellement sans autorisation appropriée par les entités couvertes soumises à la règle, telles que les plans de santé, les centres d'échange de soins de santé et les prestataires de soins de santé ainsi que leurs associés commerciaux qui fournissent certains services impliquant l'utilisation ou la divulgation d'informations de santé identifiables individuellement ;

- la Loi américaine « FDCA » (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act),* qui interdit, entre autres, la falsification ou le mauvais marquage de médicaments, de produits biologiques et de dispositifs médicaux et l'introduction de ces produits dans le commerce interétatique ;

- la Loi américaine sur le Service de Santé Publique (*U.S. Public Health Service Act*), qui interdit, entre autres, l'introduction dans le commerce interétatique d'un produit biologique à moins qu'une licence de produit biologique ne soit en vigueur pour ce produit ;

- la Loi américaine sur la Rémunération des Médecins (*Physician Payments Sunshine Act*) et ses règlements d'application, qui imposent à certains fabricants de médicaments, d'appareils, de produits biologiques et de fournitures médicales remboursables au titre de Medicare, Medicaid ou du programme d'assurance maladie pour enfants de communiquer chaque année au gouvernement les informations relatives à certains paiements et autres transferts de valeur aux médecins et aux hôpitaux universitaires, ainsi que les droits de propriété et d'investissement détenus par les médecins décrits ci-dessus et les membres de leur famille immédiate ;

- les lois et réglementations des États américains analogues, y compris : les lois anti-pots-de-vin et fausses réclamations, qui peuvent s'appliquer à nos pratiques commerciales, y compris, mais sans s'y limiter, la recherche, la distribution, les accords de vente et de marketing et les réclamations concernant des articles ou des services de santé remboursés par tout tiers payeur, y compris les assureurs privés; les lois des États qui obligent les sociétés pharmaceutiques à se conformer aux directives de conformité volontaire de l'industrie pharmaceutique et aux directives de conformité pertinentes promulguées par le gouvernement fédéral américain, ou à restreindre d'une autre manière les paiements qui peuvent être effectués aux fournisseurs de soins de santé et à d'autres sources potentielles de référence; les lois et réglementations des États qui obligent les fabricants de médicaments à déposer des rapports sur les prix et les informations marketing, ce qui nécessite le

suivi des cadeaux et autres rémunérations et objets de valeur fournis aux professionnels et aux entités de la santé; et les lois des États régissant la confidentialité et la sécurité des informations de santé dans certaines circonstances, dont beaucoup diffèrent les unes des autres de manière significative et ne sont souvent pas préemptées par la HIPAA, ce qui complique les efforts de conformité; et

- des lois et réglementations similaires en matière de santé dans l'UE et dans d'autres juridictions, y compris des exigences de rapport détaillant les interactions et les paiements aux prestataires de soins de santé. Par exemple, en droit français, la réglementation impose une stricte transparence des liens entre le secteur de la santé et d'autres acteurs tels que, mais sans s'y limiter, les professionnels de la santé, et impose de rendre compte au dossier public de tous les avantages accordés aux différents acteurs impliqués, en particulier les professionnels de santé, ainsi que l'existence d'accords conclus avec ces acteurs ainsi que les rémunérations versées. En plus des sanctions financières, toute violation de ces exigences, telle que des informations trompeuses ou la non-publication, pourrait entraîner des sanctions supplémentaires pouvant avoir un effet préjudiciable sur la conduite de nos activités. Plus généralement, étant donné que notre activité commerciale est fortement réglementée et implique une interaction significative avec des représentants du gouvernement, nos relations avec les prescripteurs et les autorités sont soumises aux lois nationales anti-corruption des Etats Membres de l'UE. Ces lois nous interdisent notamment, à nous et à nos employés, d'influencer indûment les représentants du gouvernement ou les parties commerciales pour obtenir ou conserver des affaires, diriger des affaires avec toute personne ou obtenir un avantage et interdisent également aux représentants et agents de nos partenaires commerciaux tiers de se livrer à la corruption et à la corruption. En vertu de ces lois anti-corruption applicables, nous pouvons être tenus responsables des actes ou des activités de corruption de nos partenaires commerciaux tiers, intermédiaires, représentants, sous-traitants, partenaires de distribution et agents, même si nous n'autorisons pas ou avons connaissance de ces activités. Bien que nous ayons une procédure formelle qui définit le processus à utiliser pour sélectionner nos partenaires tiers, collaborer avec eux et les surveiller conformément aux lois anti-corruption applicables, il existe un risque que nos partenaires tiers agissent en violation des lois applicables, dont nous pouvons être tenus responsables en dernier ressort. Toute violation des lois anticorruption applicables pourrait entraîner des plaintes de dénonciateurs, une couverture médiatique défavorable, des enquêtes, l'imposition de frais juridiques importants, des sanctions pénales, civiles et administratives sévères, la suspension ou l'exclusion de contrats gouvernementaux, tous ces éléments pouvant avoir un effet négatif sur notre réputation, nos activités, nos résultats d'exploitation et notre situation financière. En outre, il est possible qu'à mesure que notre entreprise se développe et évolue, nous soyons soumis à des exigences de conformité supplémentaires, résultant par exemple de la loi française Sapin II, qui oblige les entreprises concernées par cette réglementation à mettre en œuvre un projet général de conformité anticorruption sous le contrôle de l'autorité de surveillance compétente, tel que la formation du personnel, la documentation de conformité, les audits et le suivi régulier des relations commerciales. Ainsi que la Commission européenne l'a déclaré dans l'un de ses rapports, le secteur de la santé est particulièrement vulnérable, notre entreprise pourrait faire l'objet d'une surveillance accrue de la conformité à la législation anticorruption.

Veiller à ce que nos opérations internes et nos futurs accords commerciaux avec des tiers soient conformes aux lois et règlements applicables en matière de soins de santé entraînera des coûts substantiels. Il est possible que les autorités gouvernementales concluent que nos pratiques commerciales ne sont pas conformes aux lois, règlements, directives des agences ou jurisprudence actuels ou futurs concernant la fraude et les abus ou d'autres lois et règlements sur les soins de santé. Si nos opérations s'avèrent être en violation de l'une des lois décrites ci-dessus ou de toute autre loi et réglementation gouvernementale qui pourrait s'appliquer à nous, nous pouvons être soumis à des sanctions importantes, y compris des sanctions civiles, pénales et administratives, des dommages et intérêts, des amendes, l'exclusion des programmes de santé financés par le gouvernement, tels que Medicare et Medicaid ou des programmes similaires dans d'autres pays ou juridictions, le dégorgement, l'emprisonnement individuel, les dommages contractuels, l'atteinte à la réputation, la diminution des profits et la réduction ou la restructuration de nos opérations. En outre, se défendre contre de telles actions peut être coûteux, prendre du temps et nécessiter d'importantes ressources en personnel. Par conséquent, même si nous réussissons à nous défendre contre de telles actions qui pourraient être intentées contre nous, notre activité peut être compromise.

En outre, étant donné que notre activité implique le traitement de données à caractère personnel de l'UE, en particulier de données sensibles telles que les données sur la santé, nos activités commerciales sont également soumises à la RGPD et à d'autres lois et directives nationales sur la protection des données en ce qui concerne ces données, ce qui implique que nous devons déployer des efforts importants et continus pour nous conformer à ces réglementations sur la protection des données, ainsi qu'à toute réglementation nationale

supplémentaire applicable en matière de soins de santé. La RGPD a permis aux Etats Membres de l'UE d'introduire des exigences supplémentaires pour le traitement des données sur la santé. Cela signifie que nous devons nous conformer à la fois aux lois européennes et nationales afin de mener nos activités en ce qui concerne les données des patients. En particulier, notre conformité à la RGPD implique l'identification précise de nos opérations de traitement des données et des risques encourus, la mise en place d'une organisation de nos processus internes et l'établissement d'une documentation relative à notre conformité. Notre respect de la RGPD signifie également que nous sommes très conscients du respect des obligations de nos contractants tiers et de leur propre respect de la RGPD, ce qui nous oblige à imposer des dispositions contractuelles strictes à nos contractants tiers en tant que transformateurs. En outre, le transfert de données de l'UE vers nos entités américaines ou d'autres sociétés américaines doit être soumis à un mécanisme juridique valable pour le transfert légal de données, qui peut devoir exiger de certains de nos contractants tiers qui traitent des données à caractère personnel qu'ils prennent des mesures supplémentaires de protection de la vie privée et de sécurité. Le non-respect de cette obligation pourrait entraîner des perturbations et des dépenses liées à nos processus commerciaux. Toute violation de ces lois et règlements pourrait également entraîner des pénalités substantielles et nuire sensiblement à notre réputation.

En outre, suite à la décision de la CJCE (*ECJ*) d'invalider la protection de la vie privée entre l'UE et les États-Unis dans le cadre de l'arrêt Schrems II, tout transfert ou stockage de données européennes par nos entités américaines, d'autres sociétés américaines ou des contreparties contractuelles nécessitera la mise en place de garanties supplémentaires qui, étant donné l'état actuel de la réglementation, nécessiteront très certainement des mesures de protection supplémentaires afin de garantir un niveau de protection adéquat tel que défini par les autorités européennes.

Notre incapacité à maintenir certains avantages fiscaux applicables aux entreprises technologiques françaises pourrait avoir un effet défavorable sur nos résultats d'exploitation.

En tant qu'entreprise de biotechnologie française, nous avons bénéficié de certains avantages fiscaux, dont par exemple le Crédit d'Impôt Recherche (*Research Tax Credit*), ou « CIR ». Le CIR est un crédit d'impôt français destiné à stimuler la recherche et le développement. Le CIR peut être imputé sur l'impôt sur les sociétés français dû et la partie excédentaire (le cas échéant) peut être remboursée à l'issue d'une période de trois exercices (ou, plus tôt, pour les petites entreprises comme la nôtre). Le CIR est calculé sur la base du montant des dépenses de recherche et développement éligibles que nous avons déclaré en France et qui représentaient 3,1 millions d'euros, 2,8 millions d'euros et 3,3 millions d'euros aux 31 décembre 2018, 2019 et 2020, respectivement. L'administration fiscale française, avec l'assistance du ministère de la Recherche et de la Technologie, peut contrôler chaque programme de recherche et de développement pour lequel un CIR a été réclamé et apprécier si ce programme est à son avis éligible au bénéfice du CIR. L'administration fiscale française peut contester notre éligibilité à, ou notre calcul de certaines réductions et / ou déductions fiscales au titre de nos activités de recherche et développement et, en cas de succès de l'administration fiscale française, nous pourrions être soumis à l'impôt sur les sociétés supplémentaire, et les pénalités et intérêts y afférents, ou nous pourrions ne pas obtenir les remboursements que nous avons demandés, ce qui pourrait avoir une incidence importante sur nos résultats d'exploitation et nos flux de trésorerie futurs. Par ailleurs, si le Parlement français décidait d'éliminer ou de réduire l'étendue ou le taux de l'avantage CIR, ce qu'il pourrait décider de faire à tout moment, nos résultats d'exploitation pourraient être affectés négativement.

Annexe 3 - Tableau des résultats des cinq derniers exercices

Nature des indications	Exercice 2016	Exercice 2017	Exercice 2018	Exercice 2019	Exercice 2020
I - CAPITAL DE FIN D'EXERCICE					
a) Capital social	1 244 700	2 692 682	2 692 682	4 792 651	20 151 419
b) Nombre d'actions émises	6 223 501	13 463 413	13 463 413	23 963 254	100 757 097
c) Nombre d'obligations convertibles en actions	-	-	-	208	140
II - OPERATIONS ET RESULTATS DE L'EXERCICE					
a) Chiffre d'affaires hors taxes	-	-	-	-	-
b) Bénéfices avant impôt, amortissements et provisions	(8 481 021)	(11 486 395)	(15 978 041)	(20 019 981)	(19 152 652)
c) Impôts sur les bénéfices	(1 604 291)	(2 544 801)	(3 133 456)	(2 806 567)	(3 327 660)
d) Bénéfices après impôts, amortissements et provisions	(7 247 084)	(9 283 880)	(14 175 730)	(17 254 736)	(15 939 873)
e) Montant des bénéfices distribués	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
III - RESULTAT PAR ACTION					
a) Bénéfice après impôts, mais avant amortissements et provisions	(1,36)	(0,66)	(0,96)	(0,84)	(0,19)
b) Bénéfice après impôts, amortissements et provisions	(1,16)	(0,69)	(1,05)	(0,72)	(0,16)
c) Dividende versé à chaque action	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
IV - PERSONNEL					
a) Nombre de salariés	13	18	24	17	21
b) Montant de la masse salariale	1 202 495	1 431 177	2 505 403	2 333 492	1 849 843
c) Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de (Sécurité Sociale, œuvre, etc.)	551 750	645 047	1 041 518	979 642	833 438

Annexe 4.1 Liste des mandats exercés par chaque mandataire social

Il convient au préalable de rappeler que la Société a fait le choix du cumul des fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général.

Conformément aux dispositions de l'article L.225-37-4 du Code de commerce, nous vous présentons la liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société pour chacun des mandataires sociaux de la Société, au cours de l'exercice écoulé :

Nom	Nature du mandat	Société
Stanislas VEILLET	Président Administrateur	Biophytis Inc. Drone Volt
Nadine COULM	Néant	Néant
Jean M. Franchi	Administrateur (« *director* ») Administrateur Administrateur (« *director* »)	Visioneering Technologies, Inc. Dynacure Biodesix
Dimitri BATSIS	**Néant**	Néant
Jean MARIANI	Administrateur Administrateur Président Président	Silver Innov Gérontopôle d'Ile de France GEROND'IF Successful Life Society for Research on Cerebellum and Ataxia (SRCA)

Annexe 4.2 Conventions réglementées au titre de L. 225-38 du Code de commerce

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.

L'assemblée générale du 28 juin 2019 a approuvé cette convention conclue entre le Président-Directeur Général et la Société. Cette convention s'est poursuivie au cours de l'exercice 2020. Par décisions du 3 avril 2020, le Conseil d'administration a approuvé la conclusion d'un avenant à ce contrat de transfert.

Le 1er octobre 2019, la Société a conclu un accord de services avec Successful Life SAS dans lequel Jean Mariani, son représentant légal, détient une participation. Cette convention de services prévoit la préparation des réunions du Comité scientifique, des conseils scientifiques et stratégiques notamment en matière de biologie du vieillissement. Cet accord a été conclu pour une période d'un an et a été renouvelé par avenant écrit en date du 1er octobre 2020 pour une période supplémentaire d'un an, renouvelable par tacite reconduction. Cet accord a été résilié et un nouvel accord a été conclu pour une période d'un an, renouvelable par tacite reconduction, avec effet au 1er janvier 2021 à la suite des décisions du Conseil d'administration en date du 9 mars 2021.Conformément aux dispositions légales, les conventions courantes conclues à des conditions normales n'ont pas été soumises à ce contrôle.

Les conventions ont été transmises aux commissaires aux comptes pour présentation dans leur rapport spécial à l'assemblée générale.

Annexe 4.3 Délégations de pouvoir ou de compétence en matière d'augmentation de capital

Les tableaux ci-dessous présentent les délégations consenties au Conseil d'administration en matière d'augmentation de capital et l'usage fait desdites délégations au cours de l'exercice 2020.

I. Résolutions de l'AG du 8 août 2019

Résolutions de l'AG du 8 août 2019	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 rapport financier
10ème Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration dans le cadre des dispositions de l'article L.225-129-2 du Code de commerce, à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription, sans indication de bénéficiaires et par une offre au public	Montant nominal (augmentations de capital) : 7 000 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros	Voir rapport financier de l'exercice clos le 31 décembre 2019	26 mois	Oui, décision du Conseil d'administration en date du 23 avril 2020	Montant nominal (augmentations de capital) : 0 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 0 euros
11ème Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider soit l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec maintien du droit préférentiel de souscription, soit l'incorporation au capital de bénéfices, réserves ou primes	Montant nominal (augmentations de capital) : 7 000 000 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 40 000 000 euros	-	26 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 0 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 0
12ème Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires	Montant nominal (augmentations de capital) : 7 000 000 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 19 février 2020, sur délégation du Conseil d'administration en date du 12 février 2020	Montant nominal (augmentations de capital) : 0 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 0

Résolutions de l'AG du 8 août 2019	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 rapport financier
13ème Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, 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	Montant nominal (augmentations de capital) : 7 000 000 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) : 0 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 0 000 euros
14ème Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration, à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, 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	Montant nominal (augmentations de capital) : 7 000 000 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) : 0 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 0
15ème Résolution	Autorisation à donner au Conseil d'Administration à l'effet d'augmenter le nombre d'actions et/ou valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance conformément aux dispositions de l'article L.225-135-1 du Code de commerce, en cas de mise en œuvre des délégations de compétence visées aux six résolutions (6ème à 11ème) précédentes avec maintien ou suppression du droit préférentiel de souscription selon le cas (*Option de Sur-allocation*)	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	Oui, décision du Conseil d'administration en date du 23 avril 2020	-
16ème Résolution	Délégation de pouvoirs à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider une augmentation de capital réservée aux salariés	Montant nominal 269 268,20 euros	Conformément aux dispositions des articles L.3332-18 et suivants du Code de travail	18 mois	-	-

Résolutions de l'AG du 8 août 2019	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 rapport financier
18ème Résolution (AG du 28 juin 2019)	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 (*Programme de Rachat*)	10% du capital social de la Société (à quelque moment que ce soit)	Maximum de 300% du prix des actions offerte 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)
19ème Résolution	Autorisation à donner au Conseil d'administration à l'effet de réduire le capital social de la Société par voie d'annulation d'actions	10% du capital social de la Société par période de vingt-quatre (24) mois	-	18 mois	Non	10% du capital social de la Société par période de vingt-quatre (24) mois
20ème à 23ème Résolutions	Délégation de compétence et autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission de BSA_{2019}, $BSPCE_{2019}$, d'actions gratuites (AGA_{2019}), d'options de souscription et/ou d'achat d'actions ($Options_{2019}$), au profit de catégories de bénéficiaires	400 000 € pour chacune des 20ème à 23ème Résolutions	Voir rapport financier de l'exercice clos le 31 décembre 2019	18 mois (pour les 20ème et 21ème résolutions) 38 mois (pour les 22ème et 23ème résolutions)	Oui, décision du Directeur Général en date du 19 février 2020, sur délégation du Conseil d'administration du 12 février 2020	0 € pour chacune des 20ème à 23ème Résolutions

Nous vous invitons à vous référer au rapport financier annuel pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 pour prendre connaissance des délégations consenties au Conseil d'administration en matière d'augmentation de capital par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 8 août 2019.

II. Résolutions de l'AG du 28 mai 2020

Résolutions de l'AG du 28 mai 2020	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 rapport financier
8ème Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration dans le cadre des dispositions de l'article L.225-129-2 du Code de commerce, à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, <u>avec suppression du droit préférentiel de souscription, sans indication de bénéficiaires et par une offre au public</u>	Montant nominal (augmentations de capital) : 14 000 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros**	Note 1	26 mois	Non (il est toutefois précisé que cette délégation a été utilisée le 9 février 2021 par décisions du Conseil d'administration pour un montant de 2.400.000 euros dans le cadre de l'introduction de la Société sur le Nasdaq)	Montant nominal (augmentations de capital) : 2.774.076,60 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros

Résolutions de l'AG du 28 mai 2020	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 rapport financier
9ème Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider soit l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec maintien du droit préférentiel de souscription, soit l'incorporation au capital de bénéfices, réserves ou primes	Montant nominal (augmentations de capital) : 14 000 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 40 000 000 euros**	-	26 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 2.774.076,60 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros
10ème Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires ****	Montant nominal (augmentations de capital) : 14 000 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros**	Au moins égal à 80% 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 5 juin 2020, sur délégation du Conseil d'administration en date du 2 juin 2020 Montant : 410.000 euros - décision du Directeur Général en date du 24 juin 2020, sur délégation du Conseil d'administration en date du 22 juin 2020 Montant : 1.212.121,20 euros - décision du Directeur Général en date du 7 juillet 2020, sur délégation du Conseil d'administration en date du 2 juillet 2020 Montant : 1.912.746,40 euros - décision du Directeur Général en date du 2 octobre 2020, sur délégation du Conseil d'administration en date du	Montant nominal (augmentations de capital) : 2.774.076,60 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros

Résolutions de l'AG du 28 mai 2020	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 rapport financier
					29 septembre 2020 Montant : 4.255.319,20 euros - décisions du Directeur Général en date du 19 juin 2020, 2 juillet 2020, 14 août 2020, 29 septembre 2020 et 3 novembre 2020, sur délégation du Conseil d'administration en date du 18 juin 2020 Montant : 3.435.736,60 euros	
11ème Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, 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	Montant nominal (augmentations de capital) : 14 000 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros**	Au moins égal à 80% de la moyenne pondérée par les volumes des dix (10) dernières séances de bourse précédant le jour de sa fixation	18 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 2.774.076,60 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros

Résolutions de l'AG du 28 mai 2020	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 rapport financier
12ème Résolution	Délégation de compétence à conférer au Conseil d'administration, à l'effet de décider l'émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance, 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	Montant nominal (augmentations de capital) : 14 000 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros**	Au moins égal à 80% 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) : 2.774.076,60 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros
13ème Résolution	Autorisation à donner au Conseil d'Administration à l'effet d'augmenter le nombre d'actions et/ou valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital ou donnant droit à un titre de créance conformément aux dispositions de l'article L.225-135-1 du Code de commerce, en cas de mise en œuvre des délégations de compétence visées aux six résolutions (8ème à 12ème) précédentes avec maintien ou suppression du droit préférentiel de souscription selon le cas (*Option de Sur-allocation*)	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	-
14ème Résolution	Délégation de pouvoirs à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider une augmentation de capital réservée aux salariés	Montant nominal 269 268,20 euros	Conformément aux dispositions des articles L.3332-18 et suivants du Code de travail	18 mois	Non	-
16ème Résolution	Autorisation à donner au Conseil d'administration en vue de l'achat par la Société de ses propres actions conformément à l'article L.225-209 (nouvel article L. 22-10-62) du Code de commerce (*Programme de Rachat*)	10% du capital social de la Société (à quelque moment que ce soit)	Maximum de 300% du prix des actions offerte 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)
17ème Résolution	Autorisation à donner au Conseil d'administration à l'effet de réduire le capital social de la Société par voie d'annulation d'actions	10% du capital social de la Société par période de vingt-quatre (24) mois	-	18 mois	Non	10% du capital social de la Société par période de vingt-quatre (24) mois

Résolutions de l'AG du 28 mai 2020	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 rapport financier
18ème à 21ème Résolutions	Délégation de compétence et autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de décider l'émission de BSA_{2020}, $BSPCE_{2020}$, d'actions gratuites (AGA_{20209}), d'options de souscription et/ou d'achat d'actions ($Options_{2020}$), au profit de catégories de bénéficiaires ****	800 000 € pour chacune des 20ème à 23ème Résolutions ***	Note 2	18 mois (pour les 18ème et 19ème résolutions) 38 mois (pour les 20ème et 21ème résolutions)	Oui, décisions du Conseil d'administration du 22 décembre 2020 ($BSPCE_{2020}$ et AGA_{2020})	0 € pour chacune des 18ème à 21ème Résolutions

* Le montant nominal du plafond des augmentations de capital autorisé s'imputera sur le montant du plafond global autorisé de 14 000 000 euros dans la 15ème résolution de l'assemblée générale du 28 mai 2020.

** 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 15ème résolution de l'assemblée générale du 28 mai 2020.

*** 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 18ème à 21ème Résolutions,

- dans le cadre de l'usage des délégations octroyées par les 8ème à 13ème Résolutions, et

- en application de toute convention conclue à la suite de l'usage, antérieurement à l'assemblée générale, de toute délégation octroyée par toute décision antérieure à l'assemblée générale, et dont l'exécution se poursuivrait postérieurement à l'assemblée générale.

**** <u>Catégories de bénéficiaires des délégations de la 10ème Résolution et des 18ème à 21ème résolutions</u> :

L'allocation des titres (10ème résolution) est réservée au profit de :

- toute personne physique qui souhaite investir dans une société en vue de bénéficier d'une réduction 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 fiscal, pour un montant de souscription individuel minimum dans le 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 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 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, sociétés d'investissement et fonds d'investissement, organismes de placement collectif, organismes, institutions ou entités quelle que soit leur forme, français ou étrangers, 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 ou physique 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, sociétés d'investissement et fonds d'investissement, organismes de placement collectif, 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 et fonds d'investissement, organismes de placement collectif, organismes, institutions ou entités quelle que soit leur forme, français ou étrangers, français ou étrangers, qui peuvent investir dans des sociétés françaises cotées sur les marchés Euronext, Euronext Access 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,

- de dirigeants, administrateurs et/ou salariés cadres de la Société souhaitant investir concomitamment à des bénéficiaires visés par les catégories susvisées, et

- des prestataires de services d'investissement français ou étrangers susceptibles de garantir une telle opération, conformément aux dispositions de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier pour les investisseurs français (investisseurs qualifiés au sens du point e de l'article 2 du règlement (UE) n° 2017/1129 du 14 juin 2017 et cercle restreint d'investisseurs au sens de l'article D. 411-4 du Code monétaire et financier) et aux dispositions équivalentes pour des investisseurs étrangers.

L'allocation des BSA_{2020} (18ème Résolution) est réservée au profit de personnes physiques ou morales répondant à l'une des caractéristiques suivantes :

(i) personnes titulaires d'un mandat d'administration ou membre de tout autre organe de surveillance ou de contrôle ou de comité d'études ou exerçant les fonctions de censeur au sein de la Société,

(ii) consultants ou dirigeants ou associés des sociétés prestataires de services de la Société ayant conclu une convention de prestation de consulting ou de prestations de services avec

cette dernière en vigueur au moment de l'usage de la présente délégation par le Conseil d'administration,

(iii) tout salarié et/ou dirigeant de la Société, et

(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 $BSPCE_{2020}$ (19ème Résolution) est réservée au profit des salariés, dirigeants soumis au régime fiscal des salariés, membres du conseil d'administration, du conseil de surveillance ou, en ce qui concerne les sociétés par actions simplifiées, de tout organe statutaire équivalent, de la Société et/ou de ses filiales. .

L'allocation des AGA_{2020} (20ème Résolution) est réservée au profit de salariés et mandataires sociaux.

L'allocation des $Options_{2019}$ (21ème Résolution) est réservée au profit des bénéficiaires suivants :

(i) des membres ou de certains des membres du personnel salarié de la Société et des sociétés qui lui sont liés dans les conditions visées à l'article L.225-180 I du Code de commerce ;

(ii) des mandataires sociaux de la Société.

Note 1 : Le prix dans le cadre d'une offre au public sera fixé par le Conseil d'administration selon les règles suivantes :

- pour les augmentations de capital, le prix d'émission des actions nouvelles sera fixé par le Conseil d'administration conformément aux dispositions des articles L. 225-136 2° et R 225-114 du Code de commerce et devra être au moins égal à 80% de la moyenne pondérée par les volumes des dix (10) dernières séances de bourse précédant le jour de sa fixation,

- pour les valeurs mobilières donnant accès au capital, y compris les bons de souscription autonomes, le prix d'émission sera fixé par le Conseil d'administration de telle manière que les sommes perçues immédiatement par la Société lors de l'émission des valeurs mobilières en cause, augmentées des sommes susceptibles d'être perçues ultérieurement par la Société pour chaque action attachée et/ou sous-jacente aux valeurs mobilières émises, soient au moins égales au prix minimum visé ci-dessus.

Note 2 : (prix d'exercice des BSA_{2020}, $BSPCE_{2020}$, $Options_{2020}$) :

1. Le prix d'exercice des BSA_{2020} : 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 dudit BSA_{2020} par le Conseil d'administration, le cas échéant diminuée d'une décote maximum 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 $BSPCE_{2020}$ 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 $BSPCE_{2020}$, sous réserve que les actions ordinaires à émettre lors de l'exercice des $BSPCE_{2020}$ 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 $BSPCE_{2020}$ par le Conseil d'administration, diminuée d'une décote maximum 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 $Options_{2020}$: 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 côtés 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 (nouvel article L. 22-10-62) du Code de commerce.

Biophytis
Société anonyme
Au capital de 22.744.048,60 euros
Siège social : 14, avenue de l'Opéra - 75001 Paris
492 002 225 RCS Paris

****

DEMANDE D'ENVOI DE DOCUMENTS ET RENSEIGNEMENTS

(Art. R225-88 du Code de commerce)

Je soussigné : **NOM**.....

Prénoms.....

Adresse.....

.....

Adresse électronique……

Propriétaire de …… ACTION(S) de la société BIOPHYTIS

demande l'envoi des documents et renseignements concernant l'Assemblée Générale Mixte du **26 avril 2021**, tels qu'ils sont visés par l'article R225-83 du Code de commerce sur les sociétés commerciales au format suivant :

- ☐ papier
- ☐ fichiers électroniques à l'adresse mail indiquée ci-dessus

Fait à …....., le.....

Signature

NOTA : Les actionnaires titulaires de **titres nominatifs** peuvent, par une demande unique, obtenir de la société l'envoi des documents et renseignements visés aux articles R225-81 et R225-83 du Code de commerce à l'occasion de chacune des assemblées d'actionnaires ultérieures.