Société Anonyme à Conseil d'Administration au capital de de 29.857.257,60€
Siège social : 14 avenue de l'Opéra – 75001 PARIS
RCS Paris 492 002 225

RAPPORT FINANCIER ANNUEL 2021

INCLUANT LE RAPPORT DE GESTION

EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2021

SOMMAIRE

1 Déclaration de la personne responsable du rapport financier annuel 2021 4

2 Rapport de gestion 5

2.1 INFORMATIONS ECONOMIQUES 5
2.1.1 Compte rendu de l'activité 5
2.1.2 Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée 10
2.1.3 Événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice 11
2.1.4 Évolution prévisible et perspectives d'avenir 11
2.1.5 Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires au regard du volume et de la complexité des affaires 12
2.2 INFORMATIONS FINANCIERES 14
2.2.1 Analyse des comptes consolidés établis en normes IFRS 14
2.2.2 Activité des sociétés du groupe 28
2.2.3 Financement de la société 29
2.3 INFORMATIONS JURIDIQUES 44
2.3.1 Informations relatives aux titres de la Société 44
2.3.2 Informations relatives aux dirigeants 48
2.4 AUTRES INFORMATIONS DU RAPPORT DE GESTION 51
2.4.1 Proposition d'affectation du résultat et perte de la moitié du capital social 51
2.4.2 Information sur les dividendes 51
2.4.3 Charges non déductibles fiscalement 51
2.4.4 Tableau des résultats des cinq derniers exercices 51
2.4.5 Délais de paiement clients et fournisseurs 52
2.4.6 Prises de participation et prises de contrôle 52
2.4.7 Montant des prêts inter-entreprises consentis dans le cadre de l'article L. 511-6 3bis du code monétaire et financier 52
2.4.8 Pratiques anticoncurrentielles 52
2.4.9 Rapport sur le gouvernement d'entreprise 52
2.4.10 Liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chaque mandataire social durant l'exercice 53
2.4.11 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 53
2.4.12 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 53
ANNEXES AU RAPPORT DE GESTION 54
Annexe 1 – Informations sur la Société 54
Annexe 2 – Risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée 95
Annexe 3 - Tableau des résultats des cinq derniers exercices 146
Annexe 4 - Rapport sur le gouvernement d'entreprise 147

3 Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 158

ETAT DE SITUATION FINANCIERE CONSOLIDEE 158
COMPTE DE RESULTAT CONSOLIDE 159
ETAT DU RESULTAT GLOBAL CONSOLIDE 159
ETAT DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES 160
ETAT DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDES 161
NOTES AUX ETATS FINANCIERS CONSOLIDES 162
Note 1 : Information générale relative à la Société 162
Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables 162
Note 3 : Brevets et logiciels 182
Note 4 : Immobilisations corporelles 183
Note 5 : Autres actifs financiers non courants 184
Note 6 : Autres actifs financiers courants 184
Note 7 : Autres créances et charges constatées d'avance 185
Note 8 : Trésorerie et équivalents de trésorerie 185
Note 9 : Actifs et passifs financiers et effets sur le résultat 186
Note 10 : Capital 187
Note 11 : Bons de souscriptions d'actions et bons de souscriptions d'actions de parts de créateurs d'entreprise 189
Note 12 : Emprunts et dettes financières 193

Note 13 : Engagements envers le personnel *210*
Note 14 : Provisions *210*
Note 15 : Autres passifs courants *211*
Note 16 : Charges opérationnelles par fonction *211*
Note 17 : Produits et charges financiers nets *213*
Note 18 : Impôt sur les bénéfices *213*
Note 19 : Résultat par action *214*
Note 20 : Parties liées *214*
Note 21 : Engagements hors bilan *217*
Note 22 : Gestion et évaluation des risques financiers *219*
Note 23 : Evènements post clôture *221*

4 Comptes annuels de la société BIOPHYTIS SA pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 222

BILAN – ACTIF 222
BILAN – PASSIF 223
COMPTE DE RESULTAT 224
ANNEXE DES COMPTES ANNUELS 225
Note 1 : Présentation de l'activité et des évènements majeurs *225*
Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables *226*
Note 3 : Immobilisations incorporelles, corporelles et financières *231*
Note 4 : Autres créances *232*
Note 5 : Détail des produits à recevoir *233*
Note 6 : Valeurs mobilières de placement et trésorerie *233*
Note 7 : Comptes de régularisation *234*
Note 8 : Capitaux propres *235*
Note 9 : Instruments de capitaux propres *237*
Note 10 : Provisions pour risques et charges *240*
Note 11 : Avances conditionnées *242*
Note 12 : Emprunts obligataires *245*
Note 13 : Echéances des dettes à la clôture *252*
Note 14 : Détail des charges à payer *252*
Note 15 : Transfert de charges *253*
Note 16 : Produits et charges financiers *253*
Note 17 : Produits et charges exceptionnels *254*
Note 18 : Impôts sur les bénéfices *254*
Note 19 : Parties liées *254*
Note 20 : Engagements hors bilan *257*
Note 21 : Effectifs *260*
Note 22 : Tableau des filiales et participations *260*
Note 23 : Honoraires des commissaires aux comptes *260*

5 Vérification des informations financières 261

A. RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDES AU 31 DECEMBRE 2021 261
B. RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2021 265

1 DECLARATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL 2021

Paris, le 21 avril 2022,

« J'atteste, qu'à ma connaissance, les comptes pour l'exercice écoulé sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat du Groupe et que le rapport de gestion inclus dans le présent rapport présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires au cours de l'exercice écoulé, des résultats, de la situation financière de la Société et du Groupe ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée. »

Monsieur Stanislas Veillet, Président-Directeur Général de la société Biophytis SA.

2 RAPPORT DE GESTION

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

- Historique et développement de la Société ; et
- 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).

2.1 Informations économiques

2.1.1 Compte rendu de l'activité

Activité au cours de l'exercice 2021

Dans un contexte de pandémie COVID-19 encore largement prépondérante, l'année 2021 a été marquée par les résultats de l'étude de phase 2 SARA-INT dans la sarcopénie et par la poursuite de l'étude de phase 2-3 COVA dans le COVID-19.

Sur le plan financier, la Société a levé au total 20,1M$ suite à sa première introduction sur le Nasdaq. Elle a également sécurisé une nouvelle ligne de convertible auprès d'Atlas Capital pour un montant de 32M€.

2.1.1.1 Faits marquants de l'exercice

Programmes cliniques :

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

L'année 2021 a été déterminante pour l'étude de phase 2 SARA-INT.

En août puis en octobre 2021, la Société a annoncé les résultats complets de l'étude, démontrant que Sarconeos (BIO101) à la dose maximale de 350 mg deux fois par jour ont montré une augmentation de 0,09 mètres par seconde (m/s) sur le test de marche de 400 mètres (400MWT) dans la population FAS (Population de données d'analyse complète), et de 0,1 m/s dans la population PP (Per Protocole – sous-groupe de patients ayant respecté les critères de l'étude) comparé au placebo, après six mois de traitement. Ce dernier résultat est significatif car la Différence Minimale Cliniquement Importante (DMCI) pour le test de marche de 400 mètres dans la sarcopénie est de 0,1 m/s.

Le produit montrait également un très bon profil de sécurité aux doses de 175 mg deux fois par jour et 350 mg deux fois par jour, sans aucun évènement indésirable grave (*SAE – Serious Adverse Events*) lié au produit. Ces résultats ont été annoncés de façon complète lors du 11e Congrès International annuel sur la Fragilité et la Sarcopénie (ICFSR, 29 Septembre – 02 Octobre 2021).

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

Pour rappel, le programme clinique COVA (identifiant clinicaltrials.gov : NCT04472728) est une étude internationale, multicentrique 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. La partie 2 de l'étude COVA est une étude de phase 3 randomisée portant sur la sécurité et l'efficacité de Sarconeos (BIO101) sur la fonction

respiratoire de 310 à 465 patients COVID-19 (en intégrant les 50 patients de la première partie de l'étude). Les étapes les plus marquantes pour le projet en 2021 étaient :

- En mai, la Société a annoncé le recrutement du 155ème patient pour la Partie 2 de l'étude sur les patients infectés par la COVID-19, ce qui a permis au comité indépendant DMC (*Data Monitoring Committee*), de conduire sa seconde analyse intermédiaire, basée sur la sécurité et l'efficacité des données, pour la poursuite de l'essai en cas de résultats favorables.
- En juin, Biophytis a sécurisé des contrats avec une importante société internationale de *Custom Development and Manufacturing Organization* (CDMO), pour la fabrication de lots d'enregistrement de Sarconeos (BIO101). Ces contrats ont été signés en vue d'un potentiel enregistrement du produit pour le traitement de la COVID-19, dans le cadre d'une demande d'autorisation d'utilisation d'urgence auprès de la FDA (*Food and Drugs Administration*), ou d'une demande d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle auprès de l'EMA (*European Medecines Agency*).
- En août, la Société a annoncé la recommandation par le DMC de continuer le recrutement de patients pour la Partie 2 de l'étude COVA, sans modification du protocole, après examen des données de sécurité, sur la base des 50 premiers patients.
- En septembre, la Société a annoncé la recommandation du DMC de continuer l'étude COVA sans modification du protocole après que les données intermédiaires d'efficacité aient été jugées dans la zone prometteuse. Cette Analyse Intermédiaire 2 était basée sur 155 patients atteints de la COVID-19 et hospitalisés pour insuffisance respiratoire. Elle n'a montré aucune futilité, indiquant que BIO101 reste un candidat médicament contre les déficiences respiratoire aiguë liées à la COVID-19.

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 est désormais reporté au deuxième semestre 2022 ou tout début 2023, en fonction de l'évolution de la situation sanitaire liée à la COVID-19 et les conséquences qu'elle pourrait avoir sur nos capacités opérationnelles. Par ailleurs, il est à noter que le démarrage de cette étude pourra également être retardé suite aux impacts que pourrait avoir la COVID-19 sur cette population de patients très vulnérables.

Gouvernance de la Société :

L'Assemblée Générale Mixte a été convoquée le 26 avril 2021. 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 devait se tenir, sur seconde convocation, le 10 mai 2021.

Lors de l'Assemblée Générale Mixte du 10 mai 2021, 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.

2.1.1.2 Difficultés rencontrées

Programme SARA

La crise sanitaire liée au COVID-19 a eu des conséquences extrêmement importantes sur notre étude SARA-INT. Compte tenu des instructions de fermeture des centres cliniques par les autorités réglementaires, nous avons adapté notre protocole clinique pour amener le traitement au domicile des patients.

Il reste que sur un total de 233 patients recrutés, seuls 196 patients ont pu terminer l'essai (le dernier patient était sorti de l'étude fin Décembre 2020et seuls 106 patients ont pu compléter le test de marche de 400 mètres. Ce dernier est la mesure principale de notre étude, réalisable uniquement à l'hôpital.

Ainsi la pandémie de COVID-19 et les restrictions qui y sont liées ont eu un impact significatif sur le déroulement de l'étude, notamment sur la qualité des données et leur puissance statistique.

Programme COVA

Malgré les résultats prometteurs de la Partie 1 de l'étude, ainsi que ceux de l'analyse intermédiaire de la Partie 2, portant essentiellement sur la sécurité du produit mais aussi sur son potentielle efficacité, la deuxième partie de l'année 2021 a été marquée par un ralentissement de la vitesse de recrutement des patients. Ce phénomène est dû à la fois à une très nette accélération de la vaccination, et donc de l'immunisation collective, mais aussi au profil de sévérité nettement moindre du variant Omnicron. Ainsi, malgré un très fort taux de contamination, le nombre de patients sévères admis à l'hôpital - qui représentent la cible de notre essai clinique - a décru.

Programme MYODA

La crise de la COVID-19 a significativement impacté le démarrage de l'étude MYODA, qui est désormais reporté au 2è semestre 2022 ou au tout début de l'année 2023, 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 a prévu de décaler le développement clinique de Macuneos (BIO201) dans la DMLA au cours du 2ème semestre 2023, sous réserve d'obtention des autorisations réglementaires et des impacts de la pandémie sur nos opérations.

2.1.1.3 Moyens mis en œuvre

Financement :

- Introduction au Nasdaq :

Le 15 Février 2021 la Société a annoncé le règlement-livraison de son introduction en bourse précédemment annoncée sur le Nasdaq Capital Market par le biais d'une augmentation de capital de 12 000 000 nouvelles actions ordinaires (les « Actions Nouvelles ») sous la forme de 1.200.000 American Depositary Shares (les « ADS »), chacune d'entre elles représentant 10 actions ordinaires à un prix d'offre de 16,75 U.S. dollars par ADS (l' « Offre»).
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 €).

- Mise en place d'une nouvelle ligne ORNANE de 32 millions d'euros auprès d'Atlas Capital

Le 18 Juin 2021 la Société a annoncé la mise en place d'une nouvelle ligne de financement ORNANE (Obligation Remboursable en Numéraire et en Actions Nouvelles et Existantes) auprès d'Atlas, un fonds d'investissement spécialisé basé à New York (États-Unis), pour 32 millions d'euros (le « Contrat Atlas 2021 »). Ce nouvel instrument financier prévoit l'émission de 1280 obligations remboursables en numéraire et en actions nouvelles et existantes (ORNANE). Biophytis aura la faculté, et non l'obligation, de tirer jusqu'à 32 millions d'euros, en 8 tranches successives de 4 millions d'euros chacune, au cours des trois prochaines années. Les ORNANE auront une valeur nominale de 25 000 euros. Elles ne porteront pas d'intérêt et auront une maturité de 24 mois à compter de leur émission. Le porteur aura la possibilité de demander le remboursement des ORNANE à tout moment pendant la période de maturité, et la Société aura le droit de rembourser les ORNANE en numéraire.

- Mise en place d'une nouvelle de ligne de financement de 10 millions d'euros auprès de Kreos Capital

Le 22 novembre 2022 la Société annonce la mise en place d'une structure de prêt de 10 millions d'euros auprès de Kreos Capital. Cette ligne de dette est composée de quatre tranches, respectivement de 2,5 millions €, 3,0 millions €, 2,5 millions € et 2,0 millions €. Les deux premières tranches ont été tirées à la signature du contrat le 19 novembre 2021, la troisième tranche a été tiré à hauteur de 676,5 K€, le 29

décembre 2021. Par ailleurs, Kreos Capital recevra des bons de souscription d'action ("BSA") de Biophytis pour un montant total d'environ 1 million €.

Sur les 10 millions d'euros, 7,8 millions d'euros seront des obligations simples, et 2,2 millions des obligations convertibles, aux taux d'intérêt annuels respectifs de 10% et 9,50 %.

2.1.1.4 Impact de la crise sanitaire COVID-19 sur les comptes au 31 décembre 2021

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.

Au cours de l'année 2021, 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 ont été effectués conformément aux règles de distanciation sociale, aux dispositions gouvernementales et aux règles spécifiques des installations. Tout au long de l'année 2021, la Société s'est strictement conformée aux instructions du gouvernement dans les 3 pays où elle est présente, à savoir les Etats-Unis, la France et le Brésil, notamment pour ce qui concerne le respect des mesures sanitaires et l'adaptation de l'organisation du travail entre le domicile des salariés et les locaux de la Société.

Les impacts de la pandémie sur le déroulement des opérations sont significatifs, en particulier 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€ ; et
- 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.

2.1.1.5 Activité en matière de Recherche

En 2021, les activités de Recherche de la Société ont été marquées notamment par :

a) Les publications :

- En Janvier 2021 : Publication dans une revue à comité de lecture du design clinique de l'étude COVA.

Dioh W., Chabane M., Tourette C., Azbekyan A., Morelot-Panzini C., Hajjar L.A., Lins M., Nair G.B., Whitehouse T., Mariani J., Latil M., Camelo S., Lafont R., Dilda P.J., Veillet S., Agus S. (2021). Testing the efficacy and safety of BIO101, for the prevention of respiratory deterioration, in patients with COVID-19 pneumonia (COVA study): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 22: 42

- En Avril 2021 : Publication dans une revue à comité de lecture du potentiel de la 20-hydroxyecdysone dans le traitement de pathologies neuromusculaires, cardio métaboliques et respiratoires.

Dinan L., Dioh W., Veillet S., Lafont R. (2021). 20-Hydroxyecdysone, from Plant Extracts to Clinical Use: Therapeutic Potential for the Treatment of Neuromuscular, Cardio-Metabolic and Respiratory Diseases. Biomedicines, 9 (5): 492

- En Mai 2021 : Publication dans une revue à comité de lecture du rationnel scientifique justifiant le ciblage du bras protecteur du système rénine-angiotensine par BIO101 chez des patients atteints par la COVID-19

Latil M., Camelo S., Veillet S., Lafont R., Dilda P.J. (2021). Developing new drugs activating the protective arm of the Renin Angiotensin System as a potential treatment of respiratory failure in COVID-19 patients. Drug Discovery Today, 26 (5), 1311-1318

- En Septembre 2021 :

. Publication dans une revue à comité de lecture de travaux scientifiques décrivant le métabolisme des ecdysteroids (dont BIO101).

Dinan L., Balducci C., Guibout L., Foucault A.-S., Bakrim A., Kumpun S., Girault J.-P., Tourette C., Dioh W., Dilda P.J., Veillet S., Lafont R. (2021). Ecdysteroid metabolism in mammals: the fate of ingested 20-hydroxyecdysone in mice and rats. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 212: 105896

. Publication dans une revue à comité de lecture de travaux scientifiques décrivant le mécanisme d'action de la norbixine (BIO201)

Fontaine V., Fournié M., Monteiro E., Boumedine T., Balducci C., Guibout L., Latil M., Sahel J.-A., Veillet S., Dilda P.J., Lafont R., Camelo S. (2021). A2E-induced inflammation and angiogenesis in RPE cells in vitro are modulated by PPAR-α, -ß/δ, -γ, and RXR antagonists and by norbixin. Aging. 13 (18): 22040-22058

. Publication dans une revue à comité de lecture de travaux scientifiques décrivant le métabolisme de la poststérone

Balducci C., Dinan L., Guibout L., Foucault A.-S., Carbonne C., Durand J.-D., Caradeuc C., Bertho G., Girault J.-P., Lafont R. (2021). The complex metabolism of poststerone in male rats. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 212: 105897

- En Décembre 2021 :

. Publication dans une revue à comité de lecture de la comparaison des thérapies anti-COVID-19 visant le virus et le patient. Présentation du rationnel scientifique et médical de l'étude COVA.

Camelo S., Latil M., Agus S., Dioh W., Veillet S., Lafont R., Dilda P.J. A comparison between virus- versus patients-centred therapeutic attempts to reduce COVID-19 mortality. Emerging Microbes and Infections, 10 (1): 2256-2263

. Publication dans une revue à comité de lecture de travaux scientifiques démontrant l'activation du récepteur MAS par BIO101 (20-hydroxyecdysone).

Lafont R., Serova M., Didry-Barca B., Raynal S., Guibout L., Dinan L., S. Veillet, Latil M., Dioh W., Dilda P.J. (2021). 20-Hydroxyecdysone activates the protective arm of the RAAS via the MAS receptor. J. Mol. Endocrinol. 68, 77-87

b) Les présentations

• En Juillet 2021 : Présentation d'un eposter à l'European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases décrivant les effets de BIO101 sur la fonction respiratoire dans un modèle animal de COVID-19

Latil M., Lafont R., Veillet S., Dilda P. (2021). Preclinical efficacy of BIO101 on respiratory function in SARS-CoV-2-infected Syrian hamsters. 31st European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID). Online 9-11th July 2021

• En Septembre 2021 : Présentation d'un eposter à la World Muscle Society Conference décrivant les effets de BIO101 dans un modèle animal de SMA

Bézier C., Cottin S., Dilda P., Lafont R., Veillet S., Charbonnier F., Latil M., Biondi O. (2021). In vivo effects of Sarconeos (API BIO101) on a mouse model of severe spinal muscular atrophy. 26th WMS Congress, Online, Neuromuscular Disorders, Vol. 31: S131

• En Octobre 2021 : Présentation orale à l'International Conference on Frailty & Sarcopenia Research (ICFSR) des résultats préliminaires de l'étude SARA

Tourette C., Dioh W., Margalef C., Azbekyan A., Rabut S., Dupont P., Lafont R., Dilda P., Mariani J., Del Signore S., Agus S., Veillet S. (2021). Biophytis BIO101 in Sarcopenia: Lessons learned from the SARA program. ICFSR 2021, Sept 29th – Oct 2nd. The Journal of Frailty & Aging

• En Novembre 2021 : Présentation d'un poster à la 18th Journée de la Société Française de Myologie décrivant les effets de BIO101 dans un modèle animal de SMA

Bézier C., Nazari Hashemi P., Cottin S., Lafont R., Veillet S., Charbonnier F., Dilda P., Latil M., Biondi O. (2021). Sarconeos (API BIO101) improves outcomes in a mouse model of severe spinal muscular atrophy. 18th Journée de la Société Française de Myologie. 24-26th November, Saint Etienne, France.

c) Les dépôts de brevets

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

• Latil M., Bézier C., Dilda P., Lafont R., Veillet S. (2021). Phytoecdysones and / or 20-hydroxyecdysone derivatives in combination with an active ingredient aimed at restoring SMN expression for their use in the treatment of spinal muscular atrophy (date de priorité 10 Novembre 2021). FR2111920.

2.1.2 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.

2.1.3 Événements significatifs postérieurs à la clôture de l'exercice

Approbation de l'ANVISA – Février 2022
Biophytis a reçu en février 2022 l'approbation de l'ANVISA (Brésil) pour donner accès à Sarconeos (BIO101) aux patients Covid-19 hospitalisés, dans le cadre d'un programme d'accès élargi (Early Access Program – EAP) pour un maximum de 80 patients ventilés mécaniquement dans les unités de soins intensifs (USI) des hôpitaux brésiliens.

Guerre en Ukraine – Février 2022

La guerre en Ukraine lancée par la Russie le 24 février 2022 aura des conséquences économiques et financières importantes au niveau mondial. Les sanctions contre la Russie devraient avoir des conséquences importantes pour les entreprises ayant des activités commerciales ou des relations avec la Russie.

Au 31 décembre 2021, la Société n'a aucune activité commerciale avec la Russie. Dans le cadre de sa stratégie de protection globale de sa propriété intellectuelle, la Société a déposé des brevets et des demandes de brevets en Russie qui sont en cours d'examen.

Toutefois, les activités de la Société pourraient être impactées directement ou indirectement par les conséquences du conflit, qu'il n'est pas possible de quantifier précisément à ce jour.
En particulier, la Société pourrait être exposée à une augmentation des coûts de ses études cliniques en raison de la hausse des prix de l'énergie et des fournitures médicales.

A ce jour, la Société estime que les impacts devraient être limités sur ses comptes en 2022.

ATLAS – Avril 2022 :
La Société a annoncé l'émission de 160 ORNANE pour un montant total de 4 millions d'euros dans la cadre du contrat de financement 2021 conclu avec ATLAS (première tranche sur huit tranches prévues au contrat), tel que décrit ci-dessus.

Au 5 avril 2022, sur la base de 147 541 024 actions en circulation, avec l'hypothèse d'une conversion ce jour et d'un prix de conversion égal à 96 % du prix moyen pondéré par le volume sur la période de conversion, soit 0,22 euros, la dilution se traduit comme suit :

Incidence sur la participation d'un actionnaire détenant 1 % du capital de la Société	Non dilué	Dilué
Avant émission des nouvelles ORNANE	1,00 %	0,94 %
À la conversion des ORNANE de la tranche 1 du contrat Atlas 2021 : émission de 18 117 202 actions supplémentaires	0,89 %	0,84%

2.1.4 Évolution prévisible et perspectives d'avenir

2.1.4.1 Pour ce qui concerne les programmes en cours

- **Programme SARA-INT**

Notre ambition est de confirmer l'efficacité clinique de Sarconeos (BIO101) dans le traitement de la Sarcopénie.
Le 24 janvier 2022, une réunion s'est tenue entre la société et la FDA, au cours de laquelle nous avons discuté de la réalisation d'études supplémentaires de détermination de la dose, de la définition plus poussée de la population et de l'indication proposée, ainsi que des données CMC (section chimie, fabrication et contrôle) à soumettre, et du plan réglementaire non-clinique. Nous évaluons actuellement les commentaires et recommandations de la FDA et nous préparons la soumission d'une étude de phase 2-3 sans interruption, avec l'objectif d'inclure le premier patient d'ici le second semestre 2022.

Nous anticipons de nouvelles discussions avec la FDA au troisième trimestre 2022 et avec l'EMA (*European Medicines Agency*) au premier semestre 2022 pour obtenir des avis scientifiques, notamment sur les résultats de l'étude de phase 2b et la progression potentielle vers la phase 2-3.

Compte tenu de l'importance du marché potentiel de la Sarcopénie, nous estimons que la démonstration de l'efficacité de notre produit permettra d'attirer des partenaires pour ses développements futurs et sa commercialisation.

- **Programme COVA**

Depuis avril 2020, 237 patients correspondant aux critères de l'étude ont été inclus dans l'essai en France, aux États-Unis, en Belgique et au Brésil dans 35 centres cliniques différents. Depuis la fin de 2021, l'immunité globale en Europe, aux États-Unis et au Brésil, ainsi que les campagnes de vaccination ont fortement progressé. En outre, le nombre d'admissions à l'hôpital a également diminué en raison de la réduction de la gravité de la variante Omicron. En conséquence, la société a connu d'importants ralentissements dans la vitesse de recrutement des patients au cours des derniers mois.
Dans ce contexte, compte tenu de la nécessité de rapporter les résultats au plus vite à la communauté médicale et aux agences réglementaires, la Société a arrêté le recrutement au 237ème patient et procède à la fermeture de ses centres cliniques au deuxième trimestre 2022, dans le but de publier les résultats au troisième trimestre 2022.

2.1.4.2 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 deuxième semestre 2022 ou tout début de l'année 2023 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, sous réserve des impacts de la pandémie sur nos capacités opérationnelles.

- **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 2023, sous réserve d'obtention des autorisations réglementaires et des impacts de la pandémie sur nos opérations.

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

Au cours de l'exercice 2021, la situation financière de la Société a évolué comme suit :

- les capitaux propres consolidés de la Société s'élèvent à 5 711 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 contre 2 268 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 ;

- la trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élève à 23 926 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 contre 5 847 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 ;

- il n'y a pas de placements financiers liquides présentés en actifs financiers courants s'élèvent au 31 décembre 2021 contre 12 500 K€ au 31 décembre 2020.

- les dettes financières s'élèvent à 20 367 K€ (égal à 357 % aux capitaux propres) pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 contre 15 052 K€ (égal à 663 % des capitaux propres) pour l'exercice clos au 31 décembre 2020.

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.

2.2 Informations financières

2.2.1 Analyse des comptes consolidés établis en normes IFRS

Compte de résultat consolidé

(Montants en milliers d'euros, excepté pour les données relatives aux actions)	NOTES annexes IFRS	31/12/2020 12 mois (retraité) [1]	31/12/2021 12 mois
Chiffre d'affaires		-	-
Coût des ventes		-	-
Marge brute		**-**	**-**
Frais de recherche et développement, net	16.1	(9 921)	(19 665)
Frais généraux et administratifs	16.2	(4 021)	(7 150)
Résultat opérationnel		**(13 942)**	**(26 815)**
Charges financières		(1 531)	(2 581)
Produits financiers		34	24
Variation de la juste valeur du dérivé passif		(10 080)	(1 875)
Résultat financier	17	**(11 575)**	**(4 432)**
Résultat avant impôts		**(25 517)**	**(31 247)**
Charge d'impôts		-	-
Résultat net (perte)		**(25 517)**	**(31 247)**
Attribuable aux actionnaires de Biophytis		*(25 517)*	*(31 246)*
Intérêts ne conférant pas le contrôle		-	*(1)*
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (hors actions propres)		59 974 486	118 282 679
Résultat de base par action (€/action)	19	**(0,43)**	**(0,26)**
Résultat dilué par action (€/action)	19	**(0,43)**	**(0,26)**

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes consolidés présentés à la section 4

Etat de situation financière consolidée

(montants en milliers d'euros)	NOTES annexes IFRS	31/12/2020 (retraité) [1]	31/12/2021
ACTIF			
Brevets et logiciels	3	2 673	2 757
Immobilisations corporelles	4	114	563
Autres actifs financiers non courants	5, 9	413	1 251
Total actifs non courants		**3 200**	**4 571**
Autres créances et charges constatées d'avance	7, 9	5 239	6 536
Autres actifs financiers courants	6	12 924	1 229
Trésorerie et équivalents de trésorerie	8, 9	5 847	23 926
Total actifs courants		**24 010**	**31 691**
TOTAL ACTIF		**27 210**	**36 262**
PASSIF			
Capitaux propres			
Capital	10	20 151	27 191
Primes d'émission et d'apport	10	22 538	27 781
Actions propres	10	(42)	(51)
Ecarts de conversion		(72)	(73)
Réserves - attribuables aux actionnaires de Biophytis		(14 759)	(17,865)
Résultat - attribuable aux actionnaires de Biophytis		(25 517)	(31,246)
Capitaux propres - attribuables aux actionnaires de Biophytis		**2 299**	**5 737**
Intérêts ne conférant pas le contrôle		(31)	(32)
Total capitaux propres		**2 268**	**5 705**
Passifs			
Engagements envers le personnel	13	188	205
Dettes financières non courantes	9, 12	1 833	6 293
Dérivés passifs non courants	12	-	916
Total passifs non courants		**2 021**	**7 414**
Dettes financières courantes	9, 12	13 219	12 370
Provision	14	2	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	9, 15.1	7 985	7 606
Dettes fiscales et sociales	15.2	1 446	1 998
Dérivés passifs courants	12	-	788
Autres créditeurs et dettes diverses	15.3	269	381
Total passifs courants		**22 921**	**23 143**
TOTAL PASSIF		**27 210**	**36 262**

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes consolidés présentés à la section 3

Etat des flux de trésorerie consolidés

(montants en milliers d'euros)	NOTES annexes IFRS	31/12/2020 12 mois (retraité) [1]	31/12/2021 12 mois
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles			
Résultat net		**(25 517)**	**(31 247)**
Elimination des amortissements des immobilisations	3, 4	280	311
Dotations aux provisions, nettes des reprises (1)	13, 14	34	39
Charge liée aux paiements fondés sur des actions	11	785	3 422
Intérêts financiers bruts versés		628	562
Etalement de la perte différée	12.2	-	54
Variation de la juste valeur du dérivé	12.2	10 080	1 875
Intérêts sur comptes de placement		(1)	(4)
Indemnités financières nets Negma (1)	12.2	(34)	1 675
Actualisation / désactualisation des avances	12.1	452	397
Coût amorti des emprunts obligataires non convertibles et de la composante dette des emprunts obligataires convertibles	12.2	189	132
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles avant variation du besoin en fonds de roulement		**(13 104)**	**(22 785)**
(-) Variation du besoin en fonds de roulement (nette des dépréciations de créances clients et stocks)		**(3 361)**	**1 010**
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		**(9 743)**	**(23 795)**
Flux de trésorerie générés par les opérations d'investissement			
Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles	3, 4	(214)	(344)
Intérêts sur compte de placement		1	4
Souscription de dépôts à terme classés en autres actifs financiers courants & non courants (2)	6	(12 500)	-
Démobilisation de dépôts à terme classés en autres actifs financiers courants		-	12 500
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		**(12 713)**	**12 160**
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			
Augmentation de capital	10	23 486	16 584
Frais relatifs à l'augmentation de capital	10	(3 496)	(2 099)
Indemnités Negma net reçues	12	34	(1 675)
Souscription de BSA	11	271	-
Exercice de BSA et BSPCE	11	862	742
Encaissement préfinancement du CIR net du dépôt	12	1 964	3 011
Remboursement préfinancement du CIR net du dépôt	12	(4 589)	(2 252)
Encaissement/ Remboursement d'avances remboursables	12.1	(136)	121
Intérêts financiers bruts versés		(628)	(562)
Conversion ayant générée une sortie de trésorerie	12.2	-	(910)
Emission d'emprunts obligataires convertibles et non convertibles	12.2	8 730	20 484
Remboursements d'emprunts obligataires convertible et non convertibles	12.2	(3 214)	(3 550)
Remboursement des emprunts obligataires convertibles	12.2	(863)	-
Frais sur émission d'emprunts obligataires	12.2	(435)	(125)
Remboursement de la dette relative aux obligations locatives	12.3	-	(54)
Variation des concours bancaires courants		(15)	-
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		**21 953**	**29 715**
Incidences des variations des cours de devises		13	(1)
Augmentation (Diminution) de la trésorerie		**(490)**	**18 079**
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture		6 337	5 847
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture		5 847	23 926

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes consolidés présentés à la section 3

2.2.1.1 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)	**31/12/2020**	**31/12/2021**
Charges de personnel	(2 553)	(4 392)
Autres achats et charges externes	(10 459)	(19 345)
Divers	(251)	(264)
Frais de recherche et développement	**(13 263)**	**(24 001)**
Crédit d'impôt recherche	3 328	4 080
Subventions	14	256
Subventions	**3 342**	**4 336**
Frais de recherche et développement, nets	**(9 921)**	**(19 665)**

Les frais de personnel, y compris les paiements fondés sur des actions pour les ingénieurs et le personnel de recherche, se sont élevés à 2 553 K€ et 4 392 K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021, respectivement. L'augmentation des charges de personnel en 2021 par rapport à 2020 est liée au renforcement du personnel dans le cadre de l'étude clinique COVA et aux charges relatives au paiement fondé sur des actions pour 2 125 K€ en 2021 contre 367 K€ en 2020.

Les achats et charges externes liés à notre activité de recherche se sont élevés à 10 459 K€ et 19 345 K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021, respectivement. L'augmentation des achats et charges externes liés à nos études et frais de recherche est principalement liée à la progression de notre étude de phase 2-3 COVA ainsi qu'à la finalisation pour publication des résultats de notre étude de phase 2 SARA-INT. Ces dépenses étaient principalement constituées des coûts des CROs pour la conduite des essais cliniques et des études non-cliniques, ainsi que des coûts des CDMOs pour la mise à l'échelle de la fabrication du Sarconeos (BIO101) en vue d'un dépôt potentiel auprès des autorités réglementaires en cas de résultats positifs de COVA.

Nous avons bénéficié du Crédit d'Impôt Recherche (CIR) depuis notre constitution. Le CIR s'est élevé à 3 328 K€ et 4 080 K€ pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021, respectivement. En décembre 2020, une partie du CIR à recevoir pour 2020 a été préfinancée par le FONDS COMMUN DE TITRISATION PREDIREC INNOVATION 2020 avec NEFTYS CONSEIL SARL comme arrangeur, ou NEFTYS.
En décembre 2021, une partie de la créance CIR 2021 a été préfinancée par NEFTYS.

Dans le cadre de l'avance conditionnelle de BPI France pour le projet « BIO 201 », la Société a pu bénéficier d'une subvention de 380 K€ dans le cadre de son programme MACA, dont 202 K€ ont été comptabilisés en

subvention en 2021 puisque 53% du budget des dépenses de recherche et développement ont été engagés à la date de clôture.

Frais généraux et administratifs

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

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Charges de personnel	(1 796)	(3 107)
Autres achats et charges externes	(2 188)	(3 991)
Divers	(37)	(52)
Frais généraux et administratifs	**(4 021)**	**(7 150)**

Les frais de personnel de la direction générale et du personnel administratif, incluant les paiements fondés sur des actions, s'élèvent à 3 107 K€ sur l'exercice 2021 contre 1 796 K€ sur l'exercice 2020. Cette augmentation s'explique principalement par l'impact de la charge de rémunération en actions liée aux BSPCE et aux actions gratuites attribuées fin 2020 et en 2021.

Les autres achats et charges externes sont principalement constitués de frais administratifs liés aux cotations (Euronext et Nasdaq depuis début 2021), d'honoraires d'expertise comptable et d'audit, et d'honoraires juridiques. Ces dépenses sont en forte en croissance, passant de 2 188 K€ en 2020 à 3 991 K€ en 2021. Celle-ci est principalement due à la cotation au Nasdaq, qui induit une augmentation des coûts juridiques, d'assurance et de commissariat aux comptes.

Résultat financier

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020 (retraité) (1)	31/12/2021
Intérêts financiers des emprunts obligataires convertibles et non convertibles et coût amorti des emprunts obligataires non convertibles (2)	(817)	(555)
Variation de la juste valeur des emprunts obligataires convertibles (2)	(10 080)	(1 875)
Autres charges financières	(231)	(166)
Indemnité financière Negma	-	(1 695)
Frais de mise en place emprunt obligataire convertibles	(453)	(125)
Produits financiers nets liés à la restitution des pénalités par Negma	34	20
Etalement de la perte différée (day one loss)	-	(54)
Autres produits financiers	1	4
(Pertes) et gains de change	(29)	14
Total produits et charges financiers	**(11 575)**	**(4 432)**

(1) Se référer à la section 3 note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

(2) cf. Note 12.2 Emprunts obligataires convertibles et non convertibles

Le résultat financier s'établit à (4 432) K€ au 31 décembre 2021 contre (11 575) K€ au 31 décembre 2020.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2021, la variation de juste valeur des emprunts obligataires convertibles et des dérivés passifs était liée à (i) la variation de juste valeur des ORNANE émises au profit de NEGMA pour 1 306 K€ (ii) la variation de juste valeur des ORNANE émises au profit de ATLAS pour (3 017) K€ et (iii) la variation de juste valeur des dérivés passifs pour (174) K€.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2020, la variation de juste valeur des emprunts obligataires convertibles et des dérivés passifs était liée à (i) la variation de juste valeur des ORNANE émises au profit de NEGMA pour 5 304 K€ et (ii) la variation de juste valeur des ORNANE émises au profit de ATLAS pour (4 776) K€.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2020, les indemnités financières versées à Negma comprennent (i) l'amende pour inexécution du jugement pour 1 500 K€ (voir notes 14 et 12.2), (ii) 100 000 € et 8 000 € en vertu de l'article 700 du Code de procédure civile et (iii) des intérêts de retard à hauteur de 87 000 €. En

conséquence, la Société a enregistré des indemnités financières à hauteur de 1 695 K€ au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Contrat 2018 avec Kreos

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.

Contrat 2021 avec Kreos

Le 19 novembre 2021, la Société a conclu un « venture loan agreement » avec Kreos tenant lieu de contrat cadre organisant l'émission d'un emprunt obligataire d'un montant pouvant atteindre 10 M€ par voie d'émission de 7,75 millions d'obligations non convertibles (« Straight bonds ») et 2,25 millions d'obligations convertibles (« Convertible bonds ») plus l'émission de bons attachés à la première tranche.

Le contrat de prêt comprend quatre tranches de respectivement 2,5 millions d'euros (dont 1,25 millions d'euros convertibles), 3,0 millions d'euros (dont 1 million d'euros convertibles), 2,5 millions d'euros et 2,0 millions d'euros. Les deux premières tranches ont été tirées à la signature du contrat le 19 novembre 2021, la troisième tranche limitée à 676 K€ a été tirée avant le 31 décembre 2021 portant le montant total des émissions à 6 176 K€.

Conformément à IFRS 9, la composante dette des emprunts obligataires non convertibles et convertibles a été évaluée selon la méthode du coût amorti.

Contrat d'ORNANE avec NEGMA Group Limited

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.

La Société a déterminé qu'elle ne pouvait pas estimer de manière fiable séparément la juste valeur de l'option de conversion intégrée dans les obligations convertibles et a donc conclu que l'ensemble du contrat hybride devait être évalué à la juste valeur par le biais du compte de résultat conformément à IFRS 9.

Jusqu'au 31 décembre 2019, la juste valeur était évaluée à l'aide d'un modèle d'évaluation binomial. Compte tenu que la maturité des obligations était attendue comme courte, la perte à la date d'émission (« Day one loss ») (incluant la prime de remboursement et/ou la prime d'émission) était immédiatement comptabilisée en résultat.

Suite à la décision unilatérale de la Société de résilier le contrat avec Negma Group le 6 avril 2020, compte tenu des incertitudes associées à l'issue du litige en cours avec Negma, la Société a depuis évalué la dette envers Negma en fonction de la juste valeur des actions à émettre ainsi que des paiements contractuels supplémentaires résultant des demandes de conversion de Negma.

A la suite de cette résiliation, Negma Group a entrepris une démarche contentieuse visant à obtenir de Biophytis le paiement d'un montant de 911 K€ et la livraison de 7 000 000 d'actions Biophytis que Negma Group estime devoir lui être livrées, au titre des seules ORNANES encore détenues par Negma Group sur Biophytis, correspondant à un emprunt de 1 400 K€ (140 bons avec une valeur nominale de 10 K€ chacun).

La somme de 911 K€ réclamée par Negma Group correspond aux pénalités contractuelles alléguées par Negma Group aux termes du Contrat Negma 2019, qui prévoyait le paiement de telles pénalités en cas de conversion des obligations en actions lorsque le cours de bourse est inférieur à la valeur nominale des actions. Biophytis a vigoureusement contesté cette action en justice et ses demandes de paiement et de livraison d'actions.

Au titre d'une ordonnance de référé en date du 7 mai 2020, Negma Group a obtenu une condamnation partielle, sous astreinte (d'un montant de 7 K€), de Biophytis au paiement de 378 K€ au titre du règlement selon les termes contractuels de l'accord de Negma Group sur les ORNANE pour lesquels Negma Group avait adressé un avis de conversion avant le 6 avril 2020, et à la livraison de 2 050 000 actions Biophytis.
Biophytis et Negma Group ont fait appel de la décision du tribunal de commerce de Paris.

Le 18 novembre 2020, la Cour d'appel de Paris a annulé la décision du mois de mai et a condamné Negma Group à restituer les 2 050 000 actions Biophytis précédemment livrées ainsi que la provision de 378 K€. Negma Group a par ailleurs été condamné à verser des pénalités complémentaires à Biophytis pour un montant de 41 K€ comptabilisé en résultat financier sur l'exercice 2020.

Au cours de l'année 2020, 68 obligations détenues par Negma ont été converties en actions nouvelles générant l'émission de 3 400 000 actions selon la formule mentionnée ci-dessus pour la tranche 1 et la tranche 2.

Negma Group a par ailleurs exercé l'intégralité des BSA_{T2} au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2020 générant l'émission de 694 444 actions à un prix par action de 0,27€.

Le 16 mars 2021, le Tribunal de Commerce de Paris a rendu son jugement et condamné Biophytis à :

- payer à Negma Group une somme d'un montant en principal de 910 K€ au titre de pénalités contractuelles assorti d'un intérêt de retard calculé au taux LIBOR + 10% ;
- livrer à Negma Group 7 000 000 d'actions, sous astreinte de 50 K€ par jour de retard à compter du dixième jour après la signification du jugement pendant une période de 30 jours ; et
- payer à Negma Group 100 K€ au titre de l'article 700 du Code de procédure civile ainsi qu'aux dépens.

Biophytis a saisi le tribunal de commerce de Paris d'une requête au motif que le jugement n'a pas statué sur certaines demandes formulées par la Société dans le cadre de la procédure et a fait appel du jugement devant la cour d'appel de Paris.
Par ailleurs, en ce qui concerne l'exécution de ce Jugement, Biophytis a signifié au Groupe Negma une requête déposée auprès du Président de la Cour d'Appel de Paris demandant le sursis à exécution immédiate du Jugement ou, à défaut, sa modification. Les plaidoiries sur cette affaire ont eu lieu le 6 septembre 2021 et le tribunal est toujours en délibéré.
Entre-temps, le 24 juin 2021, Negma Group a assigné Biophytis devant le juge de l'exécution du Tribunal judiciaire de Paris aux fins d'obtenir (i) la liquidation de l'astreinte ordonnée par le jugement du 16 mars 2021 et portant sur la livraison par Biophytis de 7 000 000 d'actions et (ii) la fixation d'une astreinte définitive.

Aux termes d'un jugement du 16 juillet 2021, le juge de l'exécution du Tribunal judiciaire de Paris, statuant sur les demandes de Negma Group a partiellement fait droit aux demandes de Negma Group :

- Arrête à 1 500 K€ l'astreinte prononcée par le Jugement pour inexécution ;
- Condamne Biophytis à verser cette somme à Negma Group ;
- Assorti l'injonction faite à Biophytis par le Jugement d'une nouvelle astreinte provisoire de 50 K€ par jour de retard, à compter du dixième jour suivant la signification de ce jugement, pendant une durée de 30 jours ;
- Condamne Biophytis à verser à Negma Group 8 K€ au titre de l'article 700 du code de procédure civile ; et
- Condamne Biophytis aux dépens de l'instance.

Biophytis a exécuté l'ensemble de ses obligations au titre des deux jugements susvisés.
Au cours de la période, la Société a payé les pénalités contractuelles et l'astreinte pour inexécution infligé par le Jugement.
S'agissant en particulier de la livraison de 7 000 000 d'actions à Negma Group, Biophytis a :

- Livré en août 2021 à Negma Group les 2 050 000 actions créées et livrées à Negma Group en juin 2020 et restituées par Negma Group à Biophytis au titre de l'arrêt de la Cour d'appel de Paris en date du 18 novembre 2020, que Biophytis avait conservé en auto-détention ; et
- Emis 4 950 000 actions nouvelles au profit de Negma Group en août 2021 dans le cadre d'une augmentation de capital qui lui a été réservée sur la base de la 13ème délégation de l'assemblée générale du 10 mai 2021.

Biophytis a fait appel de ce jugement et, plus généralement, pris toutes les mesures pour sauvegarder ses intérêts.
Negma Group a également exercé tous les BSA_{T1} sur l'exercice 2021, générant l'émission de 585 936 actions nouvelles à un prix par action de 0,64€.

Contrat d'ORNANE 2020 avec ATLAS

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 août 2020. Au 31 décembre 2020, le solde de la dette est nul.

La Société a émis le 27 mai 2021 une quatrième et cinquième tranche de 3 millions d'euros chacune, une sixième et septième tranche de 3 millions d'euros chacune le 20 septembre 2021 et une huitième tranche de 3 millions d'euros le 20 décembre 2021.

La Société a déterminé qu'elle ne pouvait pas estimer de manière fiable séparément la juste valeur de l'option de conversion intégrée dans les obligations convertibles et a donc conclu que l'ensemble du contrat hybride devait être évalué à la juste valeur par le biais du compte de résultat jusqu'au règlement.

La juste valeur est évaluée à l'aide d'un modèle d'évaluation binomial. La maturité attendue des obligations étant courte, la perte à la date d'émission (« Day one loss ») (incluant la prime de remboursement et/ou la prime d'émission) est immédiatement comptabilisée en résultat.

Au 31 décembre 2021, 224 obligations convertibles émises au profit d'Atlas n'ont pas été converties. Toutes les ORNANE prévues au contrat Atlas 2020 ont été émises au profit d'ATLAS.

Contrat d'ORNANE 2021 avec ATLAS

En juin 2021, la Société a signé un nouveau financement obligataire convertible d'un montant maximum de 32 millions d'euros (8 tranches d'une valeur nominale de 4 millions d'euros chacune) avec Atlas (le « Contrat Atlas 2021 ») pour poursuivre le développement de Sarconeos (BIO 101) par l'émission de multiples obligations convertibles.

Aucune ORNANE n'a été émise en 2021 au titre de ce contrat. La Société a annoncé en avril 2022 l'émission de 160 ORNANE pour un montant total de 4 millions d'euros dans la cadre du contrat de financement 2021 conclu avec ATLAS (première tranche sur huit tranches prévues au contrat).

Impôts sur les sociétés

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

Le Groupe dispose au 31 décembre 2021 de déficits fiscaux pour :

- 128 994 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 26,5%. Ce taux diminue progressivement pour atteindre 25% à compter de 2022.

- 1 383 K€ pour la filiale américaine dont :
  - 1 008 K€ indéfiniment reportables ;
  - 188 K€ expirant en 2037 ;
  - 144 K€ expirant en 2036 ;
  - 43 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%.

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.

	31/12/2020	31/12/2021
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (hors actions propres)	59 974 486	118 282 679
Résultat net de l'exercice	(25 517)	(31 247)
Résultat de base par action (€/action)	**(0,43)**	**(0,26)**
Résultat dilué par action (€/action)	**(0,43)**	**(0,26)**

2.2.1.2 Analyse du bilan

Actifs non courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Immobilisations incorporelles	2 673	2 757
Immobilisations corporelles	114	563
Autres actifs financiers non courants	413	1 251
Total actifs non courants	**3 200**	**4 571**

Les immobilisations incorporelles sont constituées des quotes-parts de brevets acquises au cours de l'exercice 2015 auprès de Metabrain Research (1 500 K€) et Iris Pharma (800 K€) ainsi que les brevets acquis en 2019, 2020 et en 20211 auprès de Stanislas Veillet pour respectivement 630 K€, 450K€ et 270K€.

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 autres 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) ;
- d'un dépôt de garantie lié à l'emprunt souscrit en 2018 auprès de Kreos pour 320 K€ au 31 décembre 2020. Ce dernier a été classé en autres actifs financiers courants au 31 décembre 2021 en lien avec la maturité de la dette ;
- d'un dépôt de garantie lié à l'emprunt souscrit sur l'exercice auprès de Kreos pour 104 K€ au 31 décembre 2021 ;
- d'un actif financier différé lié à l'étalement du Day one loss sur l'emprunt obligataire convertible Kreos pour 1 065 K€ au 31 décembre 2021.

Actifs courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Autres créances	5 239	6 536
Autre actifs financiers courants	12 924	1 229
Trésorerie et équivalents de trésorerie	5 847	23 926
Total actifs courants	**24 010**	**31 691**

Les autres créances incluent principalement :
En 2020 :

- La créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche pour un total de 3 328 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.

En 2021 :

- La créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche pour un total de 4 080 K€. Une partie de la créance liée au CIR 2021 a été préfinancée par l'organisme spécialisée NEFTYS.
- La TVA déductible et les crédits de TVA et une subvention à recevoir pour un total de 1 008 K€.
- Une créance envers l'organisme de gestion des services financiers aux investisseurs institutionnels CACEIS a été comptabilisée pour un montant de 2 K€ au 31/12/2021.1
- Des charges constatées d'avance relatives aux prestations de recherches fournies par un prestataire externe pour un montant de 1 418 K€.

Les autres actifs financiers courants comprennent :

- Une retenue de garantie liée au préfinancement du CIR auprès de NEFTYS pour 584 K€ au 31 décembre 2021 contre 424 K€ au 31 décembre 2020 ;
- Un dépôt de garantie de 320 K€ au 31 décembre 2021, lié à l'emprunt Kreos souscrit en 2018. Ce dernier était classé en autres actifs financiers non courants au 31 décembre 2020.
- d'un actif financier différé lié à l'étalement du Day one loss sur l'emprunt obligataire convertible Kreos pour 325 K€ au 31 décembre 2021.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont constitués de comptes bancaires et de deux dépôts à terme dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Un dépôt à terme de 2 000 K€ avec une échéance au 1er janvier 2022, rémunéré au taux de 0,03%
- Un dépôt à terme de 5 000 K€ avec une échéance au 26 janvier 2022, rémunéré au taux de 0,03%.

Capitaux propres

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020 (retraité) (1)	31/12/2021
Capital	20 151	27 191
Primes d'émission et d'apport	22 538	27 781
Actions propres	(42)	(51)
Ecarts de conversion	(72)	(73)
Réserves – attribuables aux actionnaires de Biophytis	(14 759)	(17 865)
Résultat – attribuable aux actionnaires de Biophytis	(25 517)	(31 246)
Capitaux propres – attribuables aux actionnaires de Biophytis	**2 299**	**5 737**
Intérêts ne conférant pas le contrôle	(31)	(32)
Total capitaux propres	**2 268**	**5 705**

(1) Se référer à la section 3 note 2.22 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

Le capital social s'élève à 27 190 131,40 € au 31 décembre 2021. Il est divisé en 135 953 657 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

Pour l'exercice clos au 31 décembre 2021 :

Le 12 février 2021, Biophytis a annoncé la clôture de l'Offre ADS. Le produit brut du placement s'est élevé à 20 100 K$ (16 584 K€ en utilisant le taux de change de 1,00 $ = 1,212 $ le 12 février 2021, date de clôture) et le produit net total de Biophytis, après déduction des escomptes et commissions de souscription, des frais de gestion et des autres frais d'offre payables par la Société, s'est élevé à environ 16,35 millions de dollars (13,49 millions d'euros en utilisant le taux de change de 1,00 $ = 1,212 $ le 12 février 2021, date de clôture). Tous les titres vendus dans le cadre du placement ADS ont été offerts par Biophytis. Cette opération a généré une augmentation de capital de 2 400 K€ et une prime d'émission de 14 184 K€.

Le 30 juillet 2021, 4 950 000 actions nouvelles ont été émises au profit de Negma générant une augmentation de capital de 990 K€ et une prime d'émission de 2 629 K€.

Le 13 août 2021, 2 050 000 actions, précédemment restituées par Negma suite au jugement du 18 Novembre 2021, ont été remises à Negma suite au jugement du 16 juillet 2021.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, 376 obligations détenues par Atlas ont été converties en actions nouvelles générant l'émission de 16 379 256 actions au prix de 0,20 €, représentant une augmentation de capital de 3 276 K€ et une prime d'émission de 7 527 K€ (sur la base de la juste valeur des actions émises à la date de conversion.

Les frais engagés au cours de la période par la Société dans le cadre du placement ADS en février 2021 ont été comptabilisés en diminution des capitaux propres pour 2 099 K€.

Suite à l'exercice des bons de souscription au cours de la période, le capital social a été augmenté de 373 K€ par l'émission de 1 867 304 actions nouvelles, avec une prime d'émission d'un montant total de 369 K€.

Passifs non courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Engagements envers le personnel	188	205
Dettes financières non courantes	1 833	6 293
Dérivés passifs non courants	-	916
Total passifs non courants	**2 021**	**7 414**

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)	31/12/2020	31/12/2021
Avances remboursables	893	906
Emprunts obligataires non convertibles	940	2 945
Emprunts obligataires convertibles	-	2 217
Dettes sur obligations locatives non courantes	-	225
Dérivés passifs non courants	-	916
Dettes financières non courantes	**1 833**	**7 209**

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)	31/12/2020 (retraité) (1)	31/12/2021
Dettes financières courantes	13 219	12 370
Provisions	2	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	7 985	7 606
Dettes fiscales et sociales	1 446	1 998
Dérivés passifs courants	-	788
Autres créditeurs et dettes diverses	268	381
Total passifs courants	**22 921**	**23 143**

(1) Se référer à la section 3 note 2.22 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

Les dettes financières courantes se décomposent comme suit :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020 (retraité) (1)	31/12/2021
Avances remboursables	274	377
Emprunts obligataires non convertibles	3 454	1 858
Emprunts obligataires convertibles	7 357	6 627
Dette relative au préfinancement d'une partie des créances de CIR	2 134	3 287
Dette sur obligations locatives courantes	-	221
Dérivés passifs courants	-	788
Dettes financières courantes	**13 219**	**13 158**

(1) Se référer à la section 3 note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

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

Les dettes fournisseurs et comptes rattachés restent relativement stables entre 2020 et 2021 mais présente une évolution différente en fonction de leur nature (recherche et développement, frais généraux et administratifs) :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Fournisseurs – recherche et développement	5 408	6 669
Fournisseurs – frais généraux et administratifs	2 577	937
Total dettes fournisseurs	**7 985**	**7 606**

En 2021, l'évolution de la dette vis-à-vis des fournisseurs de recherche et développement est principalement due à l'augmentation des dépenses liées aux essais cliniques en cours et aux frais de recherche de la Société notamment dans le cadre du programme clinique SARA et au lancement du programme COVA.
La diminution des dettes fournisseurs envers les fournisseurs de frais généraux et administratifs est principalement due aux coûts encourus par la Société fin 2020 dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société sur le Nasdaq.

Au 31 décembre 2020 et 2021, la Société a constitué une provision pour risques relative à la contribution complémentaire à verser au terme de la période d'acquisition des droits de deux ans pour les actions gratuites attribuées le 22 décembre 2020 et le 20 septembre 2021. Cette contribution est comptabilisée linéairement sur la période d'acquisition des droits.

2.2.2 Activité des sociétés du groupe

2.2.2.1 Résultats de la société Biophytis SA

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Produits d'exploitation	50	257
Charges d'exploitation	(17 282)	(28 738)
Résultat d'exploitation	(17 233)	(28 481)
Résultat financier	(2 462)	(5 867)
Résultat exceptionnel	427	807
Impôt sur les sociétés	3 328	4 080
Résultat net	**(15 940)**	**(29 460)**

Les produits d'exploitation s'élèvent à 257 K€ au 31 décembre 2021 et sont en hausse par rapport à l'exercice précédent. Ils sont notamment constitués de la subvention de BPI France comptabilisée à hauteur de 202 K€ dans le cadre du projet Bio 101.

Les charges d'exploitation s'élèvent à 28 738 K€ au 31 décembre 2021 contre 17 282 K€ au 31 décembre 2020 soit une hausse de 11 456 K€ s'expliquant essentiellement par :

- une hausse des charges de personnel liée aux embauches dans le cadre du lancement du projet COVA ;
- une progression des autres achats et charges externes en lien avec :
  - l'augmentation des dépenses liées aux essais cliniques en cours et aux frais de recherche de la Société notamment dans le cadre du programme clinique SARA et au lancement du programme COVA.
  - Les frais administratifs liés au fait d'être une société cotée en France et aux Etats-Unis depuis février 2021, constitués d'honoraires d'expertise comptable, d'audit et d'honoraires juridiques et
  - Un accroissement des primes d'assurance relatifs à la double cotation.

Le résultat financier s'élève à (5 867) K€ au 31 décembre 2021 contre (2 462) K€ au 31 décembre 2020 soit une dégradation de (3 405 K€) s'expliquant principalement par la combinaison des facteurs suivants :

- l'annulation en 2021 de la dette financière vis-à-vis de Negma constatée en produits financiers pour 1 400 K€ ;
- la constatation en 2020 d'un produit financier de 419 K€ liés à la restitution des pénalités par Negma décrit en section 3 note 10 ;
- la constatation d'une charge nette du débouclement des provisions au titre du litige Negma sur l'exercice clos au 31 décembre 2021 de 5 127 K€ contre 1 505 K€ au 31 décembre 2020 ;
- l'amortissement de la prime de remboursement liée à l'emprunt obligataire Atlas à hauteur de 282 K€ en 2021 et 270 K€ en 2020 ;

Le résultat exceptionnel 2021 est de 807 K€ contre 427 K€ en 2020. Il s'explique principalement par le remboursement perçu par la société au titre de la taxe sur les salaires.

Après prise en compte d'un crédit d'impôt recherche de 4 080 K€, le résultat net s'établit à ((29 460) K€ au 31 décembre 2021 (contre (15 940) K€ au 31 décembre 2020).

2.2.2.2 Activité des filiales

Biophytis Inc.

La société Biophytis Inc. refacture l'ensemble de ses coûts à Biophytis SA. Ainsi, elle a constaté un chiffre d'affaires d'environ 444 K€ sur 2021 contre 817 K€ sur 2020.

Le résultat net de la société Biophytis Inc. est à l'équilibre au 31 décembre 2021 contre une perte de (5) K€ au 31 décembre 2020. 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 mise en sommeil, lala société Instituto Biophytis Do Brasil refacture l'ensemble de ses coûts à Biophytis SA depuis le 28 Décembre 2020 avec un effet rétroactif au 1er Juillet 2020.

Instituto Biophytis Do Brasil a constaté un chiffre d'affaires d'environ 103 K€ sur 2021 contre 46 K€ sur 2020.

Le résultat net de Instituto Biophytis Do Brasil s'élève ainsi à une perte de ((3)K€ au 31 décembre 2021 contre une perte de (2)K€ 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.

2.2.3 Financement de la société

2.2.3.1 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€.

Périodes	Montants bruts levés en K€	Opérations
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 $BSPCE_{2019\text{-}1}$
2021	16 584	Augmentation de capital dans le cadre de l'offre ADS (introduction en bourse sur le Nasdaq) (5)
2021	9 400	Conversion de 376 ORNANES détenues par Atlas
2021	742	Exercice de 1 122 695 BSA_{2020}, 35 739 $BSPCE_{2019\text{-}1}$, 17 870 $BSPCE_{2019\text{-}2}$, 74 346 $BSPCE_{2020\text{-}1}$, 37 173 $BSPCE_{2020\text{-}2}$
2021	3 619	Emission de 4 950 000 actions nouvelles au profit de Negma
Total	116 766	

(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.

(5) L'introduction en bourse de la société sur le Nasdaq a engendré des frais à hauteur de 2 099 K€.

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

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Crédit d'impôt recherche	3 328	4 080

En Décembre 2020, une partie des créances liées au CIR 2020 a été préfinancée 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.

En Décembre 2021, une partie des créances liées au CIR 20211 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 3 287 K€ au 31 décembre 2021 et 2 134K€ au 31 décembre 2020.

2.2.3.3 Financement par avances remboursables et subventions

Avances remboursables

La Société bénéficie de quatre programmes d'avances remboursables :

- trois 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.

Une avance remboursable a été accordée par BPI France le 23 août 2019. Il s'agit d'une avance conditionnelle dans intérêts de 600 K€ payable par versements échelonnés pour son programme MACA de Macuneos (BIO201) en dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sèche. La réception de cette avance a été soumise à des conditions financières qui ont été remplies en avril 2021. La Société a reçu 400 K€ en avril 2021 dans le cadre de cet accord. Le reste de l'avance sera réceptionné lors de la finalisation du programme.

Le remboursement de l'avance remboursable dépend de la bonne réalisation du projet :

- en cas d'échec technico-économique, un remboursement minimum de 240 K€ sera due par la Société à la fin du programme (36 mois après la réception des premières avances remboursables) ; et
- en cas de réussite technico-économique, un remboursement est prévu sur une période de 5 ans à compter de septembre 2022.

Dans le cadre de cet accord, la Société avait le droit de recevoir une subvention de 380 K€, dont 260 K€ ont été reçus en avril 2021. Au 31 décembre 2021, cette subvention était comptabilisée en tant que produit constaté d'avance pour 178 K€ puisque la société a engagé, au 31 décembre 2021, des dépenses représentant 53% du budget du programme de recherches et développement (voir Section 3, note 15.3).

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.

(montant en milliers d'euros)	BPI - Sarcob	BPI - BIO 101	AFM - Téléthon	BPI – BIO 201	Total
Au 31 décembre 2020	**112**	**677**	**378**	**-**	**1 167**
(+) Encaissement	-	-	-	400	400
(-) Remboursement	(59)	(220)	-	-	(279)
Subventions	-	-	-	(38)	(38)
Charges financières	3	18	8	5	33
Au 31 décembre 2021	**57**	**474**	**385**	**367**	**1 283**

Subventions

Depuis sa création, la Société a bénéficié des trois 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€.

Une subvention a été accordée de BPI France de 380 K€ dans le cadre de son programme MACA de Macuneos (BIO201), dont 260 K€ ont été reçus en avril 2021. Au 31 décembre 2021, cette subvention a été reconnue en compte de résultat à hauteur de 202 K€ en fonction de l'avancement des dépenses.

2.2.3.4 Financement par emprunts

Emprunt obligataire convertible Negma

Le 21 août 2019, la Société a signé un accord avec Negma Group Limited prévoyant jusqu'à 24 millions d'euros de financement de la Société par l'émission de plusieurs tranches d'obligations convertibles assorties de bons de souscription (ORNANEBSA), à la seule discrétion de la Société.

Principales caractéristiques des bons d'émission d'ORNANE NEGMA
Les 2 400 bons d'émission, d'une durée de 4 ans, obligent leur porteur à les exercer, sur demande de la Société, par tranches de 300 bons d'émission chacune. Chaque bon d'émission donne droit à 1 ORNANEBSA. Les 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. Les BSA seront immédiatement détachés de l'ORNANE une fois l'ORNANEBSA émis.

Principales caractéristiques des ORNANE
Les ORNANE ont une valeur nominale 10 000 euros et sont émises au pair. Elles ne portent pas d'intérêt et ont une maturité de 12 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, les ORNANE sont automatiquement converties.
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 = CA / CP, où

- « N » est le nombre d'actions résultant de la conversion,
- « CA » est la valeur nominale des ORNANE (soit 10 000 euros),
- « CP » est le prix de conversion (soit 92% du plus bas cours moyen pondéré des 15 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 = CA / CP x closing VWAP du jour de conversion.
Selon les termes de cette convention, lorsque le prix de conversion est inférieur à la valeur nominale de l'action, une pénalité de conversion s'applique.
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.
Conformément à cet accord, le Conseil d'administration a décidé l'émission des obligations convertibles et bons suivants au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019 :

- Une première tranche le 21 août 2019 de 300 ORNANE majorées d'une commission d'engagement de 30 ORNANE, assorties de bons de souscription d'actions portant sur 585 936 actions (BSA_{T1}), dégageant un produit brut pour la Société de 3 millions d'euros ; et

- Une deuxième tranche le 27 décembre 2019 de 300 ORNANE, dont 50 % ont été payés par Negma Group au 31 décembre 2019, dégageant un produit brut pour la Société de 1,5 M€ et assortis de BSA d'achat de 694 444 actions (BSA_{T2}).

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

A la suite de cette résiliation, Negma Group a entrepris une démarche contentieuse visant à obtenir de Biophytis le paiement d'un montant de 911 K€ et la livraison de 7 000 000 d'actions Biophytis que Negma Group estime devoir lui être livrées, au titre des seules ORNANES encore détenues par Negma Group sur Biophytis, correspondant à un emprunt de 1 400 K€ (140 bons avec une valeur nominale de 10 K€ chacun).

La somme de 911 K€ réclamée par Negma Group correspond aux pénalités contractuelles alléguées par Negma Group aux termes du Contrat Negma 2019, qui prévoyait le paiement de telles pénalités en cas de conversion des obligations en actions lorsque le cours de bourse est inférieur à la valeur nominale des actions. Biophytis a vigoureusement contesté cette action en justice et ses demandes de paiement et de livraison d'actions.

Au titre d'une ordonnance de référé en date du 7 mai 2020, Negma Group a obtenu une condamnation partielle, sous astreinte (d'un montant de 7 K€), de Biophytis au paiement de 378 K€ au titre du règlement selon les termes contractuels de l'accord de Negma Group sur les ORNANE pour lesquels Negma Group avait adressé un avis de conversion avant le 6 avril 2020, et à la livraison de 2 050 000 actions Biophytis. Biophytis et Negma Group ont fait appel de la décision du tribunal de commerce de Paris.

Le 18 novembre 2020, la Cour d'appel de Paris a annulé la décision du mois de mai et a condamné Negma Group à restituer les 2 050 000 actions Biophytis précédemment livrées ainsi que la provision de 378 K€. Negma Group a par ailleurs été condamné à verser des pénalités complémentaires à Biophytis pour un montant de 41 K€ comptabilisé en résultat financier sur l'exercice 2020.

Au cours de l'année 2020, 68 obligations détenues par Negma ont été converties en actions nouvelles générant l'émission de 3 400 000 actions selon la formule mentionnée ci-dessus pour la tranche 1 et la tranche 2.

Negma Group a par ailleurs exercé l'intégralité des BSA_{T2} au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2020 générant l'émission de 694 444 actions à un prix par action de 0,27€.

Le 16 mars 2021, le Tribunal de Commerce de Paris a rendu son jugement et condamné Biophytis à :

- payer à Negma Group une somme d'un montant en principal de 910 K€ au titre de pénalités contractuelles assorti d'un intérêt de retard calculé au taux LIBOR + 10% ;
- livrer à Negma Group 7 000 000 d'actions, sous astreinte de 50 K€ par jour de retard à compter du dixième jour après la signification du jugement pendant une période de 30 jours ; et
- payer à Negma Group 100 K€ au titre de l'article 700 du Code de procédure civile ainsi qu'aux dépens.

Biophytis a saisi le tribunal de commerce de Paris d'une requête au motif que le jugement n'a pas statué sur certaines demandes formulées par la Société dans le cadre de la procédure et a fait appel du jugement devant la cour d'appel de Paris.

Par ailleurs, en ce qui concerne l'exécution de ce Jugement, Biophytis a signifié au Groupe Negma une requête déposée auprès du Président de la Cour d'Appel de Paris demandant le sursis à exécution immédiate du Jugement ou, à défaut, sa modification. Les plaidoiries sur cette affaire ont eu lieu le 6 septembre 2021 et le tribunal est toujours en délibéré.

Entre-temps, le 24 juin 2021, Negma Group a assigné Biophytis devant le juge de l'exécution du Tribunal judiciaire de Paris aux fins d'obtenir (i) la liquidation de l'astreinte ordonnée par le jugement du 16 mars 2021 et portant sur la livraison par Biophytis de 7 000 000 d'actions et (ii) la fixation d'une astreinte définitive.

Aux termes d'un jugement du 16 juillet 2021, le juge de l'exécution du Tribunal judiciaire de Paris, statuant sur les demandes de Negma Group a partiellement fait droit aux demandes de Negma Group :

- Arrête à 1 500 K€ l'astreinte prononcée par le Jugement pour inexécution ;
- Condamne Biophytis à verser cette somme à Negma Group ;
- Assorti l'injonction faite à Biophytis par le Jugement d'une nouvelle astreinte provisoire de 50 K€ par jour de retard, à compter du dixième jour suivant la signification de ce jugement, pendant une durée de 30 jours ;
- Condamne Biophytis à verser à Negma Group 8 K€ au titre de l'article 700 du code de procédure civile ; et
- Condamne Biophytis aux dépens de l'instance.

Biophytis a exécuté l'ensemble de ses obligations au titre des deux jugements susvisés.

Au cours de la période, la Société a payé les pénalités contractuelles et l'astreinte pour inexécution infligé par le Jugement.

S'agissant en particulier de la livraison de 7 000 000 d'actions à Negma Group, Biophytis a :

- Livré en août 2021 à Negma Group les 2 050 000 actions créées et livrées à Negma Group en juin 2020 et restituées par Negma Group à Biophytis au titre de l'arrêt de la Cour d'appel de Paris en date du 18 novembre 2020, que Biophytis avait conservé en auto-détention ; et

- Emis 4 950 000 actions nouvelles au profit de Negma Group en juillet 2021 dans le cadre d'une augmentation de capital qui lui a été réservée sur la base de la 13ème délégation de l'assemblée générale du 10 mai 2021.

Biophytis a fait appel de ce jugement et, plus généralement, pris toutes les mesures pour sauvegarder ses intérêts.

Negma Group a également exercé tous les BSA_{T1} sur l'exercice 2021, générant l'émission de 585 936 actions nouvelles à un prix par action de 0,64€.

Traitement comptable

La Société a déterminé qu'elle ne pouvait pas estimer de manière fiable séparément la juste valeur de l'option de conversion intégrée dans les obligations convertibles et a donc conclu que l'ensemble du contrat hybride devait être évalué à la juste valeur par le biais du compte de résultat jusqu'au règlement.

Jusqu'au 31 décembre 2019, la juste valeur était évaluée à l'aide d'un modèle d'évaluation binomial. Compte tenu que la maturité des obligations était attendue comme courte, la perte à la date d'émission (« *Day one loss* ») (incluant la prime de remboursement et/ou la prime d'émission) était immédiatement comptabilisée en résultat.

Suite à la décision unilatérale de la Société de résilier le contrat avec Negma Group le 6 avril 2020, compte tenu des incertitudes associées à l'issue du litige en cours avec Negma, la Société a depuis évalué la dette envers Negma en fonction de la juste valeur des actions à émettre ainsi que des paiements contractuels supplémentaires résultant des demandes de conversion de Negma :

En juin 2020, la livraison de 2 050 000 actions résultant du jugement en référé de mai 2020 valorisé à 1 394 K€ a été traitée comme une conversion aux termes de notre accord avec Negma.

Au 31 décembre 2020, la dette financière due à Negma Group s'élevait à 7 357 K€ qui représentent 7 000 000 actions à la juste valeur (6 447 K€) et les pénalités contractuelles alléguées par Negma Group (910 K€).

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, Biophytis a :
- payé les pénalités contractuelles réclamées par NEGMA (910 K€) ;
- livré les 2 050 000 actions déjà créées (juste valeur de 1 521 K€) ;
- émis 4 950 000 actions nouvelles au profit de Negma Group (juste valeur de 3 619 K€).

Au 31 décembre 2021, la dette financière due à Negma Group est nulle.

Le tableau ci-dessous résume les principales données utilisées pour évaluer la juste valeur des obligations convertibles :

NEGMA	**Tranche 1**		
	A la date d'émission (27/12/2019)	**Au 31/12/2019**	**Au 31/12/2020**
Nombre d'obligations en circulation	300	58	-
Nombre d'actions pouvant être émises lors de la conversion	6 976 744	3 222 222	-
Prix d'exercice	0,43 €	0,18 €	-
Terme attendu	3 mois	3 mois	-
Volatilité	83,16%	101,29%	-
Taux sans risque	-0,78%	-0,68%	-
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€)	**4 122**	**753**	**-**

NEGMA	**Tranche 2**		
	A la date d'émission (27/12/2019)	**Au 31/12/2019**	**Au 31/12/2020**
Nombre d'obligations en circulation	150	150	99
Nombre d'actions pouvant être émises lors de la conversion	7 500 000	7 500 000	7 000 000
Prix d'exercice	0,20 €	0,20 €	N/A
Terme attendu	3 mois	3 mois	N/A
Volatilité	119,15%	119,15%	N/A
Taux sans risque	-0,78%	-0,78%	N/A
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€)	**2 262**	**2 156**	**7 358**

Lors de la conversion des obligations convertibles, la différence entre la juste valeur des dettes financières et la valorisation des actions émises au cours du jour est enregistrée en charges financières.

Aux termes de cette convention, lorsque le prix de conversion est inférieur à la valeur nominale de l'action, une pénalité de conversion s'applique.

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 à un prix fixe déterminé à la date d'émission des BSA.
Les bons de souscription émis à Negma dans le cadre de chaque tranche ont été comptabilisés à la juste valeur (selon le modèle de valorisation Black-Scholes) en instruments de capitaux propres à la date d'émission conformément à la norme IAS 32.

	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	5 ans	5 ans
Volatilité	83,16%	119,15%
Taux sans risque	-0,96%	-0,96%
Valeur de l'instrument de capitaux propres (en K€)	**175**	**111**

La Société a reconnu :

- Un impôt différé passif relatif à l'instrument de capitaux propres pour 80 K€ en 2019, 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 80 K€ en 2019 dans le compte de résultat consolidé.

Emprunt obligataire convertible Atlas

Emprunt obligataire convertible ATLAS – Contrat Atlas 2020

En avril 2020, la Société a signé un financement obligataire convertible d'un montant maximum de 24 M€ auprès d'Atlas pour poursuivre le développement de Sarconeos (BIO 101) par l'émission de multiples obligations convertibles sur une période de 3 ans. Ce contrat remplace le contrat signé avec Negma Group. La Société 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.
Le 27 mai 2021, la Société a émis une quatrième et une cinquième tranche de 3 M€ chacune. Le 20 septembre 2021, la Société a émis une sixième et une septième tranche de 3 M€ chacune. Le 20 décembre 2021, la Société a émis une huitième tranche de 3 M€.
Ces obligations ont été émises avec une décote de 3% du nominal (soit 450 K€ pour la quatrième tranche, la cinquième tranches, la sixième tranche, la septième tranche et la huitième tranche réunies).
Une commission d'engagement de 375 K€ a été prélevée sur le produit de la première tranche. D'autres frais d'émission ont été supportés par la Société en 2020 pour environ 66 K€ (pour la première tranche, la deuxième tranche et la troisième tranche) et 125 K€ en 2021 (pour la quatrième tranche, la cinquième tranche, la sixième tranche, la septième tranche et la huitième tranche).

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 K€ 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 = CA / CP, où

- « N » est le nombre d'actions résultant de la conversion,
- « CA » est la valeur nominale des ORNANE, soit 25 K€,
- « CP » est le prix de conversion (c'est-à-dire 97 % du prix moyen pondéré par le volume le plus bas sur les 10 jours de bourse précédant la date à laquelle la conversion est demandée).

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

- « V » est le montant à rembourser au porteur.
- « CPr » 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.

Traitement comptable

La Société a déterminé qu'elle ne pouvait pas estimer de manière fiable séparément la juste valeur de l'option de conversion intégrée dans les obligations convertibles et a donc conclu que l'ensemble du contrat hybride devait être évalué à la juste valeur par le biais du compte de résultat jusqu'au règlement.

La juste valeur est évaluée à l'aide d'un modèle d'évaluation binomial. La maturité attendue des obligations étant courte, la perte à la date d'émission (« Day one loss ») (incluant la prime de remboursement et/ou la prime d'émission) est immédiatement comptabilisée en résultat.

Le tableau ci-dessous résume les principales données pour évaluer la juste valeur des obligations convertibles :

Option de conversion	**Tranche 1**		**Tranche 2**		**Tranche 3**	
ATLAS	**A l'émission (29/04/2020)**	**31/12/2020**	**A l'émission (19/06/2020)**	**31/12/2020**	**A l'émission (28/08/2020)**	**31/12/2020**
Nombre d'obligations en circulation	120	-	120	-	120	-
Prix d'exercice	0,94 €	-	0,75 €	-	0,62	-
Volatilité	85,54%	-	68,05%	-	48,60%	-
Taux sans risque	-0,57%	-	0,55%	-	-0 59%	-
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€) retraité (1)	**4 031**	**-**	**4 001**	**-**	**3 542**	**-**

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

Option de conversion	**Tranche 4**		**Tranche 5**	
ATLAS	**A date d'émission (27/05/2021)**	**31/12/2021**	**A date d'émission (27/05/2021)**	**31/12/2021**
Nombre d'obligations en circulation	120	-	120	-
Prix d'exercice	0,89 €	-	0,89€	-
Volatilité	38,82%	-	38,82%	-
Taux sans risque	-0,63%	-	-0,63%	-
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€)	**3 456**	-	**3 444**	-

Option de conversion	Tranche 6		Tranche 7		Tranche 8	
ATLAS	**A l'émission (20/09/2021)**	**31/12/2021**	**A l'émission (20/09/2021)**	**31/12/2021**	**A l'émission (19/12/2021)**	**31/12/2021**
Nombre d'obligations en circulation	120	-	120	104	120	120
Prix d'exercice	0,74 €	0,46 €	0,74 €	0,46 €	0,44 €	0,46 €
Volatilité	46,34%	49,65%	46,34%	49,65%	59,48%	49,65%
Taux sans risque	-0,68%	-0,73%	-0,68%	-0,73%	-0,78%	-0,73%
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€)	**3 518**	-	**3 518**	**3 077**	**3 646**	**3 550**

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 2021, 376 obligations convertibles ont été converties selon la formule ci-dessus, entraînant l'émission de 16 379 256 actions nouvelles au titre des tranches 4, 5, 6 et 7.

Au 31 décembre 2021, 224 obligations convertibles émises au profit d'Atlas n'ont pas été converties.

Toutes les ORNANE relatives au contrat Atlas 2020 ont été émises au profit d'ATLAS.

Emprunt obligataire convertible ATLAS – Contrat Atlas 2021

En juin 2021, la Société a signé un nouveau financement obligataire convertible d'un montant maximum de 32 millions d'euros (8 tranches d'une valeur nominale de 4 millions d'euros chacune) avec Atlas (le « Contrat Atlas 2021 ») pour poursuivre le développement de Sarconeos (BIO 101) par l'émission de multiples obligations convertibles.
Le nouvel instrument de financement prévoit l'émission d'un maximum de 1 280 obligations avec option d'échange en numéraire et/ou de conversion en actions nouvelles ou existantes (ORNANE). Sous réserve de l'émission de la huitième et dernière tranche du Contrat Atlas 2020, le financement total de 32 millions d'euros pourra être tiré par Biophytis sur les trois prochaines années, sans engagement, au travers de huit tranches successives de 4 millions d'euros chacune. Cette facilité est destinée à sécuriser la trésorerie de la Société afin de poursuivre le développement de ses activités cliniques notamment la poursuite du développement de Sarconeos (BIO 101).

Principales caractéristiques des ORNANE

Les ORNANE ont une valeur nominale 25 K€, émises au pair. 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. En cas de remboursement en numéraire, le montant remboursé sera limité à 110% du principal.
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 = CA / CP, où

- « N » est le nombre d'actions résultant de la conversion,
- « CA » est la valeur nominale des ORNANE (soit 25 K€),
- « CP » est le prix de conversion (soit 100% de la Période de Tarification VWAP pendant la Période de Tarification de 10 jours de bourse précédant la réception de l'Avis 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 = CA / CP x CPr, où

- « V » est le montant à rembourser au porteur.
- « CPr » est le prix révisé.

Le prix révisé est le prix le plus bas entre (i) le prix moyen pondéré par les volumes sur les 10 jours de bourse précédant la date à laquelle la conversion est demandée et (ii) P*1,10.

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.

Au 31 décembre 2021, aucune tranche d'obligations convertibles liées au contrat Atlas 2021 n'a été émise.
La Société a annoncé en avril 2022 l'émission de 160 ORNANE pour un montant total de 4 millions d'euros dans la cadre du contrat de financement 2021 conclu avec ATLAS (première tranche sur huit tranches prévues au contrat).

Emprunts obligataires convertibles et non-convertibles avec KREOS Capital

Emission d'obligations non-convertibles au profit de Kreos – Contrat 2018

Le 10 septembre 2018, la Société a conclu un « venture loan agreement » avec Kreos tenant lieu de contrat cadre organisant l'émission d'un emprunt obligataire d'un montant pouvant atteindre 10 M€ au travers de l'émission de quatre tranches de 2,5 millions d'euros chacune, l'émission de bons de souscription d'actions dans le cadre de la première tranche. Le « venture loan agreement » prévoit le nantissement des actifs de la Société (incluant une part de la propriété intellectuelle de la Société) au bénéfice de Kreos.
Chaque tranche porte intérêts à 10% par an. Toutes les tranches d'emprunts non convertibles émises sont remboursables en 36 mensualités à partir d'avril 2019.

Selon les termes du contrat, la Société a la possibilité à tout moment, à condition de respecter une notification préalable à Kreos d'au moins 30 jours, de rembourser ou racheter les emprunts obligataires non convertibles uniquement dans leurs intégralités. Le remboursement sera égal au (1) montant du principal restant dû, augmenté de (2) la somme des intérêts que la Société aurait dû acquitter sur la durée restante de la tranche concerné, actualisé au taux de 10% par an.
La première et la deuxième tranche ont été émises le 10 septembre 2018, la troisième tranche a été émise le 17 décembre 2018 et la dernière tranche a été émise le 1er mars 2019, pour un montant total de 10 millions d'euros. Un dépôt de garantie totalisant 320 K€ (80 K€ par tranche) a été retenu par Kreos sur les versements effectués. Il sera déduit de la dernière mensualité. Il est présenté en « Autres actifs financiers non courants ».

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

Traitement comptable
Conformément à IFRS 9, la composante dette de l'emprunt obligataire non convertible a été initialement évaluée à la juste valeur, puis évaluée selon la méthode du coût amorti.
Le taux d'intérêt effectif après prise en compte des BSA en diminution de la dette est de 13,59%.
La composante dette de l'emprunt obligataire non convertible s'élève à 0,9 M€ au 31 décembre 2021 contre 4,4M€ au 31 décembre 2020.

Emission d'obligations non-convertibles et d'obligations convertibles au profit de Kreos – Contrat 2021

Le 19 novembre 2021, la Société a conclu un « venture loan agreement » avec KREOS tenant lieu de contrat cadre organisant l'émission d'un emprunt obligataire d'un montant pouvant atteindre 10 M€ par voie d'émission de 7,75 millions d'obligations non convertibles (« Straight bonds ») et 2,25 millions d'obligations convertibles (« Convertible bonds ») plus l'émission de bons attachés à la première tranche. d'une valeur nominale de 1€ l'une.

Le contrat de prêt comprend quatre tranches de respectivement 2,5 millions d'euros, 3,0 millions d'euros, 2,5 millions d'euros et 2,0 millions d'euros. Les deux premières tranches ont été tirées à la signature du contrat le 19 novembre 2021, la troisième tranche limitée à 677 K€ a été tirée avant le 31 décembre 2021.

Les obligations non convertibles portent intérêt au taux annuel de 10 % et doivent être remboursées en espèces en 36 versements mensuels à compter du 1er avril 2022. Les obligations convertibles portent intérêt au taux annuel de 9,5 %.

La Société remboursera les obligations convertibles pour leur montant en principal au plus tard le 31 mars 2025, sauf si elles sont converties auparavant en actions, au gré de Kreos Capital, à un prix de conversion fixe de 0,648 €.

Biophytis a émis au profit de Kreos Capital 2 218 293 BSA donnant le droit de souscrire à des actions ordinaires nouvelles Biophytis, à raison d'une action pour un BSA. Les bons de souscription peuvent être exercés sur une période de 7 ans après leur émission. Le prix d'exercice des BSA a été fixé à 0,56 €.
En souscrivant aux BSA, Kreos Capital a expressément renoncé à exercer les BSA 2018 tels qu'ils étaient détenus suite à leur détachement des obligations non convertibles souscrites le 10 septembre 2018 dans le cadre de la structure d'emprunt 2018.

Le « venture loan agreement » prévoit le nantissement du fonds de commerce de la Société, le nantissement de soldes de comptes bancaires ainsi que le nantissement de droits de propriété intellectuelle au bénéfice de Kreos. Le nantissement de ces trois actifs a été consenti le 19 novembre 2021.

Traitement comptable de l'emprunt obligataire non convertible

Conformément à IFRS 9, la composante dette de l'emprunt obligataire non convertible a été initialement évaluée à la juste valeur, puis évaluée selon la méthode du coût amorti.
Le taux d'intérêt effectif de la composante dette des différentes tranches de l'emprunt obligataire non convertible s'élève à 11,68% pour les deux premières tranches et à 9,94% pour la troisième tranche.
La composante dette de l'emprunt obligataire non convertible s'élève à 3 865 K€ au 31 décembre 2021.

Traitement comptable de l'emprunt obligataire convertible

En raison des clauses contractuelles, la Société a déterminé que l'option de conversion ne pouvait pas être réglée en toutes circonstances par l'échange d'un montant fixe de trésorerie contre un nombre fixe d'instruments de capitaux propres de l'entité. Par conséquent, conformément à la norme IFRS 9, les obligations convertibles ont été considérées comme un instrument hybride avec une composante dette et un instrument dérivé relatif à l'option de conversion.

Conformément à la norme IFRS 9, les obligations convertibles ont été initialement comptabilisées à la juste valeur et ensuite comptabilisées séparément en une composante dette enregistrée au coût amorti et en un dérivé passif enregistré à la juste valeur par résultat. La société a déterminé que la juste valeur de la composante dette lors de la comptabilisation initiale diffère du prix de transaction. Une perte différée a été comptabilisée à la date d'émission comme un actif distinct sous le poste autres actifs financiers non courants et est amortie sur la durée des instruments concernés.

L'exercice du droit, pour la Société, de rembourser par anticipation ou d'acheter les obligations non convertibles et la probabilité de la conversion à la date de remboursement ont été considérés comme improbables dans le modèle d'évaluation à la date d'émission et au 31 décembre 2021.

Le tableau ci-dessous résume le traitement comptable des obligations convertibles :

Juste valeur des obligations convertibles, composante dette et dérivé passif KREOS 2021	**A l'émission (19/11/2021)**
Nombre d'obligations en circulation	2 250 000
Nombre d'actions pouvant être souscrites	2 250 000
Prix de l'action	0,451 €
Prix d'exercice	0,648 €
Volatilité sur 12 mois	85%
Taux sans risque	-
Différentiel de crédit (« credit spread »)	10%
Juste valeur de l'obligation convertible (en K€) (A)	**3 046**
Juste valeur de la composante dette (en K€) (B)	**2 227**
Juste valeur de l'instrument dérivé (en K€) (C = A – B)	**819**

La différence entre la juste valeur de la composante dette (2 227 K€) et le prix de transaction après bifurcation de l'instrument dérivé (2 250 K€ moins 819 K€) a été comptabilisée comme une perte à la date d'émission « Day one loss » pour 795 K€.

Le tableau ci-dessous résume la valorisation du dérivé au 31 décembre 2021 :

Juste valeur du dérivé passif KREOS 2021	**31/12/2021**
Nombre d'obligations en circulation	2 250 000
Nombre d'actions pouvant être souscrites	2 250 000
Prix de l'action	0,494 €
Prix d'exercice	0,648 €
Volatilité sur 12 mois	85%
Taux sans risque	-
Différentiel de crédit (« credit spread »)	10%
Juste valeur de l'instrument dérivé (en K€)	**916**
Variation de la juste valeur du dérivé passif au cours de la période (en K€)	**97**

Traitement comptable des BSA

En raison des clauses contractuelles, la Société a déterminé que les BSA ne pouvait pas être réglée en toutes circonstances par l'échange d'un montant fixe de trésorerie contre un nombre fixe d'instruments de capitaux propres de l'entité. Par conséquent, conformément à la norme IFRS 9, les BSA, émis en Novembre 2021 en même temps que le contrat de financement avec KREOS, ont été considérés comme un instrument dérivé.

Les changements ultérieurs de la juste valeur des bons de souscription sont comptabilisés dans le compte de résultat consolidés conformément à la norme IFRS 9.

Les bons de souscription d'actions émis au profit de Kreos en 2018 ont été initialement comptabilisés comme des instruments de capitaux propres. En souscrivant aux bons de souscription 2021, Kreos Capital a expressément renoncé au droit d'exercer les bons de souscription 2018. Par conséquent, les bons de souscription 2018 ont été évalués à leur juste valeur (sur la base du modèle d'évaluation Black-Scholes) le 19 novembre 2021. L'annulation des BSA 2018 a été comptabilisé comme une réduction des capitaux propres.

Le tableau ci-dessous résume le traitement comptable des dérivés :

BSA – KREOS 2021 Instruments dérivés	**A l'émission (19/11/2021)**	**31/12/2021**
Nombre de BSA en circulation	2 218 293	2 218 293
Prix d'exercice par action	0,56 €	0,56 €
Maturité	7 ans	6,88 ans
Volatilité	85,41%	85,41%
Taux sans risque	-0,49%	-0,49%
Juste Valeur des BSA 2021 émis au profit de KREOS (en K€) (1)	**711**	**788**
Variation de la juste Valeur de l'instrument dérivé (en K€)		**77**

(1) La Société a émis les BSA en même temps que le contrat de financement avec KREOS. Leur juste-valeur initiale (nette de la valeur des BSA 2018 annulés, cf. ci-dessous) a été intégrée à l'évaluation du day one loss.

Le tableau ci-dessous résume le traitement comptable de l'annulation des bons de souscription d'action 2018 émis au profit de Kreos :

BSA – KREOS 2018 Instruments dérivés	**BSA 2018 A la date d'annulation (19/11/2021)**
Nombre de BSA en circulation	442 477
Prix d'exercice par action	2,67 €
Maturité	3,75 ans
Volatilité	96,40%
Taux sans risque	-0,70%
Juste Valeur des BSA 2018 émis au profit de KREOS (en K€)	**62**

Le tableau ci-dessous résume le traitement comptable de la perte à la date d'émission « Day one loss » qui a été différée et amortie de manière linéaire sur la maturité des instruments 84 mois :

Perte différée « Day one loss » (montants en milliers d'euros)	**31/12/2021**
Perte différée « Day one » à la date d'émission au 19/11/2021	1 444
Amortissement linéaire par le biais du résultat financier	(54)
Perte différée « Day one » reconnue en autres actifs financiers non courants (voir Notes 5 et 6)	**1 390**

2.2.3.5 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 2020 et 31 décembre 2021 s'est respectivement élevée à 9 743 K€ (montant retraité, se référer à la section 3 note 2.2) et 23 795 K€. Cette progression s'explique essentiellement par les dépenses engagées dans le cadre du programme clinique SARA et au lancement du programme COVA.

Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement

Les flux de trésorerie liée aux activités d'investissement est une consommation de trésorerie de 12 713 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 contre de la trésorerie dégagée pour 12 160 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2021.

En 2020, la Société a souscrit des dépôts à terme classés en autres actifs financiers courant pour 12 500 K€ lesquels ont été utilisés sur 2021.

En 2021, la Société a souscrit des dépôts à terme pour 7 000 K€ qui sont classés en trésorerie et équivalents de trésorerie.

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)	**31/12/2020 (retraité) (1)**	**31/12/2021**
Augmentation de capital nette de l'indemnité Negma (1)	23 486	16 584
Frais relatifs à l'augmentation de capital	(3 496)	(2 099)
Indemnités Negma net reçues	34	(2 585)
Souscription de BSA	271	-
Exercice de BSA et BSPCE	862	742
Encaissement préfinancement du CIR net du dépôt	1 964	3 011
Remboursement préfinancement du CIR net du dépôt	(4 589)	(2 252)
Encaissement d'avances remboursables		400
Remboursement d'avances remboursables	(136)	(279)
Intérêts financiers bruts versés	(628)	(562)
Emission d'emprunts obligataires convertibles et non convertibles	8 730	20 484
Remboursements d'emprunts obligataires convertible et non convertibles	(3 214)	(3 550)
Remboursement des emprunts obligataires convertibles	(863)	-
Frais sur émission d'emprunts obligataires convertibles et non convertibles	(435)	(125)
Remboursement de la dette relative aux obligations locatives	-	(54)
Variation des concours bancaires courants	(15)	-
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	**21 953**	**29 715**

(1) Se référer à la section 3 note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

La trésorerie générée par les opérations de financement en 2021 provient essentiellement des augmentations de capital de l'exercice ainsi que des émissions d'emprunts obligataires avec Atlas et Kreos.

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.

2.3 Informations juridiques

2.3.1 Informations relatives aux titres de la Société

2.3.1.1 Répartition du capital et des droits de vote

Au 31 décembre 2021, le capital social de la Société s'élevait à 27.190.731,40 €, divisé en 135.953.657 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 2021.

Actionnaires (5)	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions / $BSA_{bracknor}$/ $BSPCE_{2019}$ /BSA_{2019} / $BSPCE_{2020}$ / BSPCE2021 / BSA 2021 - Kreos (3) (4)	% du capital et des droits de vote
Fondateur(1)	*66 666*	0,05%	*396 875*	0,27%
Administrateurs(2)	*1 250*	0,00%	*3 214 623*	2,17%
Stanislas VEILLET - Président - Directeur Général	*2 746 618*	2,02%	*3 455 950*	2,34%
Actions auto-détenues	*100 793*	0,07%	*100 793*	0,07%
Flottant	*133 003 230*	97,83%	*134 630 111*	91,01%
Salariés (autre que fondateurs) et autres titulaires de BSPCE	*35 100*	0,03%	*3 487 259*	2,36%
Bracknor	-	0,00%	*431 184*	0,29%
Kreos	-	0,00%	*2 218 293*	1,50%
TOTAL	***135 953 657***	***100%***	***147 935 088***	***100%***

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

(2) Madame Nadine Coulm détient, au 31 décembre 2021, 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 1.474.518 $BSPCE_{2019}$ émis par le Conseil d'administration du 3 avril 2020 encore en vigueur, (iii) les 2.492.871 BSA_{2019} émis par le Conseil d'administration du 23 avril 2020 encore en vigueur, (iv) les 1.088.145 $BSPCE_{2020}$ émis par le Conseil d'administration du 22 décembre 2020 encore en vigueur, (v) les 4.276.420 BSPCE 2021 émis par le Conseil d'administration du 15 septembre 2021 encore en vigueur, (vi) les 2.218.293 BSA 2021-Kreos émis par le Directeur Général le 19 novembre 2021, sur usage de la délégation du Conseil d'administration du 19 octobre 2021

(4) Le présent tableau ne prend pas en compte (i) 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 et (ii) les 6.631.068 actions gratuites attribuées le 15 septembre 2021 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 un an à compter de cette date.

(5) Au cours de l'exercice 2021, la Société a émis 15.455.693 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 2021 compte tenu que ces actions ne sont pas détenues au nominatif. Ainsi, elles ont été intégrées dans le flottant.

2.3.1.2 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 les salariés détiennent, à la date du 31 décembre 2021, 34 000 actions ordinaires représentant un pourcentage négligeable du capital social.

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 11 mai 2021, la résolution ayant été approuvée par les actionnaires de la Société.

2.3.1.3 Opérations effectuées par la Société sur ses propres actions

L'assemblée générale de la Société, réunie le 11 mai 2021 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. 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 et du Règlement délégué de la Commission européenne n° 2016/1052 du 8 mars 2016 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 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),

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 11 mai 2021 :

- 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 2021, la Société détenait 100 793 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 2021 sont les suivantes (uniquement dans le cadre du contrat de liquidité susvisé) :

Titres achetés	879 004 actions pour 763 816,18 €
Valeur nominale	0,20 €
Cours moyen pondéré des achats	0,8690 €
Nombre d'actions vendues	825 439 actions pour 756 491,90 €
Cours moyen pondéré des ventes	0,9165 €
Nombre d'actions inscrites au nom de la Société à la clôture de l'exercice	100 793
Valeur évaluée au cours moyen d'achat	100 793 titres à 0,5048 € soit 50877,39 €
Compte espèces	72 437,86 €

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

Néant.

2.3.1.5 Aliénation d'actions (participations réciproques)

Néant.

2.3.2 Informations relatives aux dirigeants

2.3.2.1 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 2021 :

Personnes concernées	Nature de l'opération	Date de l'opération	Nombre de titres	Montant de l'opération
Evelyne Nguyen	Exercice de BSA	13/05/2021	50 424	20 336,00
Evelyne Nguyen	Cession d'actions	13/05/2021	50 424	52 945,20
Stanislas Veillet	Cession d'actions	07/06/2021	569 271	520 313,69

2.3.2.2 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$_{2019}$** 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)	**BSPCE$_{2021}$** attribués lors du Conseil d'administration du 15 septembre 2021 (sur délégation accordée par l'Assemblée Générale du 10 mai 2021)
Stanislas VEILLET Président – Directeur Général	940 249 dont 626 832 encore en vigueur	2 935 701	N/A	N/A
Nadine COULM Administrateur	103 946	27 956	207 892	551 218
Dimitri BATSIS Administrateur	103 946	329 218	207 892	551 218
Jean MARIANI Administrateur	103 946	25 566	207 892	551 218
Claude ALLARY Administrateur	N/A	N/A	N/A	551 218
René Lafont Directeur scientifique	310 209	20 000	N/A	N/A
Waly Dioh Directeur des opérations	79 201	26 428	158 401	419 994
Pierre Dilda Directeur scientifique	50 424	20 000	100 848	267 394
Evelyne Nguyen Directeur financier	50 424 dont 33 616 encore en vigueur	20 000	100 848 dont 67 232 encore en vigueur	267 394
Benoît CANOLLE Directeur des opérations	N/A	N/A	N/A	267 394
TOTAL	**1 742 345 dont 1 412 120 encore en vigueur (1)**	**3 404 869 (2)**	**983 773 dont 950 157 encore en vigueur (3)**	**3 427 048 (4)**

(1) 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 €.

(2) 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 €.

(3) 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 €.

(4) l'exercice de chaque $BSPCE_{2021}$ attribués le 15 septembre 2021 donne droit à 1 action ordinaire nouvelle de la Société, de valeur nominale de 0,20 € au prix de souscription de 0,731 €.

2.4 Autres informations du rapport de gestion

2.4.1 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 2021 d'un montant de -29 460 393,67 euros de la façon suivante :

- à hauteur de -19.747.653,92 à la prime d'émission, qui sera ainsi portée de 19 747 653,92 euros à 0 euros ;
- à hauteur de -9 712 739,75 au report à nouveau débiteur qui sera ainsi portée de 10 941 580,77 euros à 20 654 320,52 euros.

Les comptes annuels au 31 décembres 2021 de la Société font ressortir que les capitaux propres de la Société sont toujours inférieurs à la moitié du capital social.

2.4.2 Information sur les dividendes

La société n'a procédé à aucune distribution de dividendes au cours des trois derniers exercices.

2.4.3 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 1 275 € au titre des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

2.4.4 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 3 du présent rapport de gestion.

2.4.5 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) :

	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	154					129	n/a					n/a
Montant total des factures concernées TTC en K€	4 604	268	88	-	155	429	n/a					
Pourcentage du montant total des achats TTC de l'exercice	18.03%	11.05%	0.03%	0%	0.53%	1.60%						
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					

2.4.6 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 2021.

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

Néant.

2.4.8 Pratiques anticoncurrentielles

Néant.

2.4.9 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.

2.4.10 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 4.1**.

2.4.11 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.

2.4.12 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 le +33 (0)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, 850 Library Avenue, Suite 204, Newark, Delaware 19711. 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 2019, 2020 et 2021 se sont élevées respectivement à 642 000 euros, 484 000 euros et 844 000 euros. Ces dépenses d'investissement sont essentiellement constituées de droits de brevets acquis auprès de notre Directeur Général (630 000 euros en 2019, 450 000 euros en 2020 et 270 000 euros en 2021) et de droits d'utilisation du siège social de la Société en France (500 000 euros en 2021) comptabilisés selon la norme IFRS 16 *Contrat de location*. 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 les 31 décembre 2019, 2020 et 2021 se sont élevés respectivement à 9 089 000 euros, 9 921 000 euros et 19 213 000 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 CRO, 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 Sarconéos (BIO101) et de Macunéos (BIO201) aux États-Unis, en Europe et ailleurs. Nous prévoyons que nos dépenses d'investissement et nos frais en recherche et développement en 2022 seront financées par nos liquidités existantes et la ligne de financement des obligations convertibles mise en place avec ATLAS. 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.

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 dans le cadre de la lutte contre la COVID-19. Quelques agents antiviraux (notamment bamlanivimab et étésévimab [administrés ensemble], Paxlovid [nirmatrelvir et ritonavir], et molnupiravir), ainsi que des anticorps monoclonaux (sotrovimab et Evusheld [tixagévimab co-packagé avec cilgavimab et administrés ensemble]) ont déjà reçu une autorisation aux États-Unis pour des indications et des groupes de patients spécifiques, Veklury (remdésivir) ayant été approuvé par la FDA pour une utilisation chez les adultes et les enfants (12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) pour le traitement de la COVID-19 nécessitant une hospitalisation. En outre, quelques vaccins ont été autorisés dans le monde entier, tandis que de nombreux autres sont en cours de développement, notamment des vaccins développés par Sanofi et GlaxoSmithKline. Au sein de l'UE, Veklury (remdésivir) est approuvé sous condition tandis que d'autres médicaments tels que RoActemra et Kineret (anakinra) ont reçu des autorisations de mise sur le marché ou sont en cours d'examen, notamment Paxlovid (PF-07321332 et ritonavir) et Lagevrio (molnupiravir). En outre, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a émis des avis favorables au titre de l'article 5, paragraphe 3, en vertu du règlement (CE) nº 726/2004 pour l'utilisation de différentes options de traitement (y compris Lagevrio, Bamlanivimab/étésévimab, Casirivimab/imdévimab, Dexaméthasone, Paxlovid, Regdanvimab et Sotrovimab) et a commencé à évaluer Evusheld (tixagévimab et cilgavimab). 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, Sarconéos (BIO101), est une petite molécule, administrée par voie orale, en cours de développement pour le traitement des maladies neuromusculaires. Sarconéos (BIO101) est un dérivé d'origine végétale : de la 20-hydroxyecdysone purifiée au grade pharmaceutique.

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.

Sarconéos (BIO101), destiné à traiter les patients présentant des manifestations respiratoires graves de la COVID-19, est également en cours de développement. Nous menons l'étude COVA, une étude de

phase 2/3 internationale, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, séquentielle de groupe et adaptative en deux parties chez des patients atteints de pneumonie à SARS-CoV-2.. Nous planifions l'organisation d'un programme élargi d'accès au Brésil pour les patients hospitalisés présentant des symptômes graves de la COVID-19 et qui sont sous ventilation mécanique dans des unités de soins intensifs. La plupart des personnes infectées par le virus SARS-CoV-2 souffriront 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. En janvier 2022, nous avons reçu l'approbation de l'ANVISA (agence brésilienne de veille sanitaire) pour un programme d'accès élargi visant à traiter les patients hospitalisés présentant des symptômes graves de COVID-19 qui sont sous ventilation mécanique avec Sarconeos (BIO101) et non admissibles à l'étude « COVA ».

Nous développons également le Sarconéos (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.

Notre second candidat-médicament, Macunéos (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 Macunéos (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 Macunéos (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 étudions également Macunéos (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.

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 Sarconéos (BIO101), le candidat-médicament préclinique Macunéos (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 est le co-fondateur de Biophytis. Il est notre président depuis la création de la Société et est Chief Executive Officer (Directeur général) et président de notre conseil d'administration depuis mai 2015. Il a débuté sa carrière au Brésil en tant que chercheur au Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement, ou CIRAD de 1989 à 1993, avant d'obtenir un doctorat en génétique. De 1994 à 2001, M. Veillet a dirigé un laboratoire de biotechnologie pour le groupe Cargill, puis Pharmacia-Monsanto, afin de développer une plateforme à haut débit pour le génotypage du génome entier. De 2002 à 2006, il a dirigé le département des sciences de la vie du groupe Danone, où il a développé plusieurs produits, dont Danacol et Danaten pour la prévention des maladies cardiovasculaires. M. Veillet est titulaire d'un diplôme d'ingénieur et d'un doctorat en génétique d'AgroParisTech. M. Veillet est également membre du conseil d'administration et président du comité de rémunération de Drone Volt S.A.

Philippe Rousseau occupe le poste de Chief Financial Officer (directeur financier) depuis le 4 avril 2022. Avant de nous rejoindre, il a passé 25 ans dans l'industrie de la biotechnologie à des postes de direction en Europe et aux États-Unis. Il a notamment été Chief Operating Officer de Pherecydes Pharma de 2020 à 2022 (qui est devenu public en 2021), CEO de CYTOO Inc de 2013 à 2018, Chief Financial Officer et Head of Investor Relations de Vivalis de 2009 à 2013, Chief Financial Officer puis CEO par intérim d'ExonHit Therapeutics de 2003 à 2009 (qui est devenu public en 2005). M. Rousseau est titulaire d'un MBA en Finance et Management d'HEC à Paris (France).

Benoit Canolle est notre Chief Business Officer depuis août 2021. Avant de nous rejoindre, il a été Directeur du Département Corporate Medical Portfolio chez Pierre Fabre de 2020 à 2021. Benoit a passé 16 ans dans des sociétés pharmaceutiques (2004 à 2015 chez Sanofi, 2015 chez Nestlé Skin Health et 2016 à 2021 chez Pierre Fabre, principalement à des postes de direction de projet). Benoit Canolle est titulaire d'un doctorat en neurosciences et termine un MBA pour cadres à la Kedge Business School.

Pierre J. Dilda est notre Chief Scientific Officer (directeur scientifique) depuis octobre 2019 et a précédemment occupé le poste de vice-président de la recherche de 2015 à 2019. Avant de nous rejoindre, il a été chercheur principal au Lowy Cancer Research Center de l'Université de Nouvelle-Galles du Sud (UNSW) à Sydney, en Australie, de 2006 à 2015, où il était responsable de l'avancement de plusieurs traitements contre le cancer. Le Dr Dilda est titulaire d'un bachelor en biochimie et d'une maîtrise en biochimie et immunologie de l'Université Paris VII (Denis Diderot), Faculté des sciences, Paris, France, ainsi que d'une maîtrise en physiologie et physiopathologie et d'un doctorat en pharmacologie de l'Université Paris V, Faculté de médecine, Paris, France.

Waly Dioh est notre Chief Clinical Operating Officer depuis octobre 2019 et a précédemment occupé le poste de vice-président du développement clinique d'octobre 2015 à octobre 2019 et celui de directeur de la recherche et du développement d'octobre 2006 à octobre 2015. Auparavant, M. Dioh a travaillé chez Monsanto Company, d'abord en France puis aux États-Unis. M. Dioh est titulaire d'un DUES en sciences naturelles de l'Université de Dakar au Sénégal, d'une maîtrise en biologie/pathologie végétale de l'Université Pierre et Marie Curie Paris VI à Paris, France, d'un doctorat en pathologie végétale de l'Université Paris XI, Orsay à Paris, France et d'un MBA de l'ESLSCA Business School à Paris, France.

Rob Van Maanen est notre Chief Medical Officer depuis septembre 2021. Avant de nous rejoindre, il a occupé le poste de directeur médical de Khondrion, une société néerlandaise au stade clinique qui découvre et développe des thérapies ciblant les maladies mitochondries héréditaires orphelines. Avant cela, il était directeur médical principal chez Astellas à Leiden, aux Pays-Bas. Le Dr Van Maanen est titulaire d'un MBA de l'Université d'Amsterdam (NL), ainsi que de licences médicales au Royaume-Uni (en tant que spécialiste en médecine pharmaceutique) et aux Pays-Bas. Il est un expert en développement mondial de médicaments, en affaires médicales et en pharmacovigilance avec plus de 20 ans d'expérience dans de grandes sociétés pharmaceutiques et de petites biotechnologies.

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.

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, 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 l'efficacité de Sarconéos (BIO101) dans le traitement de la sarcopénie.*** Nos ressources et nos efforts commerciaux sont principalement axés sur l'avancement du développement clinique de Sarconéos (BIO101) pour le traitement des troubles neuromusculaires, avec un accent initial sur la sarcopénie. Les premières données de notre essai clinique SARA-INT de phase 2b ont été publiées en octobre 2021. En raison de l'effet de la pandémie sur la population de patients, seuls 45 % des sujets de l'étude ont été en mesure de terminer l'étude avec des évaluations d'efficacité de fin de traitement et l'étude n'était pas suffisamment puissante pour observer l'ampleur de l'effet hypothétique, et les critères d'évaluation primaires et secondaires n'ont pas été atteints. D'autres études de phase 2 sont prévues pour identifier une dose ou des schémas posologiques optimaux et éclairer davantage le profil de sécurité pour des schémas posologiques plus élevés. Des informations en matière de sécurité ainsi que des données de pharmacocinétique sont également prévues.

- ***Démontrer le bénéfice thérapeutique et obtenir l'approbation conditionnelle de Sarconéos (BIO101) pour les patients COVID-19.*** Nous finalisons la partie recrutement de l'étude « COVA » de phase 2/3 en deux parties sur des patients hospitalisés atteints de COVID-19 et présentant de graves difficultés respiratoires prématurément en raison de l'évolution de la pandémie et de nos difficultés à recruter. Depuis avril 2020, 237 patients ont été recrutés en France, aux États-Unis, en Belgique et au Brésil dans environ 35 centres cliniques. L'objectif initial de recrutement était de 310 patients. Nous prévoyons de finaliser l'analyse de nos données à la fin du troisième trimestre 2022. En fonction de ces résultats, nous déterminerons plus précisément les stratégies de développement et de

réglementation. 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 Sarconéos (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 Sarconéos (BIO101) dans le traitement de la sarcopénie. L'objectif est d'entamer et de faire progresser le développement clinique de Sarconéos (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 avons reporté cette étude afin de nous concentrer sur l'achèvement de l'étude « COVA » et jusqu'à ce que nous ayons une meilleure compréhension de l'évolution de la pandémie. Nous espérons lancer cette étude au cours du deuxième semestre 2022, tout début 2023, 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 de cette population très vulnérable.

- ***Faire avancer le développement de notre deuxième candidat-médicament, Macunéos (BIO201).*** Nous travaillons également à la poursuite du développement préclinique de notre deuxième candidat-médicament, Macunéos (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 2023, sous réserve de l'examen et de l'approbation réglementaires (en cours), et de l'impact continu 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. 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 Sarconéos (BIO101), BIO103 et Macunéos (BIO201) ainsi que Macunéos (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

Sarconéos (BIO101)

Notre principal candidat-médicament, Sarconéos (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 Sarconéos (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.

En outre, l'activation du récepteur MAS pourrait potentiellement contrer les effets délétères de l'infection par le SARS-CoV-2. Les données des modèles de l'ALI suggèrent un rôle protecteur supplémentaire du Sarconéos (BIO101) sur le tissu pulmonaire. C'est pourquoi nous avons commencé à étudier Sarconeos (BIO101) dans l'étude « COVA » chez des patients présentant de graves difficultés respiratoires en raison de la COVID-19, comme une indication initiale potentielle de Sarconeos (BIO101). Le recrutement pour cette étude s'est terminé le 7 avril 2022, plus tôt que prévu en raison de notre incapacité à recruter un nombre suffisant de patients dans un délai approprié en raison du développement de la pandémie.

Une autre indication que nous développons 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 à prescrire 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.

Nous développons également Sarconéos (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 Sarconéos (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 Sarconéos (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 SARS-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 Sarconéos (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 Sarconéos (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 Sarconéos (BIO101) partage de nombreuses propriétés communes avec l'Ang-1-7 au niveau cellulaire. Cependant, Sarconéos (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 SARS, 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 SARS-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 SARS-CoV-2 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 Sarconéos (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 Sarconéos (BIO101) que dans les cellules témoins non traitées.

Effet de Sarconéos (BIO101) sur le diamètre moyen des myotubes

Nous pensons que Sarconéos (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 Sarconéos (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 Sarconéos (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 Sarconéos (BIO101) à raison de 50 mg/kg/jour par rapport à 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 témoin « adultes » ($p < 0,001$), ce qui démontre les effets du vieillissement. De plus, les résultats ont montré que les souris « âgées » traitées avec Sarconéos (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 chronique par Sarconéos (BIO101) sur 14 semaines sur la vitesse de mobilité 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 Sarconéos (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 Sarconéos (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 Sarconéos (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 Sarconéos (BIO101) pourrait être un traitement efficace pour préserver la fonction musculaire dans des situations d'immobilisation.

Effet du traitement chronique par Sarconéos (BIO101) sur 28 jours sur la force maximale absolue après immobilisation d'un membre postérieur chez la souris

Développement préclinique de Sarconéos (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 SARS-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. Une étude préclinique de 2021 a révélé que le traitement quotidien par Sarconéos (BIO101) prévient la détérioration de la fonction respiratoire chez les mammifères infectés par le SARS-CoV-2 et a fourni une preuve de concept préclinique pour l'étude clinique COVA de phase 2/3 finalisée.

Effet de Sarconéos (BIO101) chez les mammifères infectés par le SARS-CoV-2

Évaluation de l'allongement de la pause (Penh) après traitement par BIO101 IP de hamsters infectés par le Sars-CoV-2. Comme le montre l'Illustration (A) ci-dessus, le Penh est une mesure classiquement utilisée et dérivée de la détresse respiratoire. Penh est calculé en évaluant plusieurs mesures de la courbe de réponse respiratoire (débit respiratoire de pointe [DEP], débit inspiratoire de pointe [PIF], temps de la portion expiratoire du cycle respiratoire [Te] et temps nécessaire pour expirer 65 % du volume respiratoire) (Tr). EEP : Fin de pause expiratoire. Tel qu'apparaissant dans l'Illustration (B) ci-avant, cet histogramme montre les valeurs Penh du groupe contrôle (non infecté par le SARS-CoV-2), infecté par le SARS-CoV-2 et traité par le véhicule (SARS-CoV-2 + véhicule) ou infecté par le SARS-CoV-2 et traité par BIO101 IP (SARS-CoV-2 + BIO101) avec * $p < 0,05$, et ** $p < 0,01$. Ces données ont été référencées lors du European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (« ECCMID ») en juillet 2021.

Dans le graphique ci-avant, (A) correspond au temps d'inspiration, (B) au temps d'expiration et (C) à l'évaluation du temps de fin de pause expiratoire (EEP) après traitement par BIO101 IP de hamsters infectés par le SARS-CoV-2. Les histogrammes montrent les valeurs du groupe contrôle (non infecté par le SARS-CoV-2), infecté par le SARS-CoV-2 et traité par le véhicule (SARS-CoV-2 + véhicule) ou infecté par le SARS-CoV-2 et traité par BIO101 IP (SARS-CoV-2 + BIO101) avec * $p < 0,05$, et ** $p < 0,01$. Ces données ont également été référencées lors de l'ECCMID en juillet 2021.

Développement préclinique de Sarconéos (BIO101) dans la cadre du traitement de la DMD

Nous avons mené diverses expériences *in vivo* sur des souris *mdx*, un modèle de DMD couramment utilisé. Les résultats de ces études réalisées sur des souris mdx sont cohérents avec les résultats sur l'activité cellulaire et les résultats fonctionnels des deux études *in vitro* et *in vivo* de Sarconéos (BIO101) dans le traitement de la sarcopénie. Nous pensons que ces résultats confortent notre conviction selon laquelle Sarconéos (BIO101) a le potentiel d'améliorer la mobilité et la force musculaire. De plus, nous pensons que ces résultats suggèrent que Sarconéos (BIO101) pourrait augmenter la fonction respiratoire et diminuer la fibrose. Les principaux résultats *in vivo* dans le cadre de la DMD sont résumés ci-dessous.

Amélioration de la fonction respiratoire chez la souris. La perte de la fonction respiratoire est un problème de santé majeur pour les patients atteints de DMD à un stade avancé non ambulants. Les résultats ont montré que l'administration quotidienne chronique (huit semaines) de 50 mg/kg de Sarconéos (BIO101) améliore la dégradation de la fonction respiratoire en fonction du temps observée chez la souris *mdx*-C57BL10 par rapport à la souris contrôle C57BL10. Cet effet protecteur sur la fonction respiratoire n'est pas seulement associé aux paramètres respiratoires comme le suggèrent les mesures d'allongement de la pause, ou PenH, mais aussi par une amélioration de la structure des voies aériennes profondes du système respiratoire montrée par les expériences FlexiVent, qui sont une mesure courante pour la fonction pulmonaire *in vivo*. Le PenH se calcule comme suit : (PIP/PEP) x Pause, tel que PIP est la variation maximum de la pression dans la chambre pendant l'inspiration, PEP est la variation maximum de la pression dans la chambre pendant l'expiration, et Pause est égal à (TE-TR)/TE, tel que TE est le temps expiratoire et TR est le temps de relaxation. Comme le montrent les trois graphiques ci-dessous, la souris *mdx*-C57BL10 traitée par Sarconéos (BIO101) montre une amélioration de la fonction respiratoire telle que mesurée par la résistance, l'élastance et le PenH du poumon.

Ces résultats ont été présentés en mars 2019 au Congrès international annuel de myologie à Bordeaux, France.

Effet du traitement chronique par Sarconéos (BIO101) sur la résistance, l'élastance et la réactivité des voies respiratoires (PenH)

Amélioration de la mobilité et de la force musculaire chez la souris. Nous avons étudié l'effet de l'administration orale chronique de 50 mg/kg/jour de Sarconéos (BIO101) sur la mobilité et la force sur huit semaines chez la souris *mdx*-C57BL10. La mobilité a été mesurée par la distance de course et la force a été mesurée par la force absolue maximale (force) dans le test de préhension des quatre membres. Les résultats montrent que le traitement par Sarconéos (BIO101) a amélioré la mobilité chez certains modèles animaux, car la souris *mdx*-C57BL10 traitée par Sarconéos (BIO101) s'est déplacée 2,4 fois plus loin que la souris *mdx*-C57BL10 contrôle non traitée. Les résultats montrent que le traitement par Sarconéos (BIO101) a amélioré la force musculaire chez certains modèles animaux, car le souris *mdx*-C57BL10 traitée par Sarconéos (BIO101) a montré une amélioration d'environ 14 % de la résistance par rapport à la souris *mdx*-C57BL10 contrôle non traitée.

Effet de Sarconéos (BIO101) sur la mobilité (distance de course) et la force musculaire (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) une amélioration du métabolisme énergétique (respiration mitochondriale et capacité respiratoire de réserve), (ii) une meilleure différenciation des myoblastes et (iii) l'activation confirmée de la Voie AKT impliquée dans l'anabolisme connue pour être altérée dans la maladie musculaire de Duchenne Ces résultats ont été présentés en octobre 2018 lors de la Conférence *World Muscle Society* (WMS), à Mendoza, en Argentine (Dilda et al., 2018).

Amélioration du profil des lésions chez la souris. Nous avons observé que le traitement par Sarconéos (BIO101) pouvait améliorer le profil histologique (lésion musculaire) du tissu musculaire chez la souris, en cohérence avec les améliorations de la performance physique et de la fonction musculaire (mobilité et force), comme mentionné ci-dessus. Nous avons réalisé une analyse histopathologique du tissu musculaire chez la souris C57BL10 contrôle, chez la souris *mdx*-C57BL10 et chez la souris *mdx*-C57BL10 traitée par Sarconéos (BIO101). Les muscles de la souris *mdx*-C57BL10 ont présenté une anisocytose (atrophie des fibres musculaires), ainsi qu'une inflammation chronique associée à une fibrose par rapport à la souris témoin. L'observation des muscles de la souris *mdx*-C57BL10 traitée a montré que l'administration chronique de Sarconéos (BIO101) diminuait l'anisocytose et l'inflammation par rapport aux muscles de la souris *mdx*-C57BL10 témoin. Ces résultats ont été présentés en octobre 2017 lors de la Conférence WMS qui s'est tenue à Saint-Malo en France.

Développement clinique de Sarconéos (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 Sarconéos (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 choisi 175 et 350 mg b.i.d. (deux fois par jour) en tant que niveaux de dosage actif sûr pour l'essai clinique de phase 2b SARA-INT.

Dose unique ascendante. Dans la phase de dose unique ascendante, ou phase SAD (*single ascending dose*), les sujets ont reçu une fois Sarconéos (BIO101) à une dose comprise entre 100 et 1 400 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 Sarconéos (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 Sarconéos (BIO101) n'a été signalé dans la phase MAD.

Posologie	Nombre de sujets traités avec TEAE (Type de TEAE)	Nombre de sujets sous placebo avec TEAE
350 mg q.d. (une fois par jour)	Deux sujets (principalement blessure et douleur dans un membre).	Trois 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)	Sept 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)	Huit 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 trois à quatre heures et que l'état d'équilibre a été atteint dès le deuxième jour d'administration dans la phase de MAD. Aucune accumulation de Sarconéos (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 Sarconéos (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 Sarconéos (BIO101) et est cohérent avec l'activité de Sarconéos (BIO101) sur le RAS.

Comme le montrent les graphiques ci-dessous, le traitement avec Sarconéos (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 Sarconéos (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 été utilisés pour établir les niveaux de dosage pour l'essai clinique SARA-INT de phase 2b qui vient de se terminer. Des études de dosage supplémentaires sont recommandées par la FDA.

Sarconéos (BIO101) pour le traitement de la sarcopénie liée à l'âge

Biophytis développe BIO101 aux fins de traiter la 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.

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 les *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 une certitude modérée des effets bénéfiques de la thérapie physique dans le traitement des patients atteints de sarcopénie, car la plupart des preuves de l'activité physique proviennent d'études chez des personnes âgées non sarcopéniques ou atteintes de sarcopénie légère à modérée. 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.

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 Sarconéos (BIO101) à des doses de 175 ou 350 mg b.i.d. par rapport à un placebo, pendant six à neuf mois. Cette étude est réalisée dans 22 centres aux États-Unis et en Belgique. Le recrutement a pris fin en mars 2020 et le dernier patient a effectué sa dernière visite de traitement en décembre 2020. En raison des obstacles posés par la pandémie de COVID-19, tels que l'interruption des visites d'étude en cabinet et d'autres perturbations, seuls 45 % des sujets de l'étude ont été en mesure de terminer l'étude avec des évaluations d'efficacité de fin de traitement et l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour observer l'ampleur de l'effet hypothétique, et les critères primaires et secondaires n'ont pas été atteints.

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 2b de SARA-INT.

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 six 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 six minutes ; Assis-debout = la composante assis-debout du SPPB.

SARA-INT Phase 2b de l'étude

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

Objectifs :

- Évaluer la sécurité et l'efficacité de deux doses, 175 et 350 mg b.i.d. (deux fois par jour) de Sarconéos (BIO101) administré par voie orale avec un repas pendant 26 semaines contre un placebo chez des participants de plus de 65 ans à 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.

Principal critère d'évaluation :

- Variation par rapport à la valeur initiale de la vitesse de marche telle que mesurée à l'aune du test 400MWT. Un bénéfice minimum cliniquement significatif est fixé à 0,10 mètre par seconde dans la différence moyenne entre les groupes.

Principaux critères d'évaluation secondaires :

· Changement par rapport à la ligne de base de la force de préhension

- Changement par rapport à la ligne de base et à l'analyse des répondeurs sur le domaine de la fonction physique (PF-10) du questionnaire SF-36

· Analyse des répondeurs à partir du test 400MWT avec une définition du répondeur « participant à l'étude avec une amélioration de la vitesse de marche au test 400MW supérieure ou égale à 0,1 m/s par rapport à la ligne de base », au niveau individuel.

Autres critères secondaires, tertiaires et exploratoires :

· Changement par rapport à la ligne de base de l'ALM et d'autres paramètres de composition corporelle par DEXA ; taux de réussite au test de 400MW après un traitement de 6 mois par rapport au placebo ; changement par rapport à la ligne de base de la force musculaire telle que mesurée par l'extension du

genou et le SCPT ; changement par rapport à la ligne de base du score SPPB total et du sous-score du test de maintien assis-debout ; changement par rapport à la ligne de base en utilisant les questionnaires d'auto-évaluation SarQol, PAT-D, TSD-OC et SF-36.

- · Critères exploratoires : 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) et l'actimétrie.

En outre, quatre 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 quatre mètres, une composante du SPPB ;
- une sous-population de participants avec un sous-score assis-debout ≤ 2 du SPPB ;
- une « sous-population souffrant d'obésité sarcopénique », définie par un pourcentage de graisse corporelle > 25 % pour les hommes et > 35 % pour les femmes ;
- une sous-population de participants ayant constaté une détérioration de leur ALM/BMI tel que mesuré par le scanner DEXA à la visite de fin de traitement par rapport à la valeur initiale.

Ces sous-populations représentent les patients atteints de sarcopénie qui courent un risque élevé de détérioration et d'effets indésirables.

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. Pour 50 patients qui n'ont pas pu se rendre à la visite de fin de traitement prévue au sixième mois, le traitement a pu être prolongé jusqu'à neuf mois maximum, en anticipant qu'au-delà des restrictions liées à la COVID-19, il leur serait possible de revenir sur le site.

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, avec ou sans une prolongation du traitement jusqu'à neuf mois. Parmi ces derniers, et en raison des restrictions liées à la COVID-19, seuls 106 patients ont pu réaliser

le test de marche du 400 m lors de la visite de fin d'étude (M6/M9), qui était le critère d'évaluation principal de notre étude (55 % des données de perte d'efficacité).

L'étude n'était donc pas assez puissante. Le dernier patient a effectué sa dernière visite de traitement en décembre 2020. Les premiers résultats de cette étude ont été annoncés en août 2021 et le rapport d'étude clinique (CSR) a été finalisé en février 2022.

L'effet de deux doses de Sarconéos (BIO101), 175 mg b.i.d. et 350 mg b.i.d., a été comparé à un placebo dans le *Full Analysis Dataset* (FAS) et dans la population Per-Protocol (PP, sous-ensemble de participants qui se sont conformés au protocole clinique), ainsi que dans des sous-populations de patients.

Résultats : Sarconéos (BIO101) à la dose la plus élevée de 350 mg b.i.d. a montré une augmentation de 0,09 mètres par seconde (m/s) dans la population FAS et de 0,10 m/s dans la population PP par rapport au placebo au niveau des données observées, pour le test de marche de 400 mètres (400MWT) après six mois de traitement en données observées. Les analyses statistiques basées sur l'imputation multiple et bayésienne ont montré une différence moyenne LS au sixième mois de 0,07 m/s dans la population FAS (p = 0,085) par rapport au placebo. Les analyses statistiques fondées sur l'imputation multiple et Bayésienne ont montré une différence moyenne LS au sixième mois de 0,07 m/s dans la population FAS (p = 0,085) par rapport au placebo. La différence minimale cliniquement importante (MCID) pour le 400MWT dans la sarcopénie sont de 0,1 m/s selon le protocole de l'étude.

Plusieurs résultats de l'essai SARA-INT de phase 2b de Sarconeos (BIO101) dans la sarcopénie ont été présentés à l'ICFSR le 30 septembre 2021. L'ICFSR est le principal événement scientifique international sur la fragilité et la sarcopénie, auquel participent des chercheurs, des médecins et des membres du personnel de premier plan des sociétés de biotechnologie et pharmaceutiques. Les résultats sont présentés sous forme de graphiques.

Effet de Sarconéos (BIO101) sur la vitesse de marche à 400MWT dans la population FAS au sixième mois sur la base d'une imputation multiple pour les sujets sans données lors de la visite sur site

Sarconéos (BIO101) à 350 mg b.i.d. a montré une augmentation de la vitesse de marche à 400MWT dans la sous-population présentant un risque plus élevé de handicap moteur tel que les marcheurs lents (différence moyenne LS de 0,07 m/s par rapport au placebo), le sous-groupe obèse (différence moyenne LS de 0,09 m/s par rapport au placebo), le sous-score assis-debout ≤ 2 au test SPPB (différence moyenne LS de 0,09 m/s par rapport au placebo, p = 0,004) dans la population PP au sixième mois.

Effet de Sarconéos (BIO101) sur la vitesse de marche à 400MWT dans la sous-population présentant un risque plus élevé de handicap moteur (sous-score assis-debout ≤ 2) au sixième mois

La pandémie de COVID-19 et les restrictions associées ont eu un impact significatif sur la conduite de l'étude, 55 % du total des participants n'ayant pas pu effectuer leur visite de fin d'étude sur site, malgré l'extension de leur période de traitement. Seuls 45 % des sujets de l'étude ont été en mesure de terminer les évaluations de fin d'étude à la clinique. L'étude n'était donc pas assez puissante pour observer l'ampleur de l'effet hypothétique, et les critères d'évaluation primaires et secondaires n'ont pas été atteints.

Analyse de la sécurité. La proportion de sujets présentant des événements indésirables survenus pendant le traitement en cours a été de 52 (64,2 %), 51 (68,0 %) et 44 (59,5 %) dans les groupes placebo, 175 mg et 350 mg de BIO101. La proportion de sujets présentant des événements indésirables graves survenus pendant le traitement en cours a été de 9 (11,1 %), 10 (13,3 %) et 2 (2,7 %) dans les groupes placebo, 175 mg et 350 mg de BIO101. On n'a pas noté de différence notable en termes d'événements indésirables survenus pendant le traitement, d'événements indésirables liés au traitement ou d'événements indésirables graves (EIG) entre les groupes de traitement.

Un tableau récapitulatif des données de sécurité est présenté ci-dessous :

Events	Placebo	175 mg BIO101	350 mg BIO101
# participants	81	75	74
Adverse Events (% of total events)	119 (36%)	123 (37%)	89 (27%)
Number of subjects with any AE	52	51	44
Serious Adverse Events (% of total events)	15 (45%)	14 (42%)	4 (12%)
Number of subjects with any SAE	10	10	4
Treatment Emergent Adverse Events (% of total events)	107 (38%)	101 (36%)	70 (25%)
Number of participants with any TEAEs	48	45	38
Treatment related TEAEs (% of total events)	24 (44%)	15 (27%)	16 (29%)
Number of participants with any treatment related TEAEs	13	10	10
Treatment related Serious TEAEs	2 (100%)	0	0

Événements indésirables, événements indésirables graves et événements indésirables survenus pendant le traitement dans les groupes placebo, 175 mg bid et 350 mg bid dans l'étude SARA-INT

Consultation réglementaire avec la FDA.

Après examen des résultats, la FDA a requalifié la réunion de type B en réunion de type C. Au cours de la réunion, qui s'est tenue le 24 janvier 2022, la FDA a exprimé ses réserves sur l'entrée en phase 3 qui serait prématurée et a recommandé que nous réalisions une phase 2 supplémentaire pour identifier une dose ou un schéma posologique optimal, et préciser le profil de sécurité des schémas posologiques pour des doses plus élevées ainsi que des schémas posologiques alternatifs, les informations de sécurité associées et les données de pharmacocinétique. Nous avons également discuté des stratégies visant à définir plus précisément la population proposée et à affiner l'indication proposée, ainsi que du développement d'autres

informations et données qui nous aideront à préparer les informations relatives à la chimie, à la fabrication et au contrôle à soumettre à la FDA, ainsi que le plan réglementaire non clinique. Nous prévoyons d'évaluer et de prendre en compte les commentaires et les recommandations de la FDA dans le cadre du développement de notre phase 2 continue, partie intégrante d'un programme de phase 2/3. Nous prévoyons une réunion de type C avec la FDA au T3 pour discuter de la conception du protocole clinique et des évaluations des résultats cliniques à utiliser dans nos prochaines études. Sur la base des commentaires de la FDA, nous prévoyons de soumettre les protocoles de nos prochaines études au T4 2022. Nous prévoyons également des discussions avec l'EMA au cours du premier semestre 2022 afin d'obtenir un avis scientifique, notamment sur les résultats de l'étude de phase 2b et la progression potentielle en phase 2/3.

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 Sarconéos (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 Sarconéos (BIO101) est actuellement le candidat-médicament se trouvant au stade le plus avancé d'un programme clinique et qu'il a le potentiel d'améliorer les résultats fonctionnels vitaux du handicap moteur, cette amélioration étant nécessaire pour l'approbation réglementaire. À notre connaissance, aucune norme de soins n'est aujourd'hui largement acceptée pour le traitement de la sarcopénie. Les recommandations actuelles de traitement non médicamenteux se concentrent principalement sur une activité physique modérée, telle que 30 minutes de marche par jour ou un entraînement de musculation, car ils exercent des effets à la fois sur les systèmes nerveux et musculaire qui sont essentiels aux adaptations physiologiques et fonctionnelles positives chez les personnes âgées, et sur l'intervention nutritionnelle. D'autres modalités thérapeutiques potentielles qui ont été testées en clinique pour la sarcopénie n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité par des résultats cliniquement significatifs (force et mobilité) et/ou d'innocuité dans le cadre d'essais cliniques plus importants et/ou n'ont pas progressé en clinique. Sur la base de notre compréhension et de nos discussions avec les agences réglementaires, y compris la FDA et l'EMA, les critères de mobilité fonctionnelle doivent être atteints afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la sarcopénie.

Sarconéos (BIO101) dans le traitement des manifestations respiratoires graves de la COVID-19

La maladie à COVID-19 a été reconnue comme une pandémie mondiale par l'OMS en mars 2020. Au 1er mars 2022, environ 435 millions de personnes ont été identifiées comme ayant été infectées par le virus SARS-CoV-2, et plus de 5,9 millions sont mortes à cause de la COVID-19. La maladie à COVID-19 est causée par le virus SARS-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 (notamment bamlanivimab et étésévimab [administrés ensemble], Paxlovid [nirmatrelvir et ritonavir], et molnupiravir), ainsi que des anticorps monoclonaux (sotrovimab et Evusheld [tixagévimab co-packagé avec cilgavimab et administrés ensemble]) ont déjà reçu une autorisation aux États-Unis pour des indications et des groupes de patients spécifiques, Veklury (remdésivir) ayant été approuvé par la FDA pour une utilisation chez les adultes et les enfants (12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) pour le traitement de la COVID-19 nécessitant une hospitalisation. En outre, quelques vaccins ont été autorisés dans le monde entier, tandis que de nombreux autres sont en cours de développement. Au sein de l'UE, Veklury (remdésivir) est approuvé sous condition tandis que d'autres médicaments tels que RoActemra et Kineret (anakinra) ont reçu des autorisations de mise sur le marché ou sont en cours d'examen, notamment Paxlovid (PF-07321332 et ritonavir) et Lagevrio (molnupiravir). En outre, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a émis des avis favorables au titre de l'article 5, paragraphe 3, en vertu du règlement (CE) n° 726/2004 pour l'utilisation de différentes options de traitement (y compris Lagevrio, bamlanivimab/étésévimab, casirivimab/imdévimab, dexaméthasone, Paxlovid, regdanvimab et sotrovimab) et a commencé à évaluer Evusheld (tixagévimab et cilgavimab), Lagevrio (molnupiravir) et Olumiant (baricitinib).

De nombreux éléments indiquent que l'ECA2, lié à la membrane, est la voie d'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules (d'une manière similaire au syndrome respiratoire aigu sévère [SARS] 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 Sarconéos (BIO101) dans les modèles animaux de COVID-19, on peut émettre l'hypothèse qu'en activant le récepteur MAS, Sarconéos (BIO101) pourrait atténuer certains des effets en aval de l'interaction entre le SARS-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 avons réalisé d'autres études de la COVID-19 sur des modèles animaux, conjointement avec le programme clinique COVA avec l'Université de Liège en Belgique et d'autres institutions de recherche.

L'infection par le SARS-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 SARS-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.

L'étude « COVA »

L'étude COVA est une étude mondiale, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, séquentielle par groupe et adaptative en deux parties de phase 2/3, avec un total de 310-465 patients hospitalisés dans les deux parties. Le nombre final de patients a été recommandé par le DMC sur la base de

la deuxième analyse intermédiaire en aveugle afin de protéger l'intégrité scientifique de l'étude. Toutefois, depuis avril 2020, seuls 237 patients répondant aux critères de l'étude ont été recrutés dans l'essai en France, aux États-Unis, en Belgique et au Brésil, dans environ 35 centres cliniques. La progression de la pandémie a eu un impact sur notre capacité à recruter des patients pour l'étude.

L'étude vise à tester le bénéfice de Sarconéos (BIO101) chez des patients hospitalisés âgés de 45 ans et plus présentant des manifestations respiratoires graves de la COVID-19. Cette étude est destinée à étudier l'efficacité de Sarconéos (BIO101) chez les patients hospitalisés présentant des manifestations respiratoires graves.

Partie	Objectif	Nombre de participants
1	Permettre le recrutement dans la partie 2, sur la base des données de sécurité. Obtenir des indications sur l'activité de BIO101, sur l'effet de BIO101 dans la prévention d'une détérioration respiratoire supplémentaire.	50 Randomisation 1:1
2	Réévaluer la taille de l'échantillon pour la partie 2.	155 (ajout de 105 participants) Randomisation 1:1
	Confirmer l'effet de BIO101 dans la prévention d'une nouvelle dégradation respiratoire et obtenir une autorisation de mise sur le marché sous condition.	310, potentiellement augmenté de 50 % (jusqu'à 465, sur la base d'une analyse intermédiaire 2) Randomisation 1:1

Au cours des parties d'étude, deux analyses intermédiaires (IA) ont été menées par un DMC indépendant :

- IA1, sur les données de la période d'intervention (28 jours ou jusqu'à atteindre le critère d'évaluation de l'étude, selon ce qui vient en premier), des 50 participants de la partie 1 :
    - analyser la sécurité et la tolérance de Sarconéos (BIO1010) dans la population cible et commencer le recrutement dans la partie 2, et
    - obtenir des preuves en amont de l'activité de Sarconéos (BIO101) – les résultats de cette étude ne seront divulgués que si cela s'avère nécessaire, dans l'intérêt de la santé publique et après consultation des autorités réglementaires ;
- IA2, sur les données de la période d'intervention, dans la moitié de la taille de l'échantillon d'origine (soit les 50 participants de la partie 1 et un ajout de 105 participants de la partie 2), pour réévaluer la taille finale de l'échantillon de l'étude, sur la base les données d'efficacité. La taille de l'échantillon peut être augmentée selon cette analyse jusqu'à 50 %, à 465 participants dans les deux parties.

Le critère principal de l'étude COVA est la proportion de participants présentant des événements « négatifs » (à savoir mortalité toutes causes confondues et insuffisance respiratoire). Le critère d'évaluation secondaire clé est la proportion de participants présentant un événement « positif », à savoir un retour à la maison à la suite d'une amélioration. Parmi les autres critères d'évaluation, citons la mortalité toutes causes confondues, le délai d'apparition des événements, les échelles fonctionnelles et les biomarqueurs.

Nous avons reçu une lettre d'autorisation d'IND de la part de la FDA (aux États-Unis) et une approbation CTA de l'ANVISA (Brésil), de l'ANSM (France), de la MHRA (Royaume-Uni) et de l'AFMPS (Belgique). Environ 35 centres étaient prévus pour le recrutement en Belgique, au Brésil, en France et aux États-Unis avec un objectif d'environ 15 à 20 centres pour la deuxième partie de l'étude. Le recrutement pour la partie 1 de l'étude a débuté en juillet 2020. Le 8 janvier 2021, le DMC indépendant de COVA a revu l'analyse des données de sécurité des 50 premiers patients qui ont été inclus dans l'étude et a recommandé de commencer le recrutement pour la partie 2 de l'étude COVA. À la suite de la recommandation du DMC de commencer le recrutement pour la partie 2 de l'étude 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 des deux pays pour le démarrage de la partie 2 de

l'étude. Des autorisations similaires ont été obtenues par la suite auprès des autorités réglementaires compétentes en France et en Belgique. L'inscription à la partie 1 a été réalisée le 21 janvier 2021.

En septembre 2021, nous avons reçu la confirmation du comité de surveillance des données (DMC) de poursuivre l'étude « COVA » de phase 2-3 sans aucune modification du protocole sur la base des données d'efficacité intermédiaires qui ont été examinées par le DMC.À la date du présent rapport annuel, l'étude COVA a intégré 237 patients hospitalisés pour une pneumonie grave due à une infection à la COVID-19 dans environ 35 centres aux États-Unis, au Brésil, en France et en Belgique. En raison de diverses circonstances dans les pays participant à cette étude (par exemple, des taux de vaccination élevés et des taux élevés d'infections antérieures fournissant une immunité (partielle) ainsi que la prédominance de la variante Omicron qui entraîne très rarement une hospitalisation) le recrutement a progressivement ralenti au cours des premiers mois de 2022, avec seulement 1 randomisation en mars. C'est pourquoi nous avons décidé d'arrêter le recrutement dans l'étude avec effet immédiat et nous prévoyons d'obtenir des résultats préliminaires après la fin de la période de traitement de 28 jours au cours du deuxième trimestre 2022 et des résultats complets au cours du troisième trimestre 2022

Opportunité de marché

Nous pensons qu'il existe un marché pour le Sarconéos (BIO-101) dans le cadre du traitement de l'insuffisance respiratoire dans le COVID-19, sous réserve de la réussite des essais cliniques et de l'approbation ou de l'autorisation de Sarconéos (BIO101) par la FDA pour cette indication. 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. Au 1er mars 2022, environ 435 millions de personnes ont été identifiées comme ayant été infectées par le virus SARS-CoV-2, et plus de 5,9 millions sont mortes à cause de la COVID-19.

À notre connaissance, bien qu'il existe de multiples initiatives visant à développer des traitements, aux États-Unis, Veklury (remdésivir) est le seul produit qui a été approuvé pour le traitement de la COVID-19 nécessitant une hospitalisation, pour les adultes et les enfants de 12 ans ou plus. Les produits thérapeutiques autorisés par la FDA dans le cadre d'une EUA sont les suivants : Olumiant (baracitinib), REGEN-COV (casirivimab et imdévimab), bamlanivimab et étésévimab, sotrovimab, Actemra (tocilizumab), Evusheld (tixagévimab copackagé avec cilgavimab), Paxlovid (nirmatrelvir et ritonavir), molnupiravir et bebtélovimab.

Au sein de l'Union européenne, l'EMA a accordé une autorisation de mise sur le marché aux médicaments suivants indiqués pour le traitement de la COVID-19 : Kineret (anakinra), Regkirona (régdanvimab), RoActemra (tocilizumab), Ronapreve (casirivimab/imdevimab) et Xévudy (sotrovimab). Les médicaments suivants ont reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle : Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) et Veklury (remdésivir). Les demandes d'autorisation de mise sur le marché ont été déposées pour Olumiant (baricitinib), Evusheld (tixagévimab/cilgavimab) et Lagevrio (molnupiravir).

Enfin, aucun traitement visant spécifiquement la stimulation de la fonction respiratoire chez des patients COVID-19 hospitalisés n'a été approuvé ou recommandé à des fins d'utilisation aux États-Unis ou en Europe.

Sarconéos (BIO101) dans le traitement de myopathie de Duchenne

La myopathie de Duchenne est une maladie génétique neuromusculaire rare, qui affecte des enfants et de 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. 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. 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 préadolescence 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 Sarconéos (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 Sarconéos (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 par rapport aux 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 juin 2018, nous avons reçu la désignation de médicament orphelin par la FDA et l'EMA pour Sarconéos (BIO1010) dans le traitement de la myopathie de Duchenne. En décembre 2019, nous avons reçu une lettre d'IND de la part de la FDA (États-Unis) et nous avons reçu une approbation CTA de l'AFMPS (Belgique) pour démarrer l'étude MYODA et pour étudier Sarconéos (BIO101) chez des patients non ambulatoires présentant des signes de détérioration respiratoire. 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 commencer cette étude, qui sera une étude mondiale de phase 1-3 en continu, en double aveugle, contrôlée par placebo et séquentielle par groupe, au second semestre 2022, sous réserve de tout retard lié à la COVID-19 et de l'impact de la pandémie sur nos capacités opérationnelles.

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	Trois cohortes, six 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	À déterminer	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	À déterminer	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 Sarconéos (BIO101).* Nous avons modélisé un schéma posologique ajusté en fonction du poids pour traiter les enfants et les jeunes adultes avec Sarconéos (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 Sarconéos (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. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la myopathie de Duchenne et il n'existe que des options de traitement limitées visant 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 fonte musculaire et retarder la perte de mobilité de deux ans maximums et leur bénéfice pour les patients non ambulatoires présentant des signes de détérioration respiratoire n'est pas clairement établi. Ils 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 (à savoir des thérapies ciblant une mutation spécifique de la dystrophine par saut d'exon ou avec codon 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 globale de patients atteints de myopathie de Duchenne présentant ces mutations génétiques. En outre, seuls quelques traitements, en cours de développement clinique, ciblent le traitement des enfants ambulatoires. Il existe très peu de programmes à un stade précoce qui ciblent le traitement des patients non ambulatoires présentant des signes de détérioration respiratoire.

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 Sarconéos (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 Sarconéos (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. En raison de l'importance des besoins non satisfaits, à ce stade, nous nous concentrerons sur les patients non ambulants présentant des signes de détérioration respiratoire.

Macunéos (BIO201)

Notre second candidat-médicament, Macunéos (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 Macunéos (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 Macunéos (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 Macunéos (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 :

Macunéos (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 Macunéos (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 Macunéos (BIO201) sur la mort de ces cellules EPR.

Augmentation de la survie des cellules. Nos données précliniques indiquent que Macunéos (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 *PLOS ONE* (Fontaine et al., 2016).

Effet de Macunéos (BIO201) sur la survie des cellules EPR.

Preuve de concept dans les modèles animaux

Nous avons observé que Macunéos (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 Macunéos (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 Macunéos (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 Macunéos (BIO201) sur l'amplitude des ERG chez les souris Abca4[ib]-/[ib]- Rdh8[ib]-/[ib]-

Accumulation réduite d'A2E chez la souris. Nous avons étudié l'effet du traitement Macunéos (BIO201) sur l'accumulation d'A2E dans la rétine de la souris Abca4-/- Rdh8-/-. Nous avons commencé par un schéma

posologique de trois mois sur des souris âgées de deux mois. Nous avons observé une accumulation significative de l'A2E chez les souris Abca-4-/- Rdh-8-/- 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 Macunéos (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., *PLOS ONE,* 2016).

Effets de l'administration orale chronique de Macunéos (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 Macunéos (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 Macunéos (BIO201) par rapport au véhicule témoin. Les résultats ont été publiés dans *PLOS ONE* (Fontaine et al., 2016).

Nombre de couches de photorécepteurs dans le modèle de rat avec BLD après injection intrapéritonéale de Macunéos (BIO201)

Sur la base de ce corpus de travaux, nous pensons que Macunéos (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.

Macunéos (BIO201) pour le traitement de la DMLA

La DMLA est une dégénérescence liée à l'âge de la macula, partie centrale de la rétine. C'est l'une des principales causes de perte de vision irréversible et de cécité chez les personnes âgées de plus de 50 ans

dans le monde, selon la fiche d'information sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge de la Fondation BrightFocus (*Facts & Figures Fact Sheet*). 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 affecte la vision centrale et altère de nombreuses fonctions affectant la qualité de vie et l'autonomie telles que la lecture, la conduite et la reconnaissance faciale. 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 prévalence de la DMLA sèche augmente significativement avec l'âge ;

- 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 la forme sèche (atrophique) de la DMLA, appelée DMLA sèche, selon les estimations fournies par l'*American Macular Degeneration Foundation*. 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) avec BIO201 en doses uniques et multiples ascendantes chez des volontaires sains en vue d'évaluer l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique, ainsi que les interactions médicamenteuses et alimentaires de Macunéos (BIO201) au cours du second semestre 2023, sous réserve de l'examen et de l'approbation réglementaire, de tout retard lié à la COVID-19 et de l'impact de la pandémie sur nos capacités opérationnelles.

Nous avons également l'intention de déterminer si Macunéos (BIO201) peut être un traitement efficace pour la maladie de Stargardt, la forme la plus courante de la dégénérescence maculaire héréditaire. La physiopathologie de la maladie de Stargardt est liée à un stress oxydatif excessif et à une inflammation à la suite de l'accumulation de lipofuscine chez les patients présentant une déficience de gènes importants pour le processus visuel. Une accumulation similaire de la lipofuscine se produit avec l'âge et serait responsable de la DMLA sèche. Dans les deux maladies, elle entraîne une dégradation accélérée de la rétine entraînant une perte visuelle. En raison de la similitude des processus physiopathologiques de la maladie de Stargardt et de la DMLA, et sur la base du mode d'action de Macunéos, nous prévoyons d'explorer le développement clinique de Macunéos (BIO203) dans la maladie de Stargardt en 2023 à la suite de notre essai clinique de phase 1 MACA-PK, sous réserve des retards associés à la COVID-19 et l'impact de la pandémie actuelle sur nos capacités opérationnelles.

Opportunité de marché

Nous pensons qu'il existe un potentiel commercial pour Macunéos (BIO201) dans la DMLA sèche, 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 170 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 et qu'il existe un marché important pour un médicament qui pourrait être administré par voie orale plutôt que par des injections intraoculaires mensuelles. Nous continuerons à étudier Macunéos (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 Macunéos (BIO201), ainsi que de BIO103 et BIO203, ces derniers étant des produits chimiques synthétisés destinés à prolonger le cycle de vie de Sarconéos (BIO101) et Macunéos (BIO201), respectivement, avec potentiellement de meilleures propriétés pharmacocinétiques. 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 n'avons pas connaissance de médicaments approuvés pour le traitement de 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 précoce de thérapies cellulaires et d'agents visant à améliorer la fonction musculaire a également démarré.

- ***COVID-19 :*** de nombreuses études cliniques sont en cours dans le cadre de la lutte contre la COVID-19. À ce jour, Veklury (remdésivir) est le seul produit qui a été approuvé par la FDA pour le traitement de la COVID-19 nécessitant une hospitalisation, chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus. Les produits thérapeutiques autorisés par la FDA dans le cadre d'une EUA sont les suivants : Olumiant (baracitinib), REGEN-COV (casirivimab et imdévimab), bamlanivimab et étésévimab, sotrovimab, Actemra (tocilizumab), Evusheld (tixagévimab copackagé avec cilgavimab), Paxlovid (nirmatrelvir et ritonavir), molnupiravir et bebtelovimab. Comme les combinaisons bamlanivimab-etesevimab et casirivimab-imdevimab des mAb anti-SARS-CoV-2 sont censées avoir une action nettement réduite contre le variant Omicron et que les tests en temps réel permettant d'identifier les variants rares non Omicron ne sont pas systématiquement disponibles, la FDA a révisé l'autorisation de ces mAb anti-SARS-CoV-2 afin de limiter leur utilisation uniquement lorsque le patient est susceptible d'avoir été infecté ou exposé à un variant sensible à ces traitements. Dans l'UE, l'EMA a accordé une autorisation de mise sur le marché aux médicaments suivants pour le traitement de la COVID-19 : Kineret (anakinra), Regkirona (regdanvimab), RoActemra (tocilizumab), Ronapreve (casirivimab/imdevimab) et Xevudy (sotrovimab). Les médicaments suivants ont reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle : Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) et Veklury (remdesivir). Les demandes d'autorisation de mise sur le marché ont été déposées pour Olumiant (baricitinib), Evusheld (tixagévimab/cilgavimab) et Lagevrio (molnupiravir).

- ***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 sèche 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 Sarconéos (BIO101) et Macunéos (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 pour Sarconéos (BIO101) dans la phase 2 de SARA-INT, la phase 2/3 de COVA, et pour mener les deux premières parties planifiées de l'essai clinique MYODA.

Sarconéos (BIO101)

BIO101, l'API de Sarconéos, 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. Cependant, nous avons actuellement un accord d'approvisionnement permettant d'obtenir des quantités suffisantes pour nos programmes cliniques en cours, ainsi que pour la fabrication des lots de validation et d'enregistrement. BIO101 est purifié à des fins pharmaceutiques (pureté de la molécule active > 97 %) par Patheon/ThermoFisher Scientific, notre partenaire de fabrication situé en Allemagne et en Autriche, 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. Nous avons, par convention, initié la mise à l'échelle du processus de fabrication des lots de validation et d'enregistrement. 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.

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 Sarconéos 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 Sarconéos (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.

Macunéos (BIO201)

BIO201, l'API de Macunéos, 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 Macunéos (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 Macunéos (BIO201) pour l'essai clinique de phase 1 MACA-PK. Nous évaluons des méthodes alternatives de production de Macunéos (BIO201), comme la biofermentation, 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 12 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 S10 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) Sarconéos (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) Macunéos (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, 48 brevets délivrés en copropriété et 48 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 20 brevets dans d'autres juridictions, notamment en Australie, au Brésil, en Chine, au Japon et en Russie.

Les demandes de brevet en instance dans notre portefeuille comprennent quatre demandes de brevet européen, cinq demandes de brevet américain et 31 demandes de brevet en instance dans d'autres juridictions, notamment 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 des phytoecdysones dans un traitement des maladies neuromusculaires (famille de brevets n° S8 « *Phytoecdysones dans les maladies neuromusculaires* ») ;
- l'utilisation des phytoecdysones dans le traitement de l'altération de la fonction respiratoire (famille de brevets n° S9 « *Phytoecdysones dans les maladies respiratoires* ») ;
- l'utilisation des phytoecdysones et de leurs dérivés dans le traitement de l'altération de la fonction respiratoire lors d'une infection virale (famille de brevets n° 10 « *Phytoecdysones dans la maladie respiratoire de la COVID-19* ») ;

- 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 « *photoprotection* ») ;

- 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 impliquant la normixine dans le traitement de la DMLA (famille de brevets n° MIII « *Composition pour la protection des cellules épithéliales rétiniennes* ») ;

- 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 (famille de brevets n° MIV « *Utilisation des 3-désoxyanthocyanidinespour le traitement des maladies oculaires* ») ;

- l'utilisation de composés ciblant l'œil et leur utilisation dans le traitement de maladies oculaires (famille de brevets n° MV *« Utilisation de composés ciblant l'œil pour 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° FR3093641 expire le 15 mars 2039 ;

famille de brevets n° S10 :

- le brevet n° FR3108504 expire le 30 mars 2040 ;

famille de brevets n° MI :

- les brevets n° FR2947173 et FR2955767 expirent le 25 juin 2029,
- les brevets n° 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 milliers d'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 milliers d'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 milliers d'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 dix 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, « Macunéos » et « Sarconéos »). Au total, nous détenons 42 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. Immobilisations corporelles

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 engagé des charges locatives annuelles de 173 000 euros au titre de l'année 2021. 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.

Risques liés à nos Antécédents d'Exploitation Limités, à notre Situation Financière et à nos Besoins en Capitaux

Notre activité a été sérieusement affectée, et pourrait l'être à l'avenir, par les effets de pandémies ou épidémies, y compris la pandémie actuelle de COVID-19 et ses variants, voire l'apparition d'autres maladies infectieuses, 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 a été et pourrait à l'avenir être affectée de manière significative par les effets des pandémies ou épidémies, y compris la COVID-19 et ses variants. La COVID-19 a entraîné des restrictions sévères en matière de mode de vie et de commerce afin de réduire la propagation de la maladie. Les gouvernements ont imposé des quarantaines et autres restrictions en réponse à la pandémie. 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 de SARA INT, ce qui est désormais chose faite. Bien que la pandémie de COVID-19 semble s'atténuer progressivement grâce à l'accès généralisé aux vaccins et à d'autres mesures préventives, d'autres variants plus infectieux ou mortels pourraient émerger à l'avenir, et toute restriction future mise en œuvre en réponse à la COVID-19 ou à une autre pandémie ou épidémie, ou à l'émergence d'autres maladies infectieuses, pourrait avoir un impact négatif sur notre productivité, perturber nos activités et retarder nos programmes cliniques et nos calendriers, dont l'ampleur dépendra, en partie, de la durée et de la gravité des restrictions, entre autres facteurs. Bien que nous ne prévoyions pas actuellement d'autres impacts sur nos programmes cliniques de la COVID-19 ou d'une autre pandémie ou endémie, ou de l'émergence d'autres maladies infectieuses, ces perturbations et des perturbations similaires, et peut-être plus graves, dans nos activités pourraient avoir un impact négatif sur nos résultats d'exploitation et sur 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 ou de toute autre crise sanitaire ou pandémie, voire de l'apparition d'autres maladies infectieuses, 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 les essais cliniques prévus pourraient être affectés par une résurgence de la COVID 19 (ou l'émergence de nouvelles souches résistantes aux vaccins) ou l'émergence de nouvelles pandémies, épidémies ou autres maladies infectieuses. Le lancement des sites et l'inscription des patients pourraient notamment se trouver retardés par un rebond des cas de COVID-19 (ou l'apparition de nouvelles souches résistantes au vaccin), 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 résurgence de la COVID-19 (ou l'apparition l'apparition de nouvelles souches résistantes au vaccin), ou l'apparition d'une nouvelle pandémie ou épidémie voire d'autres maladies infectieusespeut 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 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 aux autorités réglementaires, 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, d'une autre pandémie ou épidémie voire de l'apparition d'autres maladies infectieuses, 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 18,9 millions d'euros, 25,5 millions d'euros et 31,2 millions d'euros (35,4 millions de dollars) (converties uniquement par commodité en dollars à un taux de change de 1,00 euro = 1,1318 dollar, le taux d'achat à midi de la Banque de Réserve fédérale de New York le 31 décembre 2021) pour les exercices clos respectivement les 31 décembre 2019, 2020 et 2021. 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. De plus, d'autres coûts non prévus pourraient se présenter. Étant 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 2021, nous disposions de ressources en capital composées de trésorerie et d'équivalents de trésorerie d'un montant de 23,9 millions d'euros (27,1 millions de dollars) (converti uniquement pour des raisons de commodité en dollars à un taux de change de 1,00 euro = 1,1318 dollar, le taux d'achat à midi de la Banque de Réserve fédérale de New York le 31 décembre 2021). Depuis le 31 décembre 2021, nous avons tiré 4 millions d'euros sur notre ligne de crédit 2021 avec ATLAS Special Opportunities LLC (« ATLAS »).

Nous prévoyons que nos ressources en capital existantes, y compris notre capacité à prélever des fonds sur notre facilité de crédit avec ATLAS (comme décrit plus en détail dans la rubrique 5 « Revue opérationnelle et financière et perspectives » du présent rapport annuel), 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 biais d'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 candidat-médicament 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 toute autre activité de développement relatifs 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 (y compris notre introduction en bourse en février 2021), 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.

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 (1,0 million d'euros au 31 décembre 2021) (1,1 million de dollars) (convertis uniquement par commodité en dollars à un taux de change de 1,00 euro = 1,1318 dollar, le taux d'achat à midi de la Banque de Réserve fédérale de New York le 31 décembre 2021) (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 ;

- l'effet des pandémies ou des endémies (y compris la COVID-19) ou ceux résultant de l'apparition d'autres maladies infectieuses, sur nos essais cliniques, y compris les arrêts imposés ou recommandés par les gouvernements ou autres restrictions ou limitations causées par la propagation de virus ;

- la poursuite du développement et l'adoption généralisée de vaccins et d'options de traitement contre la COVID-19 qui pourraient réduire considérablement ou éliminer la demande pour nos produits ;

- la révocation par les agences de réglementation des autorisations d'utilisation en cas d'urgence ou la conclusion de la déclaration d'urgence de santé publique ;

- 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 euro par action sur une période de sept ans à compter de la date d'émission. Kreos a renoncé à son droit d'exercer le BSA en souscrivant à la nouvelle structure de financement décrite ci-dessous.

En avril 2020, nous avons signé un financement par obligations convertibles de 24 millions d'euros avec ATLAS afin de poursuivre le développement de Sarconéos (BIO101). Selon les termes de cet accord (tel que modifié), ATLAS a accepté de souscrire jusqu'à 24 millions d'euros d'obligations convertibles, à émettre en huit tranches de 3 millions d'euros chacune. Nous avons émis la huitième tranche en décembre 2021. Le 14 juin 2021, nous avons signé un nouveau financement par obligations convertibles de 32 millions d'euros avec ATLAS. Selon les termes de cet accord, ATLAS a accepté de souscrire jusqu'à 32 millions d'euros d'obligations convertibles, à émettre en huit tranches de 4 millions d'euros chacune. La première tranche n'a pas encore été émise.

Le 19 novembre 2021, nous avons conclu un Accord de souscription (*Subscription Agreement*), un Accord d'émission d'obligations classiques (*Straight Bonds Issue Agreement*) et un Accord d'émission d'obligations convertibles (*Convertible Bonds Issue Agreement*) avec Kreos Capital VI (UK) Ltd. et Kreos Capital VI (Expert Fund) LP, qui nous permettront de bénéficier d'un financement de 10 millions d'euros maximum. Selon les termes de ces accords, Kreos a accepté de souscrire jusqu'à 7,75 millions d'euros d'obligations convertibles et jusqu'à 2,25 millions d'euros d'obligations non convertibles, à émettre en quatre tranches. Les deux premières tranches ont été émises le 22 novembre 2021. Chaque tranche d'obligations non convertibles porte intérêt à 10 % l'an et doit être remboursée en 36 mensualités, les mensualités commençant en avril 2022. Chaque tranche d'obligations convertibles porte intérêt à 9,5 % l'an et doit être remboursée ou convertie en actions au plus tard le 31 mars 2025. Dans le cadre du financement Kreos, nous avons émis 2 218 293 bons de souscription donnant droit à l'achat de 2 218 293 nouvelles actions ordinaires au prix d'exercice de 0,56 euro par action sur une période de sept ans à compter de la date d'émission. En souscrivant aux bons, Kreos a renoncé à son droit d'exercer les bons émis en faveur de Kreos dans le cadre de la structure de crédit 2018 décrite ci-dessus.

Conformément aux termes et conditions des accords conclus avec Kreos, 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.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 relatifs 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.

Nos accords de dette contiennent des restrictions qui limitent notre flexibilité dans l'exploitation de notre entreprise.

Nos Accords de prêts à risque (*Venture Loan Agreement*) et Accords d'émission 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 21 avril 2022, nous avions 149.286.288 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 12.015.431 actions ordinaires et 9.131.979 actions ordinaires gratuites qui ont été attribuées en deux fois à nos deux fondateurs, respectivement le 22 décembre 2020 (pour 2.500.911 actions ordinaires) et le 15 septembre 2021 (pour 6.631.068 actions ordinaires) et leur seront livrées le 22 décembre 2022 et le 15 septembre 2022, après une période d'acquisition de deux ans et un an respectivement. 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.

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 2021, 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 128 994 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 1 383 K€,

Aux Etats-Unis, les déficits fiscaux sont reportables pendant 20 ans à compter de leur date de constitution jusqu'à fin 2017 (375 K€) puis indéfiniment reportables à compter de 2018 (1 008 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	220	40
BPI France – Projet BIO101 – production des lots cliniques, phase préclinique réglementaire et clinique de BIO101 pour le traitement de l'obésité sarcopénique	1 100	660	440
BPI France – Projet BIO201 – études précliniques du programme MACA dans le traitement de la DMLA	400	-	400
Accord de collaboration avec l'AFM-Téléthon – projet « BIO 101 »	400	-	400
TOTAL	**2 160**	**880**	**1 280**

** 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.

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 en raison de taux d'intérêts fixes sur les dettes souscrites.

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, Sarconéos (BIO101), est en phase de développement clinique et notre second candidat-médicament, Macunéos (BIO201), est encore en phase de développement 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 (« NME ») (*Investigational New Drug* ou « IND ») 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 ;

- 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 (« 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 Sarconéos (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 ou de sa persistance, voire de toute autre pandémie ou épidémie ou encore de l'apparition d'autres maladies infectieuses ;

- 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 vis-à-vis de la pandémie de COVID-19, d'autres pandémies ou épidémies, voire de l'apparition d'autres maladies infectieuses, 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, d'autres pandémies ou épidémies voire de l'apparition d'autres maladies infectieuses ;

- 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 la COVID-19, à d'autres pandémies ou épidémies voire à l'apparition d'autres maladies infectieuses, et ainsi voir leurs activités retardées ou perturbées, ce qui, par ricochet, peut avoir un impact négatif sur nos opérations d'essais cliniques ;

- des retards dus à la pandémie de COVID-19, d'autres pandémies ou épidémies voire à l'apparition d'autres maladies infectieuses, 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 la 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 12 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 rentables.

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. 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. 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. En outre, il est difficile de savoir à l'heure actuelle quels seront les effets, le cas échéant, de la modification des études en cours non liés à la COVID-19 résultant de la pandémie de COVID-19 sur la recevabilité des données de ces études révisées, notamment en ce qui concerne les conditions de participation de nos patients ciblés à nos essais actuels ou futurs.

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. La FDA a indiqué, en juillet 2021, que l'agence était largement revenue à des opérations standards pour les inspections nationales. Cependant, les activités d'inspection de l'agence à l'étranger, y compris les inspections des établissements pharmaceutiques, ont une fois encore été entravées par la pandémie. Les inspections tardives de la FDA ont entraîné des retards dans la demande de médicaments, ce qui a affecté négativement le calendrier de commercialisation des médicaments des demandeurs. En janvier 2022, la FDA a de nouveau suspendu certaines activités d'inspection en raison de la propagation du variant Omicron de la COVID-19. En février 2022, la FDA a annoncé qu'elle reprendrait à nouveau ses activités d'inspection nationales, compte tenu de la baisse des cas de COVID-19 aux États-Unis. La FDA poursuivra ses inspections critiques à l'étranger, ainsi que toutes les inspections de surveillance à l'étranger précédemment prévues avec l'autorisation du pays, et qui respectent les recommandations de voyages concernant la COVID-19 de niveau 1 ou 2 du Centre américain de prévention et de contrôle des maladies. Dans le cas contraire, la FDA s'attend à reprendre ses activités d'inspection à l'étranger en avril. Il est possible que de nouveaux variants continuent d'émerger à l'avenir, interrompant davantage les activités de l'agence et affectant sa capacité à effectuer des inspections en temps opportun. 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 toute autre autorité de réglementation étrangère 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 nos différents programmes cliniques 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 (« 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 notre étude COVA en cours de finalisation et nos futurs essais cliniques programmés ;

- la chaîne d'approvisionnement et l'approvisionnement peuvent être lents ou considérablement retardés en raison des restrictions de circulation imposées par la 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, d'autres pandémies ou épidémies voire l'apparition d'autres maladies infectieuses ;

- 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 candidats-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 ou d'autres pandémies/épidémies voire l'apparition d'autres maladies infectieuses, 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 recevabilité d'un point de vue réglementaire des données ou si elles seront suffisantes pour un examen réglementaire, changements dont nous ne connaîtrons 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 encadrées ;

- 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 (« 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 occasionnellement 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 ;
- du nombre de patients atteints de la COVID-19 dans la zone où sont situés les sites de recherche clinique ;
- 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, d'autres pandémies ou épidémies voire à l'apparition d'autres maladies infectieuses ;
- 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. Les effets combinés des taux de vaccination élevés avec une réduction du nombre de patients et des mutations du virus COVID-19 qui pourraient diminuer sa virulence et entraîner une maladie moins grave pourraient diminuer notre capacité à terminer l'étude et à déposer un dossier d'approbation.

Une résurgence de la COVID-19 (ou l'émergence de nouvelles souches résistantes aux vaccins), une pandémie, une endémie ou l'émergence d'une autre maladie infectieuse pourrait limiter notre capacité ou celle des investigateurs à trouver et à retenir le personnel médical nécessaire à la conduite des études cliniques.

La pandémie de COVID-19 a entraîné une pénurie de main-d'œuvre, notamment d'infirmières, de cliniciens et autres membres du personnel médical. Cette pénurie oblige les institutions médicales et d'autres établissements à modifier leurs opérations pour s'adapter à la pénurie et, dans de nombreux cas, elle entraîne une augmentation des coûts de personnel pour trouver et conserver le personnel nécessaire aux opérations des institutions et des établissements. Bien que les cas de COVID-19 aient diminué, en partie en raison d'un plus grand nombre de personnes vaccinées, une résurgence de la COVID-19 (ou l'émergence de nouvelles souches résistantes aux vaccins) ou l'émergence d'autres maladies pandémiques, épidémiques ou infectieuses pourrait provoquer ou entraîner une pénurie de personnel, notre capacité à mener des essais cliniques pourrait en être affectée, et nous pourrions devoir modifier, suspendre ou arrêter nos essais cliniques, ou consacrer davantage de ressources à l'identification et à la rétention du personnel nécessaire aux investigations cliniques.

Notre participation à un programme d'accès élargi au Brésil pourrait nous exposer à des exigences de signalement d'événements indésirables aux États-Unis, ce qui pourrait entraîner une modification, une suspension ou l'arrêt des enquêtes en cours

Nous prévoyons d'organiser, sous réserve de l'approbation réglementaire de l'ANVISA, un programme d'accès élargi (EAP) au Brésil pour des patients hospitalisés présentant des symptômes graves de la COVID-19 traités par ventilation mécanique en unités de soins intensifs. Conformément à la réglementation de la FDA, nous sommes tenus d'examiner et de soumettre des rapports de sécurité sur les NME concernant les effets indésirables présumés, que ces informations de sécurité soient recueillies auprès de sources étrangères ou nationales. Si des effets indésirables surviennent au cours du programme d'accès élargi au Brésil, nous devrons examiner et soumettre les rapports de sécurité à la FDA même si l'étude clinique COVA a cessé d'inclure de nouveaux patients faute de recrutement et son achèvement est prévu à une date ultérieure. La FDA peut examiner les informations de sécurité pour d'autres utilisations de Sarconeos (BIO101) telles que le programme d'accès élargi s'il atteint le seuil applicable ou d'autres essais cliniques portant sur l'étude de Sarconeos (BIO101).

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 Sarconéos (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 Sarconéos (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 poursuite de la pandémie de COVID-19 peuvent également rendre plus difficile l'identification précoce de problèmes de sécurité potentiels.

Si l'un de nos candidats-médicaments reçoit une autorisation de mise sur le marché, et que nous ou d'autres acteurs identifions plus tard les effets secondaires indésirables causés par ces produits, un certain nombre de conséquences négatives potentiellement importantes pourraient 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'évaluation 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, pourtant 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 Sarconéos (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 SARS-CoV-2 pourrait développer une résistance à notre traitement mis au point dans le cadre du programme clinique COVA (qui se termine prématurément en raison du manque d'inscriptions), ce qui pourrait affecter toute demande à long terme ou tout potentiel de vente de nos traitements potentiels ;

- une publicité négative concernant nos produits, le statut des essais en cours 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.

Sarconéos (BIO101) est une solution de purification de qualité pharmaceutique de la 20-hydroxyecdysone, qui est dérivée de la *Cyanotis 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 de contrat d'approvisionnement à long terme avec ce fournisseur. Nous avons déjà obtenu des lots conformes aux BPF, des lots produits conformément aux BPF de Sarconéos (BIO101) pour nos essais cliniques et nous pensons pouvoir obtenir des quantités suffisantes pour nos futurs programmes cliniques 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 Sarconéos (BIO101) pour de futurs essais cliniques, notre capacité à obtenir l'approbation réglementaire pour Sarconéos (BIO101) serait affectée. Si nous obtenons l'approbation réglementaire, nous aurons probablement besoin de quantités importantes de plantes pour produire Sarconéos (BIO101) pour le développement commercial. Si notre fournisseur actuel n'est pas en mesure de fournir des quantités suffisantes de la plante pour produire Sarconéos (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.

Macunéos (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 de contrat 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 Macunéos (BIO201) pour de futurs essais cliniques, notre capacité à obtenir l'approbation réglementaire du Macunéos (BIO201) en serait affectée. Si nous obtenons l'approbation réglementaire, nous aurons probablement besoin de quantités substantielles de plantes pour produire du Macunéos (BIO201) pour le développement commercial. Si notre fournisseur actuel n'est pas en mesure de fournir des quantités suffisantes de plantes pour produire du Macunéos (BIO201) et si nous ne pouvons pas trouver une source alternative, notre capacité à commercialiser du Macunéos (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 Sarconéos (BIO101) et Macunéos (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 commercial 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'auront 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. Si de nouvelles restrictions devaient être imposées par suite de la résurgence de la COVID-19, de toute pandémie ou épidémie voire de l'apparition d'autres maladies infectieuses, il se pourrait 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 (« 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 ou élaborer des politiques qui leur sont propres en réaction à la COVID-19 qui sévit toujours, d'autres épidémies ou pandémies voire d'autres maladies infectieuses susceptibles d'engendrer 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 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. En outre, certains de nos candidats-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. 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 Sarconéos (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 le 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 à l'aide de différentes technologies (notamment, la thérapie cellulaire et génique, la régulation des intégrines, etc.), par exemple, Allegro Ophthalmics, Apellis Pharmaceuticals, Kodiak Sciences, Astellas, Hemera Biosciences, Ionis Pharmaceuticals, Ophthotech Corporation et Roche and 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. Pour plus d'informations sur la concurrence, voir la section du présent rapport annuel intitulée « Activité – Concurrence ».

En outre, une autre partie peut réussir à produire une thérapie plus efficace contre la COVID-19 ou une thérapie avec une voie d'administration plus pratique ou privilégiée ou à produire une thérapie de façon plus opportune, ce qui peut amener à détourner le financement vers d'autres entreprises ou conduire à 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 pour la COVID-19 et certaines de ces thérapies ont déjà reçu une approbation ou une autorisation d'utilisation en urgence. 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, peuvent 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 ou autorisée.

Par ailleurs, un certain nombre de vaccins préventifs sont en cours de développement et d'autres sont déjà autorisés et largement distribués. Si la pandémie de COVID-19 s'estompe grâce à ces vaccins, cela pourrait réduire la demande pour notre produit.

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 copaiements 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 (« 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 États 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 (« HAS »). L'avis émis par la HAS et ses sous-comités (Commission de la transparence [« CT »] et, le cas échéant, la Commission d'évaluation économique et de santé publique [« CEESP »]) est ensuite transmis au Comité économique des produits de santé français (« CEPS ») – avec lequel l'entreprise pharmaceutique doit négocier le prix du produit – et l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (« UNCAM ») française qui fixe le taux de remboursement des médicaments pris en charge par l'assurance maladie obligatoire. 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, ainsi que d'autres mécanismes de contrôle du prix. 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 certains 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.

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 termes 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 devrons 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 cinq 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. À ce titre, il se peut que nous n'ayons pas, ou ne puissions pas obtenir, les fonds suffisants pour payer ces montants. À 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 termes de recherche de collaborateurs appropriés. De plus, les accords de collaboration sont complexes et longs à négocier, documenter, mettre en œuvre et à maintenir. Également, 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 entraînant 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 entraîner 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 cyberattaques ou les cyberintrusions sur Internet, les pièces jointes aux courriers électroniques, ou encore les personnes mêmes 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 cyberattaques ou des cyberintrusions, y compris par des pirates informatiques, des gouvernements étrangers et des cyberterroristes, 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 intellectuelle. 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 termes 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 (« RGPD ») nº 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, à la suite de 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 version antérieure à juin 2021) 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, 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, entraînant 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 disparaître 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 pensions 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. À 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, et certains d'entre eux concernent 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 déposées.

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, entraînant 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 (« 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, entraînant 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 finale est attendue d'ici fin 2022. Il a été 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*), à la suite d'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. En 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 l'« *America Invents Act* » relatif aux inventions américaines, promulgué 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 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 surcroît, 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 Sarconéos (BIO101) chez les patients atteints de pneumonie, au titre du SARS-Cov-2, 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 autre, 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. À 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 conclusion, par nos collaborateurs ou nous-mêmes, 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 engagions 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-mêmes 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

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 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 relatives aux

Bonnes pratiques de fabrication actuelles (« BPF ») (*Good Manufacturing Practices* ou « GMP »). À ce titre, nous et nos fabricants sous contrat serons 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, en France par exemple) 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 ;
- procéder à des inspections ;
- 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 nous 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.

Par exemple, le règlement (UE) n° 536/2014 sur les essais cliniques des médicaments à usage humain a été adopté en 2014 et est entré en vigueur le 31 janvier 2022, et pourrait avoir un impact sur la procédure administrative que nous devrons suivre afin d'obtenir l'approbation ou l'autorisation 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.

Des changements dans les taux d'infectiosité ou de létalité de la COVID-19 ou l'éradication partielle ou substantielle de la maladie pourraient réduire ou éliminer la demande pour notre produit.

En outre, nous mettons fin à l'étude de phase 2/3 (COVA) internationale, multicentrique, en double -aveugle, contrôlée par placebo, séquentielle de groupe et adaptative en deux parties chez les patients atteints de pneumonie à SARS-CoV-2. L'accès généralisé aux vaccins ou à d'autres options thérapeutiques a réduit considérablement, voire éliminé, notre capacité à recruter des patients dans le programme COVA. Par exemple, le 22 décembre 2021, la FDA a émis un EUA pour Paxlovid destiné au traitement de la maladie à coronavirus légère à modérée 2019 (COVID-19) chez les adultes et les enfants (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) ayant été testés positifs au test viral direct du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), et qui présentent un risque élevé d'évolution vers une COVID-19 sévère, y compris

l'hospitalisation ou le décès. Le 8 décembre 2021, la FDA a également émis une EUA pour Evusheld destiné à la prophylaxie préexposition (prévention) de la COVID-19 chez certains adultes et enfants (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg). Le 29 octobre 2021, la FDA a officiellement accordé l'autorisation d'utilisation d'urgence du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech pour les enfants de 5 à 11 ans. Une proportion importante de la population a maintenant eu la COVID-19, ce qui a pu renforcer l'immunité et/ou conduire à une évolution clinique bénigne de la maladie qui n'entraîne que très rarement une hospitalisation (comme c'est maintenant le cas avec le variant Omicron).

En outre, la propagation de nouveaux variants de la COVID-19 qui ne causent pas de maladies respiratoires graves réduit la demande pour notre produit et a un impact sur notre capacité à recruter des sujets pour l'étude COVA. Par exemple, les informations connues sur les variants les plus récents suggèrent qu'il est possible que, bien que plus infectieux, ils ne provoquent pas de maladies respiratoires graves aussi fréquemment que les variants antérieurs. Si tel est le cas, la demande pour le produit Sarconéos (BIO101) pourrait être considérablement réduite.

Les organismes de réglementation peuvent modifier les politiques et les exigences concernant les approbations et les autorisations d'utilisation d'urgence ou révoquer les autorisations d'utilisation d'urgence qu'ils ont déjà octroyées.

En vertu de la Section 564 de la Loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act* ou *FD&C Act*), à la suite d'une déclaration d'urgence de santé publique par le Secrétaire à la santé et aux services sociaux (HHS), le Commissaire de la FDA peut autoriser des produits médicaux non approuvés ou des utilisations non approuvées de produits médicaux approuvés afin qu'ils soient utilisés en cas d'urgence pour diagnostiquer, traiter ou prévenir des maladies ou des états graves ou potentiellement mortels causés par des agents de menace chimique, biologique, radiologique et nucléaire (CBRN) lorsqu'il n'existe pas d'alternatives adéquates, approuvées et disponibles. L'EUA permet l'utilisation temporaire du produit médical, sur la base de données d'efficacité, qui ne sont généralement pas suffisantes à elles seules pour une approbation. De nombreux médicaments et dispositifs médicaux ont reçu des autorisations d'utilisation en urgence dans ce cadre et nous prévoyons de solliciter une autorisation d'utilisation d'urgence pour au moins un de nos candidats-médicaments. Il existe cependant un risque qu'il soit mis fin à la déclaration d'urgence de santé publique avant ou peu après la phase finale de développement de notre médicament, ou même si nous obtenons une EUA, que la FDA révoque l'EUA. En fait, la FDA a déjà commencé à promulguer des documents d'orientation qui traitent de l'élimination des produits qui sont distribués conformément aux EUA. Si cela se produit, nous pourrions ne plus être en mesure de distribuer notre produit ou nos efforts de distribution et de marketing pourraient être sévèrement restreints.

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 (*Drug 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.

Ainsi, 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 engagions 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 (« 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.

Nous pourrions rechercher à l'avenir d'autres désignations de médicaments orphelins pour certains de nos futurs candidats-médicaments, mais la FDA ou l'EMA pourraient refuser notre demande. 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'éducation (*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 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.

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 États 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, relève presque exclusivement de la politique et du droit nationaux, 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 États 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 États 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 quidams, 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 une 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 économique 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 américaines analogues, y compris les lois étatiques contre les rétrocommissions et les fausses réclamations, qui peuvent s'appliquer à nos pratiques commerciales, y compris, de façon non exhaustive, aux accords de recherche, de distribution, de vente et de marketing et aux réclamations concernant des articles ou des services de santé remboursés par un tiers payeur, y compris les assureurs privés ; les lois étatiques qui obligent les entreprises 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 qui restreignent d'une autre manière les paiements qui peuvent être effectués aux prestataires de soins de santé et autres sources de référence potentielles ; les lois et réglementations étatiques qui obligent les fabricants de médicaments à déposer des rapports contenant des informations sur les prix et le marketing, ce qui nécessite le suivi des cadeaux et autres rémunérations et articles de valeur fournis aux professionnels et aux entités du secteur de la santé ; et les lois étatiques régissant la confidentialité et la sécurité des informations relatives à la santé dans certaines circonstances, dont beaucoup diffèrent les unes des autres de manière imposantes et ne sont souvent pas préemptées par l'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 anticorruption des États 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 anticorruption 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 anticorruption 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 applicable 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, en particulier de données sensibles telles que les données sur la santé, nos activités commerciales sont également soumises au 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. Le RGPD a permis aux États 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 au 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 du RGPD signifie également que nous sommes très conscients du respect des obligations de nos contractants tiers et de leur propre respect du 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 (i) se fonder sur le RGPD ou toute autre loi nationale en matière de protection des données et (ii) 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, à la suite de la décision de la Cour de Justice européenne 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 depuis l'UE 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. Si de telles garanties supplémentaires ne

conduisent pas à une protection suffisante des données personnelles, les transferts doivent être suspendus ou ne pas être effectués du tout.

Nous sommes soumis aux lois américaines et étrangères sur la lutte contre la corruption et le blanchiment d'argent dans le cadre de nos activités et le non-respect de ces lois peut nous engager notre responsabilité pénale et/ou civile et nuire à nos activités.

Nous sommes soumis à la Loi américaine sur les pratiques de corruption à l'étranger (*Foreign Corrupt Practices Act*) de 1977, telle que modifiée (le « FCPA »), la Loi américaine sur la corruption domestique contenue figurant à la Section 18 de l'U.S.C., § 201, la Loi américaine sur les voyages (*US Travel Act*), la Loi antiterroriste américaine (*USA PATRIOT Act*) et éventuellement d'autres lois nationales et étatiques contre la corruption et le blanchiment d'argent en vigueur dans les pays dans lesquels nous opérons. Les lois anticorruption sont interprétées de manière large et interdisent aux entreprises et à leurs employés, agents, intermédiaires tiers, partenaires de coentreprises et collaborateurs d'autoriser, de promettre, d'offrir ou de fournir, directement ou indirectement, des paiements ou des avantages indus à des bénéficiaires du secteur public ou privé. Nous engageons des chercheurs tiers, des CRO et d'autres consultants pour concevoir et réaliser des études précliniques sur nos candidats-médicaments et nous ferons de même pour tout essai clinique. En outre, une fois qu'un candidat-médicament a été approuvé, autorisé et commercialisé, nous pouvons engager des intermédiaires tiers pour promouvoir et vendre nos produits à l'étranger et/ou pour obtenir les permis, licences et autres approbations ou autorisations réglementaires nécessaires. Nous ou nos intermédiaires tiers pouvons avoir des interactions directes ou indirectes avec des responsables et des employés d'agences gouvernementales ou d'entités appartenant à l'État ou affiliées. Nous pouvons être tenus responsables des actes de corruption ou autres activités illégales menées par ces intermédiaires tiers, nos salariés, représentants, sous-traitants, collaborateurs, partenaires et agents, même si nous n'autorisons pas explicitement ces activités ou n'en avons pas connaissance.

Le non-respect des lois sur la lutte contre la corruption et le blanchiment d'argent pourrait nous exposer à des plaintes, des enquêtes, des sanctions, des règlements, des poursuites, d'autres mesures d'exécution, des restitutions de bénéfices, des amendes importantes, des dommages et intérêts, d'autres sanctions ou injonctions civiles et pénales, la suspension et/ou l'interdiction de conclure des contrats avec certaines personnes, la perte de privilèges d'exportation, des atteintes à la réputation, une couverture médiatique négative et d'autres conséquences collatérales. Si des assignations à comparaître, des enquêtes ou d'autres mesures coercitives sont lancées, ou si des sanctions gouvernementales ou autres sont imposées, ou si nous n'obtenons pas gain de cause dans un éventuel litige civil ou pénal, nos activités, nos résultats et notre situation financière pourraient en pâtir. En outre, la réponse à toute action contribuera probablement à détourner l'attention et les ressources de la direction et entraînera des frais de défense et de conformité et autres honoraires professionnels importants. Dans certains cas, les autorités de contrôle peuvent même nous obliger à désigner un contrôleur de conformité indépendant, ce qui peut entraîner des coûts et des charges administratives supplémentaires.

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 2,8 millions d'euros, 3,3 millions d'euros et 4,1 millions d'euros aux 31 décembre 2019, 2020 et 2021, 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.

Les futures modifications de la législation fiscale américaine applicables peuvent avoir un effet défavorable sur notre activité, notre situation financière et nos résultats d'exploitation.

En général, les modifications apportées aux lois et aux politiques fiscales pourraient avoir un effet défavorable sur notre activité, notre situation financière et nos résultats d'exploitation. À titre d'exemple, fin 2017, le gouvernement américain a promulgué une importante réforme fiscale, les directives supplémentaires émanant du Département du Trésor américain et de l'Internal Revenue Service (l'administration fiscale américaine, « IRS ») étant toujours attendues. Les changements comprennent, de façon non exhaustive, une réduction du taux d'imposition fédéral des sociétés à 21 % pour les années d'imposition postérieures au 31 décembre 2017, une réduction de la déduction maximale autorisée pour les pertes d'exploitation nettes générées au cours des exercices fiscaux postérieurs au 31 décembre 2017, éliminant ainsi le report en arrière des pertes nettes d'exploitation et prévoyant des reports en avant indéfinis des pertes générées au cours des exercices fiscaux postérieurs au 31 décembre 2017. La législation de 2017 reste incertaine à bien des égards et pourrait faire l'objet d'amendements et de corrections techniques potentiels, voire de changements purs et simples. En outre, les lois fiscales actuelles peuvent continuer à faire l'objet d'interprétations et de règlements d'application par le Trésor américain et l'IRS qui pourraient atténuer ou accroître certains effets négatifs de la législation antérieure. En outre, on ne sait pas exactement comment les futures modifications de l'impôt fédéral sur le revenu des États-Unis affecteront la fiscalité des États et des collectivités locales.

Annexe 3 - Tableau des résultats des cinq derniers exercices

Nature des indications	Exercice 2017	Exercice 2018	Exercice 2019	Exercice 2020	Exercice 2021
I - CAPITAL DE FIN D'EXERCICE					
a) Capital social	2 692 682	2 692 682	4 792 651	20 151 419	27 190 731
b) Nombre d'actions émises	13 463 413	13 463 413	23 963 254	100 757 097	135 953 657
c) Nombre d'obligations convertibles en actions	-	-	208	140	224
II - OPERATIONS ET RESULTATS DE L'EXERCICE					
a) Chiffre d'affaires hors taxes	-	-	-	-	
b) Bénéfices avant impôt, amortissements et provisions	(11 486 395)	(15 978 041)	(20 019 981)	(19 152 652)	(34 309 300)
c) Impôts sur les bénéfices	(2 544 801)	(3 133 456)	(2 806 567)	(3 327 660)	(4 079 548)
d) Bénéfices après impôts, amortissements et provisions	(9 283 880)	(14 175 730)	(17 254 736)	(15 939 873)	(29 460 393)
e) Montant des bénéfices distribués	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
III - RESULTAT PAR ACTION					
a) Bénéfice après impôts, mais avant amortissements et provisions	(0,66)	(0,96)	(0,84)	(0,19)	(0,22)
b) Bénéfice après impôts, amortissements et provisions	(0,69)	(1,05)	(0,72)	(0,16)	(0,22)
c) Dividende versé à chaque action	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
IV - PERSONNEL					
a) Nombre de salariés	18	24	17	21	30
b) Montant de la masse salariale	1 431 177	2 505 403	2 333 492	1 849 843	2 506 066
c) Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de (Sécurité Sociale, œuvre, etc.)	645 047	1 041 518	979 642	833 438	1 552 079

Annexe 4 - Rapport sur le gouvernement d'entreprise

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. Une deuxième convention de prestation de services a été conclue avec Successful Life SAS en date du 7 juillet 2021, approuvée par le Conseil d'administration par décisions en date du 7 juillet 2021, et modifiée par un avenant en date du 31 août 2021, approuvé par le Conseil d'administration par décisions en date du 15 septembre 2021. Ce contrat a été conclu pour le remplacement du poste de CMO jusqu'à l'arrivée du nouveau CMO (« *Chief Medical Officer » Directeur des affaires médicales)*. Cet accord remplace l'ancien contrat de service jusqu'à l'arrivée du nouveau CMO et prévoit une rémunération fixe de 15 K€ par mois jusqu'au 30 septembre 2021.

L'Assemblée Générale du 10 mai 2021 a approuvé la conclusion future par la Société de conventions d'indemnisation entre la Société et les administrateurs de la Société.

Les conventions ont été transmises aux commissaires aux comptes pour présentation dans leur rapport spécial à l'assemblée générale.

Le conseil d'administration du 4 avril 2022 a procédé à un examen des conventions conclues et autorisées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie lors de l'exercice 2021.

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 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, avec suppression du droit préférentiel de souscription, sans indication de bénéficiaires et par une offre au public	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	Oui, décisions du Conseil d'administration en date du 9 février 2021 pour un montant de 2.400.000 euros dans le cadre de l'introduction de la Société sur le Nasdaq	-
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	-

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
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	Non	-
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	-
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	-

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
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	-
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	-
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)	Non	-

Nous vous invitons à vous référer au rapport financier annuel pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 pour prendre connaissance des délégations consenties au Conseil d'administration en matière d'augmentation de capital par l'Assemblée Générale du 28 mai 2020.

II. Résolutions de l'AG du 10 mai 2021

Résolutions de l'AG du 10 mai 2021	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) : 28 000 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros**	Note 1	26 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 24.791.707 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 22.750.000 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) : 28 000 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros**	-	26 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 24.791.707 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 22.750.000 euros
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) : 28 000 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros**	Au moins égal à 75% de la moyenne pondérée par les volumes des cinq (5), dix (10) ou quinze (15) dernières séances de bourse précédant le jour de sa fixation	18 mois	Oui, décisions du directeur général en date du 19 novembre 2021 (obligations Kreos), du 18 juin 2021, du 20 septembre 2021 et du 19 décembre 2021 (obligations Atlas)	Montant nominal (augmentations de capital) : 24.791.707 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 22.750.000 euros

Résolutions de l'AG du 10 mai 2021	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 des actionnaires au profit d'une catégorie de bénéficiaires ****	Montant nominal (augmentations de capital) : 28 000 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros**	Au moins égal à 75% de la moyenne pondérée par les volumes des cinq (5), dix (10) ou quinze (15) dernières séances de bourse précédant le jour de sa fixation	18 mois	Oui, décisions du Conseil d'administration du 20 juillet 2021 et décisions du directeur général du 30 juillet 2021, pour un montant de 990 000 euros	Montant nominal (augmentations de capital) : 24.791.707 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 22.750.000 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, 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) : 28 000 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros**	Au moins égal à 75% de la moyenne pondérée par les volumes des cinq (5), dix (10) ou quinze (15) dernières séances de bourse précédant le jour de sa fixation	18 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 24.791.707 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 22.750.000 euros
15ème 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) : 28 000 000 euros* (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 40 000 000 euros**	Au moins égal à 75% de la moyenne pondérée par les volumes des cinq (5), dix (10) ou quinze (15) dernières séances de bourse précédant le jour de sa fixation	26 mois	Non	Montant nominal (augmentations de capital) : 24.791.707 euros (obligations et autres titres de créances donnant accès au capital) : 22.750.000 euros

Résolutions de l'AG du 10 mai 2021	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
16ème 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 (10ème à 15ème) 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	-
17ème 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	-
19ème 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. 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)
21ème 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
22ème à 25ème 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 ****	2.600.000 € pour chacune des 22ème à 25ème Résolutions ***	Note 2	18 mois (pour les 22ème et 23ème résolutions) 38 mois (pour les 24ème et 25ème résolutions)	Oui, 23ème résolution (4 379 122 BSPCE) et 24ème (6.631.068 AGA)	397 962 € pour chacune des 22ème à 25ème Résolutions

* Le montant nominal du plafond des augmentations de capital autorisé s'imputera sur le montant du plafond global autorisé de 28 000 000 euros dans la 18ème résolution de l'assemblée générale du 10 mai 2021.

** 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 18ème résolution de l'assemblée générale du 10 mai 2021.

*** 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 22ème à 25ème Résolutions,

- dans le cadre de l'usage des délégations octroyées par les 10ème à 15ème Résolutions, et

- en application de toute convention conclue à la suite de l'usage, antérieurement à l'assemblée générale, de toute délégation octroyée par toute décision antérieure à l'assemblée générale, et dont l'exécution se poursuivrait postérieurement à l'assemblée générale.

**** Catégories de bénéficiaires des délégations de la 12ème Résolution, 13ème Résolution et des 22ème à 25ème résolutions :

L'allocation des titres (12ème 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 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.04

L'allocation des titres (13ème résolution) est réservée au profit de :

- 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.

L'allocation des BSA_{2021} (22ème 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 $BSPCE_{2021}$ (23ème 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} (24ème Résolution) est réservée au profit de salariés et mandataires sociaux.

L'allocation des $Options_{2019}$ (25ème 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 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.

Note 2 : (prix d'exercice des BSA_{2021}, $BSPCE_{2021}$, $Options_{2021}$) :

1. Le prix d'exercice des BSA_{2021} : 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.

2. Le prix d'exercice des $BSPCE_{2021}$ 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 (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.

3. Le prix de souscription ou d'achat actions en 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 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 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.

3 COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN NORMES IFRS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2021

Etat de situation financière consolidée

(montants en milliers d'euros)	NOTES	31/12/2019 (retraité) (1)	31/12/2020 (retraité) (1)	31/12/2021
ACTIF				
Brevets et logiciels	3	2 400	2 673	2 757
Immobilisations corporelles	4	185	114	563
Autres actifs financiers non courants	5, 9	382	413	1 251
Total actifs non courants		**2 967**	**3 200**	**4 571**
Autres créances et charges constatées d'avance	7, 9	7 893	5 239	6 536
Autres actifs financiers courants	6	475	12 924	1 229
Trésorerie et équivalents de trésorerie	8, 9	6 337	5 847	23 926
Total actifs courants		**14 705**	**24 010**	**31 691**
TOTAL ACTIF		**17 672**	**27 210**	**36 262**
PASSIF				
Capitaux propres				
Capital	10	4 793	20 151	27 191
Primes d'émission et d'apport	10	45 478	22 538	27 781
Actions propres	10	(17)	(42)	(51)
Ecarts de conversion		(82)	(72)	(73)
Réserves - attribuables aux actionnaires de Biophytis		(39 479)	(14 759)	(17,865)
Résultat - attribuable aux actionnaires de Biophytis		(18 946)	(25 517)	(31,246)
Capitaux propres - attribuables aux actionnaires de Biophytis		**(8 253)**	**2 299**	**5 737**
Intérêts ne conférant pas le contrôle		(31)	(31)	(32)
Total capitaux propres		**(8 284)**	**2 268**	**5 705**
Passifs				
Engagements envers le personnel	13	142	188	205
Dettes financières non courantes	9, 12	5 398	1 833	6 293
Dérivés passifs non courants	12	-	-	916
Total passifs non courants		**5 540**	**2 021**	**7 414**
Dettes financières courantes	9, 12	11 057	13 219	12 370
Provision	14	-	2	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	9, 15.1	7 866	7 985	7 606
Dettes fiscales et sociales	15.2	1 263	1 446	1 998
Dérivés passifs courants	12	-	-	788
Autres créditeurs et dettes diverses	15.3	230	269	381
Total passifs courants		**20 416**	**22 921**	**23 143**
TOTAL PASSIF		**17 672**	**27 210**	**36 262**

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

Compte de résultat consolidé

(Montants en milliers d'euros, excepté pour les données relatives aux actions)	NOTES	31/12/2020 12 mois (retraité) (1)	31/12/2021 12 mois
Chiffre d'affaires		-	-
Coût des ventes		-	-
Marge brute		**-**	**-**
Frais de recherche et développement, net	16.1	(9 921)	(19 665)
Frais généraux et administratifs	16.2	(4 021)	(7 150)
Résultat opérationnel		**(13 942)**	**(26 815)**
Charges financières		(1 531)	(2 581)
Produits financiers		34	24
Variation de la juste valeur du dérivé passif		(10 080)	(1 875)
Résultat financier	17	**(11 575)**	**(4 432)**
Résultat avant impôts		**(25 517)**	**(31 247)**
Charge d'impôts		-	-
Résultat net (perte)		**(25 517)**	**(31 247)**
Attribuable aux actionnaires de Biophytis		*(25 517)*	*(31 246)*
Intérêts ne conférant pas le contrôle		-	*(1)*
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (hors actions propres)		59 974 486	118 282 679
Résultat de base par action (€/action)	19	**(0,43)**	**(0,26)**
Résultat dilué par action (€/action)	19	**(0,43)**	**(0,26)**

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes

Etat du résultat global consolidé

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020 12 mois (retraité) (1)	31/2/2021 12 mois
Résultat net (perte)	**(25 517)**	**(31 247)**
Eléments non recyclables en résultat		
Ecarts actuariels	(14)	23
Eléments recyclables en résultat		
Ecarts de conversion	(10)	-
Autres éléments du résultat global	**(4)**	**23**
Résultat global (perte)	**(25 521)**	**(31 224)**
Attribuable aux actionnaires de Biophytis	*(25 521)*	*(31 223)*
Intérêts ne conférant pas le contrôle	-	*(1)*

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

Etat de variation des capitaux propres consolidés

(montants en milliers d'euros, excepté pour les données relatives aux actions)	NOTES	*Capital - nombre d'action*	Capital	Primes liées au capital	Réserves et résultat	Réserve de conversion	Paiement fondé sur des actions	Impact de la comptabilisation séparée relatif aux obligations convertibles et non convertibles	Actions propres	Capitaux propres – attribuables aux actionnaires de Biophytis	Intérêts ne conférant pas le contrôle	Capitaux propres
Au 31 décembre 2019 (retraité) (1)		***23 963 254***	**4 793**	**45 478**	**(64 104)**	**(82)**	**4 736**	**944**	**(17)**	**(8 253)**	**(31)**	**(8 284)**
Perte de la période		-	-	-	(25 517)	-	-	-	-	(25 517)	-	(25 517)
Autres éléments du résultat global		-	-	-	(14)	10	-	-	-	(4)	-	(4)
Résultat global			**-**	**-**	**(25 531)**	**10**	**-**	**-**	**-**	**(25 521)**	**-**	**(25 521)**
Conversion des obligations	12	22 628 683	4 526	10 186	-	-	-	-	-	14 712	-	14 712
Augmentation de capital	12	49 295 005	9 858	13 628	-	-	-	-	-	23 486	-	23 486
Exercice de BSA et BSPCE		4 870 155	974	341	-	-	-	-	-	1 315	-	1 315
Souscription de BSA	10	-	-	449	-	-	-	-	-	449	-	449
Imputation du report à nouveau sur la prime d'émission (2)		-	-	(44 047)	44 047	-	-	-	-	-	-	-
Mouvements nets des actions propres		-	-	-	-	-	-	-	(25)	(25)	-	(25)
Gains et pertes nets relatif aux actions propres		-	-	-	61	-	-	-	-	61	-	61
Paiements fondés sur des actions	11	-	-	-	-	-	785	-	-	785	-	785
Différence de juste-valeur sur les actions Biophytis à recevoir de Negma (3)	12	-	-	-	(1 212)	-	-	-	-	(1 212)	-	(1 212)
Frais encourus dans le cadre du projet d'introduction en bourse au Nasdaq	10	-	-	(787)	-	-	-	-	-	(787)	-	(787)
Frais d'augmentation de capital (4)	10	-	-	(2 709)	-	-	-	-	-	(2 709)	-	(2 709)
Au 31 décembre 2020 (retraité) (1)		***100 757 097***	**20 151**	**22 538**	**(46 740)**	**(72)**	**5 521**	**944**	**(42)**	**2 299**	**(31)**	**2 268**
Perte de la période			-	-	(31 246)	-	-	-	-	(31 246)	(1)	(31 247)
Autres éléments du résultat global			-	-	23	-	-	-	-	23	-	23
Résultat global		**-**	**-**	**-**	**(31 223)**	**-**	**-**	**-**	**-**	**(31 223)**	**(1)**	**(31 224)**
Conversion des obligations	12	16 379 256	3 276	7 664	-	-	-	-	-	10 940	-	10 940
Augmentation de capital	10	16 950 000	3 390	16 814	-	-	-	-	-	20 204	-	20 204
Exercice de BSA et BSPCE	11	1 867 304	373	369	-	-	-	-	-	742	-	742
Annulation des BSA 2018 Kreos	12.2.3	-	-	-	-	-	-	(62)	-	(62)	-	(62)
Actions Biophytis livrées Negma	12.2.1	-	-	-	1 521	-	-	-	-	1 521	-	1 521
Apurement du report à nouveau en primes	12	-	-	(17 505)	17 505	-	-	-	-	-	-	-
Mouvements nets des actions propres		-	-	-	-	-	-	-	(9)	(9)	-	(9)
Gains et pertes nets relatif aux actions propres		-	-	-	2	-	-	-	-	2	-	2
Paiements fondés sur des actions	11	-	-	-	-	-	3 422	-	-	3 422	-	3 422
Frais d'augmentation de capital	10	-	-	(2 099)	-	-	-	-	-	(2 099)	-	(2 099)
Au 31 décembre 2021		***135 953 657***	**27 191**	**27 781**	**(58 935)**	**(72)**	**8 943**	**882**	**(51)**	**5 737**	**(32)**	**5 705**

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS
(2) L'assemblée générale mixte du 28 mai 2020 a décidé d'imputer le report à nouveau en prime d'émission.
(3) Le jugement de la Cour d'appel de Paris du 18 novembre 2020 a ordonné la restitution par Negma des 2 050 000 actions Biophytis précédemment livrées à la suite du jugement du 7 mai 2020. En conséquence, la Société a reconnu à la date du jugement du 18 novembre 2020 le droit de recevoir les 2 050 000 actions devant être restituée par Negma en capitaux propres pour 1 212 milliers d'euros et une augmentation correspondante du passif financier (voir notes 12.2 et 14).
(4) Coûts supportés par la Société dans le cadre de placements privés d'un montant total de 23,5 millions d'euros intervenus en février, juin, juillet et octobre 2020.

Etat des flux de trésorerie consolidés

(montants en milliers d'euros)	NOTES	31/12/2020 12 mois (retraité) (1)	31/12/2021 12 mois
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles			
Résultat net		**(25 517)**	**(31 247)**
Elimination des amortissements des immobilisations	3, 4	280	311
Dotations aux provisions, nettes des reprises (1)	13, 14	34	39
Charge liée aux paiements fondés sur des actions	11	785	3 422
Intérêts financiers bruts versés		628	562
Etalement de la perte différée	12.2	-	54
Variation de la juste valeur du dérivé	12.2	10 080	1 875
Intérêts sur comptes de placement		(1)	(4)
Indemnités financières nets Negma (1)	12.2	(34)	1 675
Actualisation / désactualisation des avances	12.1	452	397
Coût amorti des emprunts obligataires non convertibles et de la composante dette des emprunts obligataires convertibles	12.2	189	132
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles avant variation du besoin en fonds de roulement		**(13 104)**	**(22 785)**
(-) Variation du besoin en fonds de roulement (nette des dépréciations de créances clients et stocks)		**(3 361)**	**1 010**
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles		**(9 743)**	**(23 795)**
Flux de trésorerie générés par les opérations d'investissement			
Acquisition d'immobilisations incorporelles et corporelles	3, 4	(214)	(344)
Intérêts sur compte de placement		1	4
Souscription de dépôts à terme classés en autres actifs financiers courants & non courants (2)	6	(12 500)	-
Démobilisation de dépôts à terme classés en autres actifs financiers courants		-	12 500
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		**(12 713)**	**12 160**
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			
Augmentation de capital	10	23 486	16 584
Frais relatifs à l'augmentation de capital	10	(3 496)	(2 099)
Indemnités Negma net reçues	12.2	34	(1 675)
Souscription de BSA	11	271	-
Exercice de BSA et BSPCE	11	862	742
Encaissement préfinancement du CIR net du dépôt	12	1 964	3 011
Remboursement préfinancement du CIR net du dépôt	12	(4 589)	(2 252)
Encaissement/ Remboursement d'avances remboursables	12.1	(136)	121
Intérêts financiers bruts versés		(628)	(562)
Conversion ayant générée une sortie de trésorerie	12.2	-	(910)
Emission d'emprunts obligataires convertibles et non convertibles	12.2	8 730	20 484
Remboursements d'emprunts obligataires convertible et non convertibles	12.2	(3 214)	(3 550)
Remboursement des emprunts obligataires convertibles	12.2	(863)	-
Frais sur émission d'emprunts obligataires	12.2	(435)	(125)
Remboursement de la dette relative aux obligations locatives	12.3	-	(54)
Variation des concours bancaires courants		(15)	-
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		**21 953**	**29 715**
Incidences des variations des cours de devises		13	(1)
Augmentation (Diminution) de la trésorerie		**(490)**	**18 079**
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture		6 337	5 847
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture		5 847	23 926

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

Notes aux états financiers consolidés

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

Note 1 : Information générale relative à la Société

Créée en Septembre 2006, Biophytis SA est une société de biotechnologie au stade clinique, spécialisée dans le développement de traitements qui visent à ralentir les processus dégénératifs liée au vieillissement et améliorent les résultats fonctionnels des patients souffrant de maladies liées à l'âge.

Sarconeos (BIO101), le candidat médicament phare de la Société, est une petite molécule, administrée par voie orale, et actuellement en phase clinique 2b dans la sarcopénie (SARA-INT) aux États-Unis et en Europe. Une formulation pédiatrique de Sarconeos (BIO101) est en cours de développement pour le traitement de la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD).

Depuis avril 2020, Sarconeos (BIO101) est également développé comme traitement pour les patients atteints d'insuffisance respiratoire liée au COVID-19 dans une étude clinique de phase 2/3 (COVA) aux États-Unis, en Europe et en Amérique latine.

Biophytis est une société anonyme de droit français dont le siège social est situé 14, avenue de l'Opéra, 75001 Paris, France (numéro d'immatriculation au domicile de la Société : 492 002 225 RCS PARIS).

Les actions ordinaires de la Société sont cotées sur Euronext Growth Paris (Mnémo : ALBPS-ISIN : FR0012816825). Les ADS (American Depositary Shares) sont cotées sur le Nasdaq Capital Market depuis le 10 février 2021 sous le symbole « BPTS ».

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

Les informations suivantes constituent les notes aux états financiers consolidés pour les exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021.

Les **états financiers consolidés** de Biophytis, ou les « Comptes », ont été établis sous la responsabilité de la direction de la Société et ont été arrêtés et autorisés à être publiés par le Conseil d'administration de la Société le 4 avril 2022.

Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables

2.1 Principe d'établissement des états financiers

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

Déclaration de conformité

La Société a préparé ses états financiers consolidés pour les exercices clos le 31 décembre 2020 et 31 décembre 2021 conformément aux International Financial Reporting Standards, ou IFRS, publiées par

l'International Accounting Standards Boards, ou IASB. Le terme « IFRS » désigne conjointement les normes comptables internationales (IAS et IFRS) et les interprétations des comités d'interprétation (IFRS Interpretations Committee, ou IFRS IC, et Standing Interpretations Committee, ou SIC) d'application obligatoire pour l'exercice clos le 31 décembre 2021.

En raison de la cotation des actions de la Société sur Euronext Growth Paris (anciennement Alternext Paris) et en application du règlement européen n° 1606 / 2002 du 19 juillet 2002, les états financiers de la Société sont également préparés conformément aux normes IFRS adoptées par l'Union Européenne, ou UE, à la date de préparation des états financiers, et ceci pour toutes les périodes présentées.

Au 31 décembre 2020 et 2021, il n'y a pas de différences majeures entre les normes IFRS adoptées par l'UE et les normes IFRS publiées par l'IASB.
En conséquence, les états financiers de la Société sont établis conformément aux normes publiées par l'IASB et celles adoptées par l'UE.

Continuité d'exploitation

Malgré la perte réalisée sur l'exercice 2021 s'élevant à 31,2 M€, le Conseil d'administration a arrêté les comptes en retenant l'hypothèse de continuité d'exploitation. Cette analyse prend en compte :

- Le niveau de la trésorerie et des équivalents de trésorerie s'élevant à 23,9 M€ au 31 décembre 2021 ;
- La possible utilisation de la ligne de financement ORNANE mise en place avec Atlas (ou « Contrat Atlas 2021 ») pouvant donner lieu à un financement additionnel de 32 M€ (cf. Note 12.2.2). La première tranche de 4 M€ a été émise en avril 2022 (voir Note 23).

La Société estime que le niveau de trésorerie et d'équivalent de trésorerie, complété par l'utilisation des lignes de financement existantes, est suffisante pour couvrir les besoins de trésorerie de la Société pour les 12 prochains mois à partir de la date d'arrêté des comptes.

Méthodes comptables

Les principes comptables retenus pour les États Financiers au et pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 sont les mêmes pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 à l'exception des nouvelles normes, amendements et interprétations suivants dont l'application était obligatoire pour la Société du 1er janvier 2021 :

- Amendements à IFRS 9, IAS 39, IFRS 4, IFRS 7 et IFRS 16 – *Réforme des taux d'intérêts de référence : phase 2* publiées le 27 août 2020,
- Décision IFRS IC en date du 20 avril 2021 « *Attribution d'avantages aux périodes de services (IAS 19 Avantages du personnel)* ».

Ces nouveaux textes publiés par l'IASB ou la décision de l'IFRS IC n'ont pas eu d'incidence significative sur les états financiers de la Société (cf. Note 2.3).
Les nouvelles normes, amendements et interprétations récemment publiées qui peuvent être pertinentes pour les activités de la Société mais qui n'ont pas encore été adoptées sont les suivantes :

- Amendements à IFRS 16 *Contrats de location :* Concessions de loyers liées au Covid-19 au-delà du 30 juin 2021 publiés le 31 mars 2021 et dont l'application est pour les exercices ouverts à compter du 1er avril 2021 *;*
- Amendements à IFRS 3 *Regroupements d'entreprises, IAS 16 Immobilisations corporelles et IAS 37 Provisions, passifs éventuels et actifs éventuels,* améliorations annuelles 2018-2020, tous publiés le 14 mai 2020 et dont l'application est pour les exercices ouverts à compter du ou après le 1er janvier 2022 ;
- Amendements à IAS 1 *Présentation des états financiers* : Classement des passifs en courant ou non courant et Classement des passifs en courant ou non courant – Report de la date d'entrée en vigueur publiés respectivement le 23 janvier 2020 et le 15 juillet 2020 et dont l'application est pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2023 ;

- Amendements à IAS 1 *Présentation des états financiers et IFRS Practice Statement 2* : Divulgation des méthodes comptables publiés le 12 février 2021 et dont l'application est pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2023 ;
- Amendements à IAS 8 *Méthodes comptables*, *changements d'estimations comptables et erreurs* : définition des estimations comptables publiés le 12 février 2021 et dont l'application est pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2023 ; et
- Amendements à IAS 12 *Impôts sur le résultat* : Impôts différés liés aux actifs et passifs résultant d'une transaction unique publiés le 7 mai 2021 et dont l'application est pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2023.

La Société n'a pas adopté de façon anticipée ces nouvelles normes, amendements de normes et interprétations et n'anticipe pas d'impact significatif sur ses états financiers à la date d'adoption.

2.2 Retraitement des états financiers antérieurement publiés

En Octobre 2021, il a été déterminé que les états financiers consolidés annuels pour les exercices clos les 31 décembre 2019 et 2020 nécessitaient une correction pour le traitement comptable des obligations convertibles.

Ces corrections techniques concernent les pratiques comptables historiques inappropriées relatives aux obligations convertibles en actions ordinaires et/ou remboursables en espèces avec bons de souscription attachés émises aux porteurs d'obligations convertibles.

La société a estimé que les justes valeurs historiquement attribuées aux bons de souscription attachés ainsi qu'aux dérivés incorporés dans les obligations convertibles et aux actions émises lors de la conversion étaient incorrectes, ce qui a eu un impact significatif sur les états financiers consolidés.
Dans le cadre de la réévaluation par la Société de la juste valeur des dérivés incorporés, il a été déterminé que la Société ne pouvait pas estimer de manière fiable leur juste valeur séparément et a donc conclu que l'ensemble des contrats hybrides devait être évalué à la juste valeur par le biais du compte de résultat. De plus, compte tenu des incertitudes associées à l'issue du litige en cours avec Negma, la Société a conclu que la comptabilisation de sa dette envers Negma aurait dû refléter les obligations contractuelles initiales.

Ce qui suit présente un résumé des principaux agrégats impactés des états financiers tels que publiés avec les montants retraités au 31 décembre 2020 et 2019. Les montants précédemment déclarés reflètent ceux inclus dans le rapport annuel pour l'exercice clos le 31 décembre 2020 et dans le formulaire original 20-F déposé auprès de la SEC le 12 mars 2021. Ces montants sont libellés « Publiés » dans les tableaux ci-dessous. Les montants intitulés « Retraitements » représentent les effets de ce retraitement en raison des corrections nécessaires pour refléter le traitement comptable approprié des obligations convertibles de la Société.

Résumé des retraitements

Les corrections techniques réalisées ont eu comme impact une augmentation de la juste-valeur des dettes financières concernées par compte de résultat dès leur mise en place et l'enregistrement des obligations contractuelles initiales dans la juste-valeur de la dette au lieu dans le compte de provisions.

Le tableau suivant résume l'incidence du retraitement sur nos états financiers pour les exercices clos au 31 décembre 2019 et au 31 décembre 2020 :

	Exercice clos le 31 décembre 2019			Exercice clos le 31 décembre 2020		
	Publiés	**Retraitements**	**Retraités**	**Publiés**	**Retraitements**	**Retraités**
Etat de situation financière consolidée						
Total capitaux propres	(7 526)	758	(8 284)	6 832	(4 564)	2 268
Dettes non courantes	5 540	-	5 540	2 021	-	2 021
Dettes financières courantes	9 846	1 211	11 057	7 262	5 957	13 219
Provisions	-	-	-	1 396	(1 394)	2
Dérivés passifs	451	(451)	-	-	-	-
Total passif	17 672	-	17 672	27 210	-	27 210
Compte de résultat consolidé						
Résultat opérationnel	(15 862)	-	(15 862)	(13 942)	-	(13 942)
Résultat financier	(2 134)	(1 210)	(3 344)	(3 112)	(8 463)	(11 575)
Produits (charges) d'impôts	28	52	80	-	-	-
Résultat net	(17 788)	(1 158)	(18 946)	(17 054)	(8 463)	(25 517)

Incidence sur l'état de situation financière consolidée de la Société

	31 DECEMBRE 2020		
(montants en milliers d'euros)	**Publiés**	**Retraitements**	**Retraités**
ACTIF			
Total actifs non courants	**3 200**	**-**	**3 200**
Total actifs courants	**24 010**	**-**	**24 010**
TOTAL ACTIF	**27 210**	**-**	**27 210**
PASSIF			
Capitaux propres			
Capital	20 151	-	20 151
Primes d'émission et d'apport	17 821	4 717	22 538
Actions propres	(42)	-	(42)
Ecarts de conversion	(72)	-	(72)
Réserves - attribuables aux actionnaires de Biophytis	(13 941)	(818)	(14 759)
Résultat - attribuable aux actionnaires de Biophytis	(17 054)	(8 463)	(25 517)
Capitaux propres - attribuables aux actionnaires de Biophytis	**6 863**	**(4 564)**	**2 299**
Intérêts ne conférant pas le contrôle	(31)	-	(31)
Total capitaux propres	**6 832**	**(4 564)**	**2 268**
Total passifs non courants	**2 021**	**-**	**2 021**
Dettes financières courantes	7 262	5 958	13 219
Provisions	1 396	(1 394)	2
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	7 985	-	7 985
Dettes fiscales et sociales	1 446	-	1 446
Autres créditeurs et dettes diverses	268	-	269
Total passifs courants	**18 357**	**4 564**	**22 921**
TOTAL PASSIF	**27 210**	**-**	**27 210**

(montants en milliers d'euros)	31 DECEMBRE 2019		
	Publiés	Retraitements	Retraités
ACTIF			
Total actifs non courants	**2 967**	**-**	**2 967**
Total actifs courants	**14 705**	**-**	**14 705**
TOTAL ACTIF	**17 672**	**-**	**17 672**
PASSIF			
Capitaux propres			
Capital	4 793		4 793
Primes d'émission et d'apport	45 237	241	45 478
Actions propres	(17)		(17)
Ecarts de conversion	(82)		(82)
Réserves - attribuables aux actionnaires de Biophytis	(39 638)	157	(39 479)
Résultat - attribuable aux actionnaires de Biophytis	(17 788)	(1 158)	(18 946)
Capitaux propres - attribuables aux actionnaires de Biophytis	**(7 495)**	**(760)**	**(8 253)**
Intérêts ne conférant pas le contrôle	(31)		(31)
Total capitaux propres	**(7 526)**	**(760)**	**(8 284)**
Passifs			
Total passifs non courants	**5 540**	**-**	**5 540**
Dettes financières courantes	9 846	1 211	11 057
Provisions	-		-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	7 866		7 866
Dettes fiscales et sociales	1 263		1 263
Dérivés passifs	451	(451)	-
Autres créditeurs et dettes diverses	232		230
Total passifs courants	**19 658**	**760**	**20 416**
TOTAL PASSIF	**17 672**	**-**	**17 672**

Incidence sur le compte de résultat consolidé de la Société

(montants en milliers d'euros)	POUR L'ANNEE CLOSE LE 31 DECEMBRE 2020		
	Publiés	Retraitements	Retraités
Marge brute	**-**	**-**	**-**
Frais de recherche et développement, net	(9 921)	-	(9 921)
Frais généraux et administratifs	(4 021)	-	(4 021)
Résultat opérationnel	**(13 942)**	**-**	**(13 942)**
Charges financières	(6 364)	4 833	(1 531)
Produits financiers	421	(387)	34
Variation de la juste valeur des emprunts obligataires convertibles	2 831	(12 911)	(10 080)
Résultat financier	**(3 112)**	**(8 463)**	**(11 575)**
Résultat avant impôts	**(17 054)**	**(8 463)**	**(25 517)**
Produit (Charge) d'impôts	-	-	-
Résultat net (perte)	**(17 054)**	**(8 463)**	**(25 517)**
Attribuable aux actionnaires de Biophytis	*(17 054)*	*(8 463)*	*(25 517)*
Intérêts ne conférant pas le contrôle	-	-	-
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	59 974 486	-	59 974 486
Résultat de base par action (€/action)	**(0,28)**	**(0,15)**	**(0,43)**
Résultat dilué par action (€/action)	**(0,28)**	**(0,15)**	**(0,43)**

(montants en milliers d'euros)	POUR L'ANNEE CLOSE LE 31 DECEMBRE 2020		
	Publiés	Retraitements	Retraités
Résultat net (perte)	**(17 054)**	**(8 463)**	**(25 517)**
Eléments non recyclables en résultat			
Ecarts actuariels	(14)	-	(14)
Eléments recyclables en résultat			
Ecarts de conversion	10	-	10
Autres éléments du résultat global (net d'impôts)	**(4)**	**-**	**(4)**
Résultat global (perte)	**(17 058)**	**(8 463)**	**(25 521)**

Incidence sur l'état de variation des capitaux propres consolidés de la Société

(montants en milliers d'euros)	31 DECEMBRE 2020		
	Publiés	Retraitements	Retraités
	Capitaux propres part du Groupe		
Au 31 décembre 2019	**(7 495)**	**(758)**	**(8 253)**
Résultat 2020	(17 054)	(8 463)	(25 517)
Autres éléments du résultat global	(4)	-	(4)
Résultat global	**(17 058)**	**(8 463)**	**(25 521)**
Conversion des obligations	8 841	5 871	14 712
Augmentation de capital	24 880	(1 394)	23 486
Exercice BSA	1 315	-	1 315
Souscription BSA	449	-	449
Apurement des primes d'émissions	-	-	-
Mouvements nets des actions propres	(25)	-	(25)
Gains et pertes nets relatif aux actions propres	61	-	61
Paiements fondés sur des actions	785	-	785
Reprise des titres livrés à NEGMA	(1 394)	182	(1 212)
Frais encourus dans le cadre du projet d'introduction en bourse au Nasdaq	(787)	-	(787)
Frais relatifs aux augmentations de capital	(2 709)	-	(2 709)
Au 31 décembre 2020	**6 863**	**(4 564)**	**2 299**

(montants en milliers d'euros)	31 DECEMBRE 2019		
	Publiés	Retraitements	Retraités
	Capitaux propres part du Groupe		
Au 31 décembre 2018	**7 037**	**-**	**7 037**
Résultat 2019	(17 788)	(1 158)	(18 946)
Autres éléments du résultat global	69	-	69
Résultat global	**(17 719)**	**(1 158)**	**(18 878)**
Conversion des obligations	2 629	241	2 870
Emission de BSA sur emprunts obligataires convertible	75	211	286
Impôts différés passifs sur l'émission de BSA	(28)	(52)	(80)
Mouvements nets des actions propres	134	-	134
Gains et pertes nets relatif aux actions propres	(131)	-	(131)
Paiements fondés sur des actions	63	-	63
Frais d'augmentation de capital	445	-	445
Au 31 décembre 2019	**(7 495)**	**(758)**	**(8 253)**

Incidence sur l'état des flux de trésorerie consolidés de la Société

(montants en milliers d'euros)	31 DECEMBRE 2020 12 mois *Publiés*	Retraitements	Retraités
Résultat net	**(17 054)**	**(8 463)**	**(25 517)**
Elimination des amortissements des immobilisations incorporelles et corporelles	280	-	280
Dotations aux provisions, nettes des reprises	1 428	(1 394)	34
Charge liée aux paiements fondés sur des actions	785	-	785
Intérêts financiers bruts versés	118	510	628
Variation de la juste valeur des emprunts obligataires convertibles	(2 831)	12 911	10 080
Indemnités financières nettes NEGMA	(34)	-	(34)
Intérêts sur comptes de placement	(1)	-	(1)
Autres (actualisation / désactualisation des avances, impact du coût amorti…)	65	387	452
Coût amorti des emprunts obligataires non convertibles	4 374	(4 185)	189
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles avant variation du besoin en fonds de roulement	**(12 871)**	**(233)**	**(13 104)**
(-) Variation du besoin en fonds de roulement (nette des dépréciations de créances clients et stocks)	**(3 007)**	**(354)**	**(3 361)**
Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles	**(9 864)**	**(121)**	**(9 743)**
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement	**(12 713)**	**-**	**(12 713)**
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			
Augmentation de capital nette de la conversion des obligations	23 486	-	23 486
Frais relatifs à l'augmentation de capital	(3 496)	-	(3 496)
Indemnités NEGMA reçues (payées) net	34	-	34
Souscription de BSA	271	-	271
Exercice de BSA & BSPCE	862	-	862
Encaissement du préfinancement du CIR net du dépôt et des frais	1 964	-	1 964
Remboursements du préfinancement du CIR net du dépôt	(4 589)	-	(4 589)
Encaissement d'avances remboursables, net des remboursements	(136)	-	(136)
Intérêts financiers bruts versés	(908)	280	(628)
Emission d'emprunts obligataires	9 000	(270)	8 730
Remboursement d'emprunts obligataires non convertible	(3 964)	750	(3 214)
Remboursement d'emprunts obligataires convertible	-	(863)	(863)
Frais sur émission d'emprunt obligataire	(435)	(18)	(453)
Variation des concours bancaires courants	(15)	-	(15)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	**22 074**	**121**	**21 953**
Incidences des variations des cours de devises	13	-	13
Augmentation (Diminution) de la trésorerie	**(490)**	**-**	**(490)**
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture	6 337	-	6 337
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture	5 847	-	5 847

2.3 Changement de méthode comptable

Les états financiers consolidés ont été préparés en appliquant le changement de méthode comptable liés à l'application de la décision de l'IFRS Interpretations Committee (« IFRS IC ») en date du 20 avril 2021 « Attribution d'avantages aux périodes de services (IAS 19 Avantages du personnel) ».

La décision de l'IFRS IC a conduit à raccourcir la période à laquelle les prestations sont attribuées en reportant la date à partir de laquelle une charge est comptabilisée.

La différence a été considérée comme non significative au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2019. La Société a comptabilisé l'impact total de 30 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2021 dans les autres éléments du résultat global et les engagements envers le personnel.

L'adoption des autres nouvelles normes identifiées à la note 2.1 n'a pas eu d'impact significatif sur les états financiers au 31 décembre 2021 et pour l'exercice clos le 31 décembre 2021.

2.4 Utilisation de jugements et d'estimations

Pour préparer les états financiers conformément aux IFRS, des jugements et des estimations ont été faits par la Direction de la Société ; elles ont pu affecter les montants présentés au titre des éléments d'actif et de passif, les passifs éventuels à la date d'établissement des états financiers, et les montants présentés au titre des produits et des charges de l'exercice.

Ces estimations sont basées sur l'hypothèse de la continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement. Elles sont évaluées de façon continue sur la base d'une expérience passée ainsi que divers autres facteurs jugés raisonnables qui constituent le fondement des appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles étaient fondées évoluent ou par suite de nouvelles informations. Les résultats réels pourraient différer sensiblement de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes.

Les principaux jugements et estimations effectués par la direction de la Société portent notamment sur :

- La détermination de la juste valeur des bons de souscriptions d'actions (« BSA »), des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (« BSPCE ») et des actions gratuites (« AGA ») attribués à des salariés, dirigeants administrateurs et prestataires externes :
    - La détermination de la juste valeur des paiements fondés sur des actions repose sur le modèle Black & Scholes de valorisation d'option qui prend en compte des hypothèses sur des variables complexes et subjectives. Ces variables comprennent notamment la valeur des actions, la volatilité attendue de la valeur de l'action sur la durée de vie de l'instrument et le comportement actuel et futur des détenteurs de ces instruments. Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité lors de l'utilisation d'un modèle d'évaluation d'options pour évaluer la juste valeur des paiements fondés sur des actions conformément à la norme IFRS 2 *Paiement fondé sur des actions.*
    - Les hypothèses de valorisation retenues sont présentées en note 11.

- La détermination de la juste valeur des Bons de Souscription d'Actions émises au profit de Negma :

    - La détermination de la juste valeur des instruments de capitaux propres émis à Negma est basée sur le modèle Black & Scholes de valorisation d'option qui prend en compte des hypothèses sur des variables complexes et subjectives. Ces variables incluent notamment la valeur des titres de la Société et la volatilité attendue du cours de l'action sur la durée de vie

de l'instrument. Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité découlant de l'utilisation d'un modèle de valorisation d'options dans la détermination de la juste valeur des dérivés passifs et des instruments de capitaux propres conformément aux normes IAS 32 *Instruments Financiers – Présentation* (« IAS 32 ») et IFRS 9 ; et
    - Les hypothèses de valorisation retenues sont présentées en note 12.2.

- La détermination de la juste valeur des obligations convertibles et des obligations non convertibles émises au profit de Kreos avec des Bons de Souscription d'Actions attachés :

    - La détermination de la juste valeur des dérivés passif liés à l'option de conversion octroyé à Kreos et aux bons de souscription émis au profit de Kreos est basée sur le modèle Black & Scholes de valorisation d'option qui prend en compte des hypothèses sur des variables complexes et subjectives. Ces variables incluent notamment la valeur des actions de la Société, la volatilité attendue du prix de l'action pendant la durée de vie de l'instrument, et le comportement présent et futur des détenteurs de ces instruments. Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité découlant de l'utilisation d'un modèle de valorisation d'options dans la détermination de la juste valeur des dérivés passifs et des instruments de capitaux propres conformément aux normes IAS 32 *Instruments Financiers – Présentation* (« IAS 32 ») et IFRS 9. La juste valeur de la composante dette des obligations convertibles a été déterminée par l'actualisation des flux futurs à un taux de marché (donnée non observable). La comptabilisation des pertes différées résultantes de ces valorisations fait appel par conséquence au jugement ; et
    - Les hypothèses valorisation retenues sont présentées à la note 12.2.

- La détermination de la juste valeur des obligations convertibles en action et/ou remboursables en numéraire assorties de Bons de Souscription d'Actions émises au profit de Negma et des obligations convertibles en actions ordinaires et/ou remboursables en numéraire à Atlas
    - La détermination de la juste valeur des obligations convertibles émises à Negma et Atlas est basée sur le modèle binomial de valorisation d'option qui prend en compte des hypothèses et des variables non observables. Ces variables incluent notamment la valeur des titres de la Société, la volatilité attendue du cours de l'action sur la durée de la maturité attendue de l'instrument et le comportement présent et futur de la Société et des détenteurs de ces instruments. Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité découlant de l'utilisation d'un modèle de valorisation d'options dans la détermination de la juste valeur des obligations convertibles conformément à la norme IFRS 9 et IAS 32 ; et
    - Les hypothèses de valorisation retenues sont présentées en note 12.2.

- Non reconnaissance des impôts différés actifs net des impôts différés passifs :
    - La détermination du montant des impôts différés actifs pouvant être reconnus nécessite que le management fasse des estimations à la fois sur la période de consommation des reports déficitaires, et sur le niveau des bénéfices imposables futurs, au regard des stratégies en matière de gestion fiscale ; et
    - Les principes comptables appliqués par la Société en termes de reconnaissance des impôts différés actif sont précisés en note 2.23.

2.5 Périmètre et méthode de consolidation

Biophytis contrôle toutes les entités légales incluses dans la consolidation.

Un investisseur consolide une entité s'il est exposé ou a droit aux rendements variables résultant de son implication dans l'entité et si le contrôle qu'il détient sur cette entité lui permet d'influer sur ses rendements. Ce principe s'applique à toutes les entités, y compris les entités structurées.
Pour être considéré comme contrôlant une entité, un investisseur doit détenir cumulativement :

- Le contrôle sur l'entité, c'est à dire lorsqu'il a des droits effectifs qui lui confèrent la capacité actuelle de diriger les activités de l'entité qui ont une incidence importante sur les rendements ;
- L'exposition ou droit à des rendements variables en raison de ses liens avec l'entité ; et
- La capacité d'exercer son contrôle sur l'entité de manière à influer sur le montant des rendements qu'il obtient.

Les filiales sont consolidées à compter de la date à laquelle la Société en acquiert le contrôle. Elles sont déconsolidées à compter de la date à laquelle le contrôle cesse d'être exercé.
Les transactions et les soldes intragroupe sont éliminés. Les états financiers des filiales sont préparés sur la même période de référence que ceux de la société mère et sur la base de méthodes comptables homogènes.
A la date de publication de ces états financiers consolidés, la Société a le contrôle sur deux filiales :

- Instituto Biophytis Do Brasil, société de droit brésilien immatriculée dans l'état de Sao Paulo, créée en juillet 2006 et détenue à 94,6% ; et
- Biophytis Inc., société de droit américain immatriculée dans l'état du Delaware, créée en septembre 2015 et détenue à 100%.

2.6 Conversion des monnaies étrangères

Pour chaque entité, la Société détermine la monnaie fonctionnelle et les éléments inclus dans les états financiers de chaque entité sont mesurés en utilisant cette monnaie fonctionnelle.
Les états financiers de la Société sont établis en euro (€) qui est la monnaie de présentation de la Société.

2.6.1 Comptabilisation des transactions en monnaie étrangère

Les transactions en monnaie étrangère sont converties dans la monnaie fonctionnelle de la société en appliquant le cours de change en vigueur à la date des transactions. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaie étrangère à la date de clôture sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change à cette date.
Les gains et pertes de change résultant de la conversion d'éléments monétaires correspondent à la différence entre le coût amorti libellé dans la monnaie fonctionnelle à l'ouverture de la période, ajusté de l'impact du taux d'intérêt effectif et des paiements sur la période, et le coût amorti libellé dans la monnaie étrangère converti au cours de change à la date de clôture.
Les actifs et passifs non monétaires libellés en monnaie étrangère qui sont évalués à la juste valeur sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change de la date à laquelle la juste valeur a été déterminée. Les écarts de change résultant de ces conversions sont comptabilisés en résultat, à l'exception des écarts résultant de la conversion des instruments de capitaux propres disponibles à la vente, d'un passif financier désigné comme couverture d'un investissement net dans une activité à l'étranger, ou d'instruments qualifiés de couverture de flux de trésorerie, qui sont comptabilisés directement en capitaux propres.

2.6.2 Conversion des états financiers des filiales étrangères

Les états financiers des entités pour lesquelles la monnaie fonctionnelle n'est pas l'euro sont convertis de la façon suivante :

- Les actifs et passifs sont convertis au taux de clôture de l'exercice ;
- Les éléments du compte de résultat sont convertis au taux moyen de la période ; et
- Les éléments de capitaux propres sont convertis au taux historique.

Les différences de change résultant de la conversion à des fins de consolidation sont comptabilisées dans les capitaux propres en « réserve de conversion ».

Les taux de change utilisés pour la préparation des états financiers consolidés sont les suivants :

TAUX DE CHANGE	Taux de clôture		Taux moyen	
(devise pour 1 €)	31/12/2020	31/12/2021	2020	2021
BRL	6,3735	6,3101	5,8943	6,3778
USD	1,2271	1,1326	1,1422	1,1827

2.7 Impact de la crise sanitaire COVID-19 sur les comptes au 31 décembre 2021

La Société a, comme beaucoup d'autres entreprises, connu des perturbations en raison de la pandémie de COVID 19. Compte tenu des changements rapides associés à la COVID-19, nous avons pris et continuons de prendre les précautions nécessaires pour protéger nos employés, nos partenaires et nos opérations. Par exemple, la Société a encouragé ses employés en France et aux États-Unis à travailler à domicile et à organiser des réunions et des événements de manière virtuelle dans la mesure du possible. La Société a également imposé des restrictions sur les voyages, qui sont maintenant limitées aux seuls impératifs professionnels.

Les études cliniques en cours et prévues de la Société ont été touchées par la COVID-19. L'essai SARA-INT de la Société sur la sarcopénie a été impacté par l'émergence de la COVID 19 et les confinements ultérieurs en Belgique et dans plusieurs États américains (Californie et New York en particulier). Au vu des différentes mesures adoptées par les gouvernements et les autorités sanitaires pour restreindre les déplacements et protéger la sécurité des patients, la Société a dû adapter son protocole SARA-INT afin d'assurer la continuité de l'essai, notamment en clôturant toutes les activités sur site, en les remplaçant par des appels téléphoniques, en organisant la livraison du Produit Expérimental au domicile des patients, et l'extension du traitement de six à neuf mois pour certains patients. Malgré les interruptions des visites d'étude sur site et d'autres perturbations imposées en raison de la pandémie de COVID 19, la Société a été en mesure de retenir la plupart des participants à l'étude. Le dernier patient a terminé sa dernière visite de traitement en décembre 2021. Malgré les obstacles, un total de 203 participants ont terminé l'étude SARA-INT. Cependant, seuls 106 patients ont pu effectuer le test de marche de 400 m, qui était le critère d'évaluation principal de notre étude.

De plus, notre programme MYODA en DMD et notre programme MACA pour la DMLA sèche, tous deux prévus pour 2022 et 2023, pourraient être retardés en cas de résurgence de la COVID-19 ou d'émergence de nouvelles souches résistantes aux vaccins.

L'achèvement du recrutement de patients pour l'essai COVA de la Société pour traiter les patients atteints de COVID 19 dépendra également fortement de l'évolution de la pandémie (y compris l'émergence de nouvelles souches résistantes aux vaccins), car notre population cible est constituée de patients hospitalisés souffrant de maladies respiratoires graves.

2.8 Immobilisations incorporelles

2.8.1 Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charges lorsqu'ils sont encourus. Les frais engagés sur des projets de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque les critères suivants sont remplis :

- Il est techniquement possible d'achever l'immobilisation incorporelle afin qu'elle soit disponible pour l'utilisation ou la vente ;
- La direction envisage d'achever l'immobilisation incorporelle, de l'utiliser ou de la vendre ;
- Il y a une possibilité d'utiliser ou de vendre l'immobilisation incorporelle ;
- Il peut être démontré que l'immobilisation incorporelle générera des avantages économiques futurs probables ;
- Les ressources techniques, financières et autres ressources adéquates nécessaires à l'achèvement du développement, à l'utilisation ou à la vente de l'immobilisation incorporelle sont disponibles ;
- Les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement peuvent être mesurées de façon fiable.

Selon la direction de la Société, et en raison des incertitudes inhérentes au développement des candidats médicaments de la Société, les critères requis pour que les frais de développement soient reconnus comme un actif, tel que défini par IAS 38, « Immobilisations incorporelles », ne sont pas remplis.

2.8.2 Brevets et logiciels

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

2.8.3 Durée et charge d'amortissement

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

Eléments	Durée d'amortissement
Frais de développement	Durée d'utilisation estimée du projet
Brevets achetés	Durée d'utilisation estimée des brevets
Metabrain	*19 ans*
Iris Pharma	*20 ans*
Stanislas Veillet (BIO101)	*19 ans*
Logiciels	3 à 5 ans

La valeur des immobilisations incorporelles est testée dès qu'un risque de perte de valeur est identifié. L'examen d'indicateurs quantitatifs et qualitatifs, dont les principaux sont des indicateurs relatifs au développement du portefeuille de recherche et développement, à la pharmacovigilance, aux litiges relatifs aux brevets et à l'arrivée de produits concurrents, est effectué à chaque date d'arrêté. S'il existe une indication interne ou externe de perte de valeur, Biophytis évalue la valeur recouvrable de l'actif. Le test consiste à comparer la valeur nette comptable de ces actifs avec leur valeur recouvrable. Lorsque la valeur nette comptable d'un actif excède sa valeur recouvrable, une perte de valeur est comptabilisée pour la différence.

2.9 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires) ou à leur coût de production par la Société.

Les éléments d'actif sont amortis linéairement sur leur durée réelle d'utilisation.
Ils sont amortis linéairement sur les durées suivantes :

Eléments	Durée d'amortissement
Installations générales, agencements, aménagements	3 à 15 ans
Installations techniques, matériel et outillages	5 à 7 ans
Matériel de bureau et informatique	3 à 5 ans
Mobilier	3 à 5 ans
Matériel de transport	3 à 5 ans

La charge d'amortissement des immobilisations corporelles est comptabilisée au compte de résultat consolidé dans la catégorie :

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

2.10 Contrats de location

Les biens financés par des contrats de location au sens de la norme IFRS 16 relative aux contrats de location qui ne répondent pas aux critères d'exemptions de comptabilisation pour les locataires (contrats de location d'actifs de « faible valeur » et contrats de courte durée, inférieure à 12 mois) sont comptabilisés à l'actif dans l'état de situation financière. La dette correspondante est inscrite en « Dettes financières ».
Les paiements effectués pour les contrats de location qui répondent aux critères d'exemptions sont constatés en charges au compte de résultat de manière linéaire sur la durée du contrat.

2.11 Valeur recouvrable des actifs non courants

Les actifs ayant une durée d'utilité indéterminée ne sont pas amortis et sont soumis à un test annuel de dépréciation.

Les actifs amortis sont soumis à un test de dépréciation chaque fois qu'il existe un indice interne ou externe montrant qu'un actif a pu perdre de sa valeur.
Les indices de pertes de valeurs regroupent notamment :

- Des résultats mitigés ou négatifs des essais précliniques et cliniques ;
- Le décalage significatif ou le non-respect du planning de développement des essais cliniques.

2.12 Actifs financiers

Au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2021, les actifs financiers de la Société sont classés en deux catégories selon leur nature et l'intention de détention, conformément à IFRS 9 :

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

Tous les actifs financiers sont initialement comptabilisés à la juste valeur augmentée des coûts d'acquisition. Tous les achats et ventes d'actifs financiers sont comptabilisés à la date de règlement.

Les actifs financiers sont décomptabilisés à l'expiration des droits à percevoir des flux de trésorerie sur ces actifs ou lorsqu'ils ont été cédés et que la Société a transféré quasiment tous les risques et les avantages inhérents à la propriété.

Les actifs financiers liés aux dépôts de garantie et les dettes financières correspondantes sont présentés séparément conformément à la norme IAS 32.

Actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat

Les actifs financiers à la juste valeur par résultat sont constitués :

- de la trésorerie et des équivalents de trésorerie au 31 décembre 2021 et 2020 ;
- des dépôts à terme classés en actifs financiers courants au 31 décembre 2021 ;

Les gains ou les pertes issus des variations de valeur des « actifs financiers à la juste valeur par résultat » sont présentés dans le « résultat financier » dans le compte de résultat de la période au cours de laquelle ils surviennent.
D'autres actifs peuvent également être volontairement classés dans cette catégorie.

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

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

2.13 Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comptabilisés dans l'état de situation financière comprennent les disponibilités bancaires, les disponibilités en caisse et les dépôts à court terme ayant une échéance initiale de moins de trois mois.

Les équivalents de trésorerie sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont détenus dans le but de répondre à des engagements de trésorerie à court terme. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées en « résultat financier ».

2.14 Juste valeur des instruments financiers

Les emprunts et les dettes financières (hors dérivé passif et obligations convertibles émis au profit de Negma et Atlas) sont initialement comptabilisés à la juste valeur et ultérieurement évalués au coût amorti en appliquant la méthode du taux d'intérêt effectif (TIE).

Les obligations convertibles émis au profit de Negma et Atlas ont été évalués à la juste valeur par le biais du compte de résultat conformément à la norme IFRS 9.

La juste valeur des créances clients et des dettes fournisseurs est assimilée à leur valeur au bilan, compte tenu des échéances très courtes de paiement de ces créances. Il en est de même pour les autres créances et les autres dettes courantes.

La Société a défini trois catégories d'instruments financiers selon leurs méthodes d'évaluation et utilise cette classification pour présenter certaines des informations demandées par la norme IFRS 7 *Instruments financiers – informations à fournir* :

- Niveau 1 : instruments financiers cotés sur un marché actif ;
- Niveau 2 : instruments financiers dont les méthodes d'évaluation reposent sur des données observables ;
- Niveau 3 : instruments financiers dont les méthodes d'évaluation reposent entièrement ou partiellement sur des données non observables, une donnée non observable étant définie comme une donnée dont l'évaluation repose sur des hypothèses ou des corrélations qui ne se fondent ni sur des prix de transactions observables sur le marché sur le même instrument ni sur des données de marché observables à la date d'évaluation.

Les instruments financiers détenus par la Société reconnus à la juste valeur par résultat sont :

- Les dépôts à terme qui relèvent du niveau 1. ; et
- Les instruments financiers dérivés et les obligations convertibles émises au profit de Negma et Atlas (cf. note 12.2), qui sont classés en niveau 3.

2.15 Contrat de liquidité

À la suite de son introduction en bourse sur le marché Alternext Paris (devenu Euronext Growth Paris), la Société a signé un contrat de liquidité avec un établissement spécialisé afin de limiter la volatilité « intra day » de l'action Biophytis.

Dans ce cadre, la Société a confié 300 K€ à cet établissement afin que ce dernier prenne des positions à l'achat comme à la vente sur les actions de la Société. Les actions acquises au titre de ce contrat sont comptabilisées en actions propres de la Société pour leurs coûts d'acquisition.

Le résultat de cession de ces actions propres est enregistré dans les capitaux propres.

La réserve de trésorerie liée au contrat de liquidité est présentée en « autres actifs financiers non courants ».

2.16 Subventions publiques

Avances remboursables

La Société bénéficie d'avances remboursables. Le détail de ces aides est fourni en Note 12.1.

Elles sont comptabilisées conformément à IAS 20 *Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique*. Les avances financières consenties à des taux d'intérêts inférieurs au taux du marché sont évaluées au coût amorti conformément à IFRS 9 :

- L'avantage de taux est déterminé en retenant un taux d'actualisation correspondant à un taux de marché à la date d'octroi. Le montant résultant de l'avantage de taux obtenu lors de l'octroi d'avances remboursables est considéré comme une subvention enregistrée en produit dans l'état du résultat global ; et
- Le coût financier des avances remboursables calculé au taux de marché est enregistré ensuite en charges financières.

Les subventions correspondant à l'avantage de taux sont présentées en réduction de la catégorie « Recherche et développement ».

Ces avances sont enregistrées en « Dettes financières non courantes » et en « Dettes financières courantes » selon leur échéance. En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en subvention.

Subventions

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention.

Les subventions d'exploitation sont enregistrées en diminution des frais de recherche et développement.

Crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie de certaines dispositions du Code Général des Impôts français relatives aux crédits d'impôt recherche.

La Société bénéficie de crédits d'impôt recherche relatifs à des projets spécifiques (« crédit d'impôt recherche », ou « CIR »), accordés aux sociétés installées en France dans le but de favoriser la recherche scientifique et technique. Les entreprises dont les dépenses répondent aux critères requis reçoivent un crédit d'impôt qui (i) peut être déduit de l'impôt sur le résultat dû au titre de l'année où il a été octroyé, ainsi que pour les trois exercices suivants ou, (ii) dans certaines circonstances, il peut également être remboursé à la Société pour sa part excédentaire.
Si une société répond à certains critères de chiffre d'affaires, effectifs ou actifs qui lui permettent d'être considérée comme une entreprise de taille petite ou moyenne telle que définie par l'Union Européenne, elle peut demander le remboursement immédiat du crédit d'impôt recherche. Biophytis répond à ces critères.

La Société considère que le crédit d'impôt recherche octroyé par l'état français est une subvention publique, étant donné que ledit crédit est reçu indépendamment des paiements d'impôts de la Société. La Société comptabilise cette créance dans les autres créances courantes, étant donné le délai de remboursement attendu. Les crédits d'impôt recherche sont présentés dans le compte de résultat consolidé en diminution des frais de recherche et de développement.
Le crédit d'impôt recherche est sujet à des audits par les autorités fiscales françaises.

2.17 Créances

Les créances sont évaluées à leur valeur nominale.

Conformément aux dispositions d'IFRS 9 applicables au 1er Janvier 2018, les dépréciations couvrent les pertes attendues au lieu des pertes subies (comme précédemment). Aucune dépréciation n'a été considérée comme étant nécessaire à ce titre au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2021.
Les autres créances comprennent la valeur nominale du crédit d'impôt recherche qui est enregistrée lorsque les dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt recherche ont été engagées.

2.18 Capital

Le classement en capitaux propres dépend de l'analyse spécifique des caractéristiques de chaque instrument émis. Les actions ordinaires de la Société sont classées en capitaux propres.

Les coûts accessoires directement attribuables à l'émission d'actions sont comptabilisés, nets d'impôt, en déduction des capitaux propres.

2.19 Paiements en actions

Depuis sa création, la Société a mis en place plusieurs plans de rémunération dénoués en instruments de capitaux propres sous la forme de « bons de souscriptions d'actions » (« BSA ») ou « bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises » (« BSPCE ») attribués à des salariés et des membres du conseil d'administration.

En application de la norme IFRS 2 *Paiement fondé sur des actions,* le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis par le bénéficiaire.

La juste valeur des bons de souscription d'actions octroyés aux employés est déterminée par application du modèle Black-Scholes de valorisation d'options. Il en est de même pour les options octroyées à d'autres personnes physiques fournissant des services similaires, la valeur de marché de ces derniers n'étant pas déterminable.

L'ensemble des hypothèses ayant servi à la détermination de la juste valeur des plans est décrit en note 11.

2.20 Engagements sociaux

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

- Une indemnité de départ à la retraite versée par la Société lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ; et
- Le versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés par les cotisations des entreprises et des salariés (régime à cotisations définies).

Les régimes de retraite, les indemnités assimilées et autres avantages sociaux qui sont analysés comme des régimes à prestations définies (régime dans lequel la Société s'engage à garantir un montant ou un niveau de prestation défini) sont comptabilisés dans l'état de situation financière consolidé sur la base d'une évaluation actuarielle des engagements à la date de clôture, diminuée de la juste valeur des actifs du régime y afférent qui leur sont dédiés.

Cette évaluation repose sur l'utilisation de la méthode des unités de crédit projetées, prenant en compte la rotation du personnel et des probabilités de mortalité. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés dans les capitaux propres consolidés en « autres éléments du résultat global ».

Les paiements de la Société pour les régimes à cotisations définies sont constatés en charges du compte de résultat de la période à laquelle ils sont liés.

2.21 Provisions

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

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

2.22 Emprunts

Les passifs financiers sont classés en deux catégories et comprennent :

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

Passifs financiers comptabilisés au coût amorti

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

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2018, la Société a émis trois tranches d'emprunts non convertibles avec des BSA attachés à la première tranche.
Cet emprunt est composé d'une dette relative aux emprunts obligataires non convertibles (comptabilisée au coût amorti) et d'un instrument de capitaux propres relatifs aux BSA (évalué à la juste valeur à la date d'émission et comptabilisés en capitaux propres conformément à IAS 32 / IFRS 9).
La quatrième tranche d'obligations non convertibles a été émise au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019. Les coûts de transaction sont affectés à la composante dette et à l'instrument de capitaux propres au prorata de leurs valeurs estimées respectives.
Le traitement comptable de cet instrument financier composé est détaillé en note 12.2.3.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, la Société a émis des obligations non convertibles et des obligations convertibles au profit de Kreos. Les obligations non convertibles et la composante dette des obligations convertibles ont été comptabilisées initialement à la juste valeur, puis évaluées au coût amorti.

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

Au cours des exercices clos les 31 décembre 2020 et 2021, la Société a émis des obligations convertibles en actions ordinaires et/ou remboursables en espèces, avec des bons de souscription attachés à Negma et Atlas. Cet instrument financier comprend : une composante hybride liée aux obligations convertibles (évaluée à la juste valeur par le biais du compte de résultat conformément à IFRS 9) et un instrument de capitaux propres lié aux BSA (évalué à la juste valeur à la date d'émission dans les instruments de capitaux propres conformément à IAS 32).

Les coûts de transaction sont comptabilisés dans les charges financières à la date d'émission des obligations convertibles.

A la date d'émission, une perte (« Day one loss ») a été comptabilisée dans les charges financières pour la différence entre la juste valeur des obligations convertibles plus la juste valeur des BSA attachés (le cas

échéant) comme estimé par la Société d'une part, et le prix de la transaction (c'est-à-dire les encaissements reçus d'autre part).

Le traitement comptable de cet instrument financier hybride est détaillé dans les notes 12.2.1 et 12.2.2.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, la Société a émis trois tranches de l'emprunt conclu le 19 novembre 2021 avec Kreos, structuré en obligations non convertibles et en obligations convertibles.

Cet instrument financier comprend plusieurs composantes évaluées à la juste valeur par le biais du compte de résultat conformément à la norme IFRS 9 : un instrument dérivé passif lié à l'option de conversion de l'obligation convertible et un instrument dérivé passif lié aux bons de souscription.

Pertes différées à la date d'émission

A la date d'émission, l'évaluation à la juste valeur des obligations convertibles et des bons de souscription en actions émis au profit de Kreos a engendré la comptabilisation de pertes différées.

Comme la juste valeur de ces pertes à la date d'émission (« Day one loss ») est basée sur des données non observables (niveau 3), ces pertes à la date d'émission ont été reportées conformément à IFRS 9 B5.1.2A. Les pertes différées à la date d'émission ont été comptabilisées comme des actifs distincts sous les rubriques autres actifs financiers non courants et autres actifs financiers courants et sont amorties sur la durée de vie de l'instrument concerné par charge financière.

Le traitement de cet instrument hybride est détaillé en note 12.2.3.

2.23 Impôts sur les sociétés

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

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

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

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

2.24 Informations sectorielles

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

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

2.25 Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de Biophytis par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.

Le résultat dilué par action est déterminé en ajustant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de Biophytis et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives.

Si la prise en compte des instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BSPCE, obligations convertibles…) génère un effet anti-dilutif, ces instruments ne sont pas pris en compte.

Note 3 : Brevets et logiciels

(montants en milliers d'euros)	Brevets	Logiciels	Total
VALEURS BRUTES			
Etat de la situation financière au 31 décembre 2019	**2 930**	**32**	**2 962**
Acquisition	450	-	450
Cession	-	-	-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2020	**3 380**	**32**	**3 412**
Acquisition	272	-	272
Cession	-	-	-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2021	**3 652**	**32**	**3 684**
AMORTISSEMENTS			
Etat de la situation financière au 31 décembre 2019	**547**	**15**	**562**
Augmentation	168	9	177
Diminution	-	-	-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2020	**715**	**24**	**739**
Augmentation	180	8	188
Diminution	-	-	-
Etat de la situation financière au 31 décembre 2021	**895**	**32**	**927**
VALEURS NETTES COMPTABLES			
Au 31 décembre 2019	**2 383**	**17**	**2 400**
Au 31 décembre 2020	**2 665**	**8**	**2 673**
Au 31 décembre 2021	**2 757**	**-**	**2 757**

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application de la norme IAS 36 au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2021. La Société a déterminé que l'épidémie du Covid-19 a eu un impact limité sur le développement des essais cliniques et donc sur les actifs de la Société.

La Société co-détient des quotes-parts de propriété de brevets avec des partenaires publics.

Dans le cadre de la signature du contrat de propriété intellectuelle signé avec le Directeur Général de la Société (cf. note 20.2), le total des droits d'utilisation de brevets acquis auprès du Directeur Général de la Société au 31 décembre 2021 s'élève à 1 350 K€ (1 080 K€ au 31 décembre 2020) et sont amortis sur une durée de 19 ans.

Sur ce montant, 270 K€ ont été versés au Directeur Général de la Société en 2019, 180 K€ en 2020 et 270 K€ en 2021. Le solde a été affecté à la souscription et à l'exercice des « BSA investisseurs » par le Directeur Général en 2020 (voir note 10).

Note 4 : Immobilisations corporelles

(montants en milliers d'euros)	Matériels et Outillages	Matériels et Outillages (droits d'utilisation)	Installations et agencements	Matériel de bureau, informatique, mobilier	Constructions (droits d'utilisation)	Total
VALEURS BRUTES						
Etat de la situation financière au 31 décembre 2019	**285**	**181**	**90**	**92**	**-**	**648**
Acquisition	30	-	-	5	-	35
Impact de change	(18)	-	(5)	(3)	-	(26)
Etat de la situation financière au 31 décembre 2020	**297**	**181**	**85**	**94**		**657**
Acquisition	43	-	29	-	500	572
Impact de change	-	-	-	2	-	2
Etat de la situation financière au 31 décembre 2021	**340**	**181**	**114**	**96**	**500**	**1 231**
AMORTISSEMENTS						
Etat de la situation financière au 31 décembre 2019	**190**	**143**	**71**	**59**	-	**463**
Augmentation	40	37	18	9	-	104
Impact de change	(18)	-	(4)	(1)	-	(23)
Etat de la situation financière au 31 décembre 2020	**212**	**180**	**85**	**67**		**544**
Acquisition	38	1	21	6	56	122
Impact de change	-	-	-	2	-	2
Etat de la situation financière au 31 décembre 2021	**250**	**181**	**106**	**75**	**56**	**668**
VALEURS NETTES COMPTABLES						
Au 31 décembre 2019	**95**	**38**	**19**	**33**	-	**185**
Au 31 décembre 2020	**85**	**1**	**-**	**26**	-	**114**
Au 31 décembre 2021	**90**	**-**	**8**	**21**	**444**	**563**

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application de la norme IAS 36 au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2021.

L'augmentation du droit d'utilisation des bâtiments en 2021 est due à la convention de location des locaux de la Société situés en France pour son siège social.

Au 31 décembre 2020, aucun passif relatif à des obligations locatives ni de droit d'utilisation n'a été reconnue, étant donné que le contrat de location avait une durée inférieure à 12 mois.

Fin août 2021, la Société a entamé une négociation avec l'Université de la Sorbonne en vue de conclure une nouvelle convention d'occupation pour son siège social. Les modalités du nouvel accord de location ont été finalisées à la fin de septembre 2021 (voir Note 21). Compte tenu de la finalisation des termes et conditions avec l'Université de la Sorbonne en septembre 2021 et d'une durée de location estimée comme étant supérieure à 12 mois, la Société a comptabilisé un actif de droit d'utilisation et un passif de location au 30 septembre 2021 conformément à IFRS 16.22.

La Société est raisonnablement certaine d'exercer l'option de prolongation de l'accord de location d'une période supplémentaire de 12 mois au maximum. Par conséquent, conformément à IFRS 16.18, la durée du contrat de location a été ainsi fixée à 2 ans soit jusqu'au 14 décembre 2023.

Compte tenu de la nature du droit d'utilisation (locaux) et de la durée (2 ans), la Société a déterminé un taux marginal d'emprunt de 2%.

Note 5 : Autres actifs financiers non courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Contrat de liquidité – solde en espèces	80	72
Dépôt de garantie relatif aux emprunts obligataires non convertibles (« Kreos contrat 2018 »)	320	-
Dépôt de garantie relatif au contrat de prêt « Kreos contrat 2021 » *(cf. note 12.2.3)*	-	104
Pertes différées lié à la composante dette de l'obligation convertible et des BSA émis au profit de Kreos en 2021	-	1 044
Autres dépôts de garantie	13	11
Total autres actifs financiers non courants	**413**	**1 251**

Les pertes différées à la date d'émission « Day one » liées à la composante dette des obligations convertibles et aux bons de souscription émis au profit de Kreos en 2021 ont été comptabilisées en 2021 à la date d'émission. Les pertes reportées "Day one" sont amorties sur la durée de vie des instruments concernés. Voir la note 12.2.3.

Note 6 : Autres actifs financiers courants

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Retenue préfinancement du CIR par NEFTYS (*cf. note 12*)	424	584
Dépôt de garantie relatif aux emprunts obligataires non convertibles (contrat « Kreos 2018 »)	-	320
Pertes différées lié à la composante dette de l'obligation convertible et des BSA émis au profit de Kreos en 2021		325
Dépôts à terme	12 500	-
Total autres actifs financiers courants	**12 924**	**1 229**

Au 31 décembre 2020, la Société détient trois dépôts à court terme pour un montant total de 12 500 K€ avec une maturité initiale de 6 mois :

- Un dépôt à court terme de 1 000 K€ avec une échéance en mars 2021 et un taux d'intérêt de 0,05 % ;
- Un dépôt à court terme de 3 000 K€ avec une échéance en mars 2021 et un taux d'intérêt de 0,05 % ; et
- Un dépôt à court terme de 8 500 K€ avec une échéance au 7 avril 2021 et un taux d'intérêt de 0,02 %.

Conformément aux dispositions d'IAS 7, ces dépôts à terme ont été classés en actifs financiers courants.

Au 31 décembre 2021, aucun dépôt à court terme n'a été comptabilisé en immobilisations financières.

Note 7 : Autres créances et charges constatées d'avance

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Crédit d'impôt recherche (1)	3 199	3 941
Taxe sur la valeur ajoutée	1 562	1 008
Charges constatées d'avance (2)	29	1 418
Fournisseurs - acomptes versés et fournisseurs débiteurs	127	125
Créances envers l'organisme CACEIS lié à l'exercice des BSA/BSPCE (3)	266	2
Divers	57	42
Total autres créances et charges constatées d'avance	**5 239**	**6 536**

(1) Le Crédit Impôt Recherche (« CIR »)

Sous certaines conditions (voir note 2.15), la créance relative au Crédit d'Impôt Recherche est remboursable par l'Etat l'année suivant celle de sa constatation, en l'absence de résultat taxable.
Les CIR pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2021 sont :

- CIR 2020 : 3 328 K€,
- CIR 2021 : 4 080K€.

En décembre 2020, une partie de la créance liée au CIR 2020 a été préfinancée par l'organisme spécialisée NEFTYS (Cf. détails note 12).
En décembre 2021, une partie de la créance liée au CIR 2021 a été préfinancée par l'organisme spécialisée NEFTYS (Cf. détails note 12).

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

(3) 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 266K€ au 31 décembre 2020 et de 2K€ au 31 décembre 2021.

Note 8 : Trésorerie et équivalents de trésorerie

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

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Comptes bancaires	3 347	16 926
Dépôts à terme	2 500	7 000
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	**5 847**	**23 926**

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont principalement en euros.

Au 31 décembre 2020, la Société détenait un dépôt à terme d'une valeur nominale de 2 500 K€ avec une échéance au 18 janvier 2021 rémunéré au taux de 0,03 %.
Au 31 décembre 2021, la Société possède deux dépôts à terme dont l'échéance initiale était d'un mois :

- Un dépôt à terme de 2 000 K€ avec une échéance au 1er janvier 2022, rémunéré au taux de 0,03% ;
- Un dépôt à terme de 5 000 K€ avec une échéance au 26 janvier 2022, rémunéré au taux de 0,03%.

Conformément aux dispositions d'IAS 7, ces dépôts à terme ont été classés en trésorerie et équivalent de trésorerie compte tenu qu'ils ont une échéance initiale de moins de trois mois, qu'il est possible de les convertir en un montant de trésorerie connu et qu'ils sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur.

Note 9 : Actifs et passifs financiers et effets sur le résultat

Les actifs et passifs de la Société sont évalués de la manière suivante pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2021, respectivement, en reflétant la classification prévue par la norme en vigueur pour chaque période :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021		Valeur - état de situation financière selon IFRS 9	
	Valeur Etat de Situation financière	Juste Valeur	Juste-valeur par le compte de résultat	Coût amorti
Actifs financiers non courants (hors pertes différées)	187	187	-	187
Autres créances (hors charges constatées d'avance)	5 119	5 119	-	5 119
Actifs financiers courants (hors pertes différées)	905	905	-	905
Trésorerie et équivalents de trésorerie	23 926	23 926	23 926	-
Total actifs	**30 137**	**30 137**	**23 926**	**6 211**
Dettes financières non courantes	6 293	6 386	-	6 386
Dérivés passifs non courants	916	916	916	-
Dettes financières courantes	12 370	12 370	6 627	5 743
Dérivés passifs courants	788	788	788	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	7 606	7 606	-	7 606
Dettes fiscales et sociales	1 998	1 998	-	1 998
Autre créditeurs et dettes diverses	381	381	-	381
Total passifs	**30 352**	**30 445**	**8 331**	**22 114**

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020 (retraité) (1)		Valeur - état de situation financière selon IFRS 9	
	Valeur Etat de Situation financière	Juste Valeur	Juste-valeur par le compte de résultat	Coût amorti
Actifs financiers non courants	413	413	-	413
Autres créances	5 210	5 210	-	5 210
Actifs financiers courants	12 924	12 924	-	12 924
Trésorerie et équivalents de trésorerie	5 847	5 847	5 847	-
Total actifs	**24 394**	**24 394**	**5 847**	**18 547**
Dettes financières non courantes	1 833	1 833	-	1 833
Dettes financières courantes (retraitées)	13 219	13 219	7 357	5 862
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	7 985	7 985	-	7 985
Total passifs	**23 037**	**23 037**	**7 357**	**15 680**

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

Les impacts des actifs et passifs financiers de la Société sur le compte de résultat consolidé s'analysent comme suit pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2021 :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020 (retraité) (1)		31/12/2021	
	Intérêts	Variation de juste valeur	Intérêts	Variation de juste valeur
Passifs				
Dérivés passifs	-	-	-	(174)
Passifs évalués à la juste valeur : emprunts obligataires	-	(10 080)	-	(1 701)
Passifs évalués au coût amorti : emprunts obligataires non convertibles et composante dette de l'emprunt obligataire convertibles	(817)	-	(565)	-
Passifs évalués au coût amorti : avances	(24)	-	(33)	-

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

Note 10 : Capital

	31/12/2020	31/12/2021
Capital (en milliers d'euros)	20 151	27 191
Nombre d'actions en circulation	100 757 097	135 953 657
Valeur nominale par action (en euros)	0,20 €	0,20€

Capital social et prime d'émission

Au 31 décembre 2021, le capital social de la Société est fixé à 27 190 131,40 €, divisé en 135 953 657 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

Ce nombre s'entend hors bons de souscription d'actions (« BSA ») et « bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises » (« BSPCE ») octroyés à certains salariés et à certains membres du conseil d'administration de la Société et non encore exercés.

Au 31 décembre 2021, la prime d'émission s'élève à 27 781 K€. Elle inclut la comptabilisation des frais relatifs aux augmentations de capital pour 2 099 K€ qui sont principalement des frais encourus dans le cadre du projet d'introduction en bourse au Nasdaq.

L'assemblée générale mixte du 10 mai 2021 a décidé d'imputer la prime d'émission en report à nouveau pour un montant de 17 505 K€.

Evolution du capital social

Pour l'exercice clos au 31 décembre 2020

La Société a procédé à plusieurs augmentations de capital par placements privées d'un montant global de 23 486 K€ impactant pour 9 859 K€ le capital et pour 13 627 K€ la prime d'émission.

Elles se décomposent 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 octobre 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€, avec une prime d'émission de -6 K€.
- 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 9 208 K€.

- Suite au justement en date du 7 mai 2020, 41 obligations détenues par Negma ont été converties en actions nouvelles générant l'émission de 2 050 000 actions d'une valeur nominale de 0,20 €, soit une augmentation de capital de 410 K€ et une prime d'émission de 984 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 ont été reconnus en moins des capitaux propres pour respectivement 2 709 K€ et 787 K€.

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€.

Pour l'exercice clos au 31 décembre 2021

Le 12 février 2021, Biophytis a annoncé la clôture de l'Offre ADS. Le produit brut du placement s'est élevé à 20 100 K$ (16 584 K€ en utilisant le taux de change de 1,00 $ = 1,212 $ le 12 février 2021, date de clôture) et le produit net total de Biophytis, après déduction des escomptes et commissions de souscription, des frais de gestion et des autres frais d'offre payables par la Société, s'est élevé à environ 16,35 millions de dollars (13,49 millions d'euros en utilisant le taux de change de 1,00 $ = 1,212 $ le 12 février 2021, date de clôture). Tous les titres vendus dans le cadre du placement ADS ont été offerts par Biophytis. Cette opération a généré l'émission de 12 000 000 actions correspondant à une augmentation de capital de 2 400 K€ et une prime d'émission de 14 184 K€.

Le 30 juillet 2021, 4 950 000 actions nouvelles ont été émises au profit de Negma générant une augmentation de capital de 990 K€ et une prime d'émission de 2 629 K€ (voir note 12.2.1).

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, 376 obligations détenues par Atlas ont été converties en actions nouvelles générant l'émission de 16 379 256 actions au prix de 0,20 €, représentant une augmentation de capital de 3 276 K€ et une prime d'émission de 7 664 K€ (sur la base de la juste valeur des actions émises à la date de conversion.

Les frais engagés au cours de la période par la Société dans le cadre du placement ADS en février 2021 ont été comptabilisés en diminution des capitaux propres pour 2 099 K€.
Suite à l'exercice des bons de souscription au cours de la période, le capital social a été augmenté de 373 K€ par l'émission de 1 867 304 actions nouvelles, avec une prime d'émission d'un montant total de 369 K€.

Distribution de dividendes

La société n'a procédé à aucune distribution de dividendes au cours des exercices clos au 31 décembre 2020 et 31 décembre 2021.

Gestion du capital

La politique de la Société consiste à maintenir une base de capital solide afin de préserver la confiance des investisseurs, des créanciers et de soutenir le développement futur de l'activité.

A ce titre, un contrat de liquidité a été signé avec la Banque Parel.

Au titre de ce contrat de liquidité :

- 100 793 actions propres (50K€) ont été comptabilisées en déduction des capitaux propres au 31 décembre 2021 contre 48 228 actions propres (43 K€) comptabilisés en déduction des capitaux propres au 31 décembre 2020 ;
- 72 K€ de liquidités figuraient en autres actifs financiers non courants au 31 décembre 2021 contre 80K€ au 31 décembre 2020.

Note 11 : Bons de souscriptions d'actions et bons de souscriptions d'actions de parts de créateurs d'entreprise

Bons de souscription d'actions attribués à des investisseurs

Le 10 juillet 2015, dans le cadre du contrat d'emprunt obligataire BIOPHYTIS$_{2015D}$, la Société a attribué à des investisseurs 270 414 BSA$_{2015D}$ pour un prix d'émission total non remboursable de 162 K€. Ces BSA donnent le droit d'acquérir un nombre fixe d'actions de la Société au prix d'exercice de 6 € et ont une maturité de 4 ans. En conséquence, conformément à IAS 32, ils sont considérés comme des « instruments de capitaux propres » et sont enregistrés à leur prix d'émission dans les capitaux propres de la Société.

En avril 2020, la Société a décidé la réalisation d'une offre au public de BSA. L'objectif principal de l'opération est d'associer les investisseurs au nouveau programme COVA et au développement futur de la Société.

A l'issue de l'opération, 7 475 708 BSA$_{2020}$ ont été émis après exercice complet de la clause d'extension.
Le prix de souscription a été de 0,06 euro par BSA. Les BSA sont exerçables sur une période de 5 ans à compter du 30 avril 2020 au prix d'exercice de 0,27€ par action nouvelle.

Chaque BSA donnera droit à son titulaire le droit de souscrire à une nouvelle action ordinaire de la Société. Le montant total des souscriptions s'est élevé 449 K€ en 2020. Au cours des périodes closes les 31 décembre 2020 et 2021, des BSA ont été exercés pour respectivement 1 042 K€ et 303 K€.

Le Directeur Général de la société a participé en 2020 à la souscription et à l'exercice des « BSA investisseurs » qui a été réglé par un montant de 630 K€ dû au Directeur Général dans le cadre de l'accord sur la propriété industrielle (voir note 3 et 20.2) (177 K€ pour la souscription des BSA et 453 K€ pour l'exercice des BSA).

Ces BSA sont considérés comme des instruments de capitaux propres et sont enregistrés dans les capitaux propres au prix de souscription conformément à la norme IAS 32.

Evolution du nombre de bons en circulation
L'évolution du nombre de bons en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2020 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2019	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2020	
BSA$_{2020}$	07/04/2020	-	7 475 708	(3 860 142)	-	3 615 566	3 615 566

L'évolution du nombre de bons en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2021 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2020	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2021	
BSA$_{2020}$	07/04/2020	3 615 566	-	(1 122 695)	-	2 492 871	2 492 871

Bons de souscription d'actions au profit de Bracknor

En 2017, la Société a émis des BSA au profit de Bracknor Fund Ltd au prix moyen d'exercice de 3,48 € par actions ordinaire dans le cadre d'un financement qui a été entièrement remboursée en 2017 et est maintenant résiliée. Le nombre d'actions pouvant être émises en cas d'exercice des BSA est de 442 477 actions ordinaires au 31 décembre 2021.

BSA émis à Negma Group

Voir note 12.2.1

Bons de souscription d'actions (« BSA »)
Le tableau ci-dessous récapitule les données relatives aux plans d'options émis ainsi que les hypothèses retenues pour la valorisation selon IFRS 2 :

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans			Hypothèses retenues		Valorisation totale IFRS2 initiale (Black &Scholes)
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice	Volatilité	Taux sans risque	
BSA$_{2017}$	21/07/2017	**72 000**	21/07/2021	3,30 €	59,95%	-0,62%	**K€153**

Tous les BSA émis dans le cadre des plans de rémunération en actions ont été définitivement acquis à la date d'attribution.

Evolution du nombre de bons en circulation
L'évolution du nombre de bons en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2020 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2019	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2020	
BSA$_{2017}$	21/07/2017	72 000	-	-	-	72 000	72 000

L'évolution du nombre de bons en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2021 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2020	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2021	
BSA$_{2017}$	21/07/2017	72 000	-	-	(72 000)	-	-

Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE »)

Le tableau ci-dessous récapitule les données relatives aux plans de BSPCE émis ainsi que les hypothèses retenues pour la valorisation selon IFRS 2 :

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans				Hypothèses retenues		
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Terme attendu	Prix d'exercice	Volatilité	Taux sans risque	Valorisation totale IFRS2 initiale (Black& Scholes) (en K€)
BSPCE$_{2017-1}$	21/07/2017	**227 000**	21/07/2021	3 ans	3,30 €	54,07%	-0,53%	**347**
BSPCE$_{2017-2}$	21/07/2017	**127 000**	21/07/2021	3 ans	3,30 €	57,25%	-0,65%	**421**
BSPCE$_{2019-1}$	03/04/2020	**1 333 333**	03/04/2026	2 ans	0,27 €	48,36%	-0,62%	**674**
BSPCE$_{2019-2}$	03/04/2020	**666 667**	03/04/2026	4 ans	0,27 €	53,32%	-0,56%	**356**
BSPCE$_{2020-1}$	22/12/2020	**999 393**	22/12/2026	2 ans	0,47 €	57,80%	-0,77%	**508**
BSPCE$_{2020-2}$	22/12/2020	**499 696**	22/12/2026	4 ans	0,47 €	57,91%	-0,77%	**284**
BSPCE$_{2021-1}$	15/09/2021	**2 919 415**	15/09/2027	1 an	0,73 €	79,11%	-0,73%	**677**
BSPCE$_{2021-2}$	15/09/2021	**1 459 707**	15/09/2027	2 ans	0,73 €	106,04%	-0,75%	**595**

Evolution du nombre de bons en circulation

L'évolution du nombre de BSPCE en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2020 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2019	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2020	
BSPCE2017-1	21/07/2017	148 000	-	-	-	148 000	148 000
BSPCE2017-2	21/07/2017	74 000	-	(2 152)	(9 000)	62 848	62 848
BSPCE2019-1	03/04/2020	-	1 333 333	(313 417)	(8 607)	1 011 309	1 011 309
BSPCE2019-2	03/04/2020	-	666 667	-	(4 304)	662 363	662 363
BSPCE2020-1	22/12/2020	-	999 393	-	-	999 393	999 393
BSPCE2020-2	22/12/2020	-	499 696	-	-	499 696	499 696
Total		**222 000**	**3 499 089**	**(315 569)**	**(21 911)**	**3 383 609**	**3 383 609**

L'évolution du nombre de BSPCE en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2021 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2020	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2021	
BSPCE2017-1	21/07/2017	148 000	-	-	(148 000)	-	-
BSPCE2017-2	21/07/2017	62 848	-	-	(62 848)	-	-
BSPCE2019-1	03/04/2020	1 011 309	-	(35 739)	(99 897)	875 673	875 673
BSPCE2019-2	03/04/2020	662 363	-	(17 870)	(49 948)	594 545	594 545
BSPCE2020-1	22/12/2020	999 393	-	(74 346)	(199 797)	725 250	725 250
BSPCE2020-2	22/12/2020	499 696	-	(37 173)	(99 898)	362 625	362 625
BSPCE2021-1	15/09/2021	-	2 919 415	-	(45 645)	2 873 769	2 873 769
BSPCE2021-2	15/09/2021	-	1 459 707	-	(22 823)	1 436 885	1 436 885
Total		**3 383 609**	**4 379 122**	**(165 128)**	**(728 856)**	**6 868 747**	**6 868 747**

La période d'acquisition des droits des plans de BSPCE émis est la suivante :

Type	Période d'acquisition des droits		
BSPCE2017-1	1/3 au 21/07/2017	1/3 au 21/07/2018	1/3 au 21/07/2019
BSPCE2017-2	1/3 au 21/07/2017	1/3 au 21/07/2018	1/3 au 21/07/2019
BSPCE2019-1	1/3 au 10/04/2020	1/3 au 10/04/2022	1/3 au 10/04/2024
BSPCE2019-2	1/3 au 10/04/2020	1/3 au 10/04/2022	1/3 au 10/04/2024
BSPCE2020-1	1/3 au 22/12/2020	1/3 au 22/12/2022	1/3 au 22/12/2024
BSPCE2020-2	1/3 au 22/12/2020	1/3 au 22/12/2022	1/3 au 22/12/2024
BSPCE2021-1	1/3 au 15/09/2021	1/3 au 15/09/2022	1/3 au 15/09/2023
BSPCE2021-1	1/3 au 15/09/2021	1/3 au 15/09/2022	1/3 au 15/09/2023

Attribution gratuite d'actions (« AGA »)

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans			Hypothèses retenues		
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice	Volatilité	Taux sans risque	Valorisation totale IFRS2 initiale (Black& Scholes) (en K€)
Actions gratuites2020	22/12/2020	**2 500 911**	N/A	N/A	N/A	N/A	**2 311**
Actions gratuites2021	15/09/2021	**6 631 068**	N/A	N/A	N/A	N/A	**4 936**

Evolution du nombre d'AGA en circulation

L'évolution du nombre d'AGA en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2020 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2019	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2020	
Actions gratuites$_{2020}$	22/12/2020	-	2 500 911	-	-	2 500 911	2 500 911
Total		**-**	**2 500 911**	**-**	**-**	**2 500 911**	**2 500 911**

L'évolution du nombre d'AGA en circulation sur l'exercice clos au 31 décembre 2021 s'analyse comme suit :

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation					Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2020	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2021	
Actions gratuites$_{2020}$	22/12/2020	2 500 911	-	-	-	2 500 911	2 500 911
Actions gratuites$_{2021}$	15/09/2021	-	6 631 068	-	-	6 631 068	6 631 068
Total		**2 500 911**	**6 631 068**	**-**	-	**9 131 979**	**9 131 979**

La période d'acquisition des droits des plans d'AGA émis est la suivante :

Type	Période d'acquisition des droits
Actions gratuites$_{2020}$	Période d'acquisition de 2 ans suivie d'une période de conservation de 2 ans
Actions gratuites$_{2021}$	Période d'acquisition de 1 an suivie d'une période de conservation de 1 an

Charges de paiements fondés sur des actions comptabilisées au titre des exercices clos au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2021

Type	31/12/2020				31/12/2021			
	Coût probabilisé du plan à date	Charge cumulée à l'ouverture	Charge de l'exercice	Charge cumulée à date	Coût probabilisé du plan à date	Charge cumulée à l'ouverture	Charge de la période	Charge cumulée à date
BSA$_{2017}$	153	153	-	153	153	153	-	153
BSPCE$_{2017-1}$	347	347	-	347	347	347	-	347
BSPCE$_{2017-2}$	369	369	-	369	369	369	-	369
BSPCE$_{2019-1}$	674	-	447	447	640	447	124	570
BSPCE$_{2019-2}$	356	-	52	52	320	52	62	113
BSPCE$_{2020-1}$	508	-	257	257	218	257	84	341
BSPCE$_{2020-2}$	284	-	1	1	435	1	42	43
BSPCE$_{2021-1}$	-	-	-	-	838	-	339	339
BSPCE$_{2021-2}$	-	-	-	-	419	-	169	169
Actions gratuites$_{2020}$	2 311	-	28	28	2 311	28	1 155	1 184
Actions gratuites$_{2021}$	-	-	-	-	4 936	-	1 447	1 447
Sous-total			**785**				**3 422**	
Contribution sociale (1)			2				308	
Total			**787**				**3 730**	

(1) Les actions gratuites sont soumises à une contribution sociale complémentaire à verser lors de l'attribution des actions gratuites au terme de la période d'acquisition des droits. Elle est comptabilisée linéairement sur la période d'acquisition des droits et revalorisée à chaque clôture en fonction du cours de l'action de la Société.

Cette contribution sociale, enregistrée en dettes de sécurité sociale et autres organismes sociaux (voir Note 15.2), s'élève à 310 K€ au 31 décembre 2021 contre 2 K€ au 31 décembre 2020 soit une variation de 308 K€ sur l'exercice 2021.

Note 12 : Emprunts et dettes financières

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020 (retraité) (1)	31/12/2021
Avances remboursables	893	906
Emprunts obligataires non convertibles	940	2 945
Emprunts obligataires convertibles	-	2 217
Dettes sur obligations locatives non courantes	-	225
Dettes financières non courantes	**1 833**	**6 293**
Dérivés passifs non courants	-	916

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020 (retraité) (1)	31/12/2021
Avances remboursables	274	377
Emprunts obligataires non convertibles	3 454	1 858
Emprunts obligataires convertibles	7 357	6 627
Dette relative au préfinancement d'une partie des créances de CIR **(2)**	2 134	3 287
Dettes sur obligations locatives courantes	-	221
Dettes financières courantes	**13 219**	**12 370**
Dérivés passifs courants	-	788

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

(2) Dette relative au préfinancement d'une partie des créances de CIR

En décembre 2020, une partie des créances liées au CIR 2020 a été préfinancées par l'organisme spécialisé FONDS COMMUN DE TITRISATION PREDIREC INNOVATION 2020 avec NEFTYS CONSEIL SARL comme arrangeur, ou 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, cf. note 6) ; 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 un montant de 2 134 K€ et 3 287 K€ respectivement au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2021.

Ventilation des dettes financières par échéance, en valeur de remboursement

Les échéances des dettes financières s'analysent comme suit :

(montants en milliers d'euros)	31/12/2021	Courant	Non courant	
		< 1 an	De 1 à 5 ans	> 5 ans
Avances remboursables	1 354	379	815	160
Emprunts obligataires non convertibles Kreos contrat 2018	944	944	-	-
Emprunts obligataires convertible et non convertible Kreos contrat 2021	6 176	1 000	5 176	-
Emprunts obligataires convertibles Atlas	5 600	5 600	-	-
Dettes sur obligations locatives	445	221	225	-
Dérivés passifs	1 704	788	916	-
Dette relative au préfinancement d'une partie des créances de CIR	3 450	3 450	-	-
Total dettes financières	**19 674**	**12 382**	**7 132**	**160**

12.1 Avances remboursables

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

(montant en milliers d'euros)	BPI - Sarcob	BPI - BIO 101	AFM - Téléthon	BPI – BIO 201	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**
(+) Encaissement	-	-	-	400	400
(-) Remboursement	(59)	(220)	-	-	(279)
Subventions	-	-	-	(38)	(38)
Charges financières	3	18	8	5	33
Au 31 décembre 2021	**56**	**474**	**386**	**367**	**1 283**

Ventilation des avances remboursables par échéance en valeur de remboursement

(montant en milliers d'euros)	BPI -Sarcob	BPI - BIO 101	AFM - Téléthon	BPI - BIO 201	Total
Au 31 décembre 2021	**59**	**495**	**400**	**400**	**1 354**
Part à moins d'un an	59	220	100	-	379
Part d'un an à 5 ans	-	275	300	240	815
Part à plus de 5 ans	-	-	-	160	160

12.1.1 Avance remboursable BPI France – projet « Sarcob »

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

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

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

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

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

Le calendrier de remboursement après prise en compte des modifications est le suivant :

- 13 K€ par trimestre du 30 juin 2020 au 31 mars 2021 (3 versements) ;
- 19,5 K€ par trimestre du 30 juin 2021 au 31 mars 2022 (4 versements) et
- 32,5 K€ par trimestre du 30 juin 2022 au 30 décembre 2022 (2 versements).

Les engagements donnés par la Société sont détaillés en note 21.2.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée à un taux de marché a été comptabilisée comme une subvention perçue de l'État.

12.1.2 Avance récupérable BPI France – projet « BIO 101 »

Le 28 novembre 2016, la Société a conclu un contrat avec BPI France pour une avance récupérable de 1 100 K€ versée en plusieurs tranches et ne portant pas intérêt pour la « production des lots cliniques, phase préclinique réglementaire et clinique de phase 1 de BIO101 pour le traitement de l'obésité sarcopénique ».

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

Suite à la réussite du projet, le calendrier initial de remboursement est le suivant :
55 K€ par trimestre du 31 décembre 2018 au 30 septembre 2023 (20 versements).Le prélèvement au titre du premier remboursement est intervenu début janvier 2019.

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

Le calendrier de remboursement après prise en compte des modifications est le suivant :

- 55 K€ par trimestre du 30 juin 2020 au 31 mars 2024 (11 versements).

Les engagements donnés par la Société sont détaillés en note 21.2.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée à un taux de marché été comptabilisée comme une subvention perçue de l'État.

12.1.3 Accord de collaboration avec l'AFM-Téléthon – projet « BIO 101 »

Biophytis a conclu un accord de collaboration avec l'AFM-Téléthon qui entre 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.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée à un taux de marché a été comptabilisée comme une subvention perçue de l'État.

12.1.4 Avance remboursable BPI France – projet « BIO 201 »

Le 23 août 2019, la Société a conclu un accord avec BPI France pour une avance conditionnelle sans intérêt de 600 K€ payable par versements échelonnés pour son programme MACA de Macuneos (BIO201) en dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sèche. La réception de cette avance a été soumise à des conditions financières qui ont été remplies en avril 2021.
La Société a reçu 400 K€ en avril 2021 dans le cadre de cet accord. Le reste de l'avance sera réceptionné lors de la finalisation du programme.
Le remboursement de l'avance remboursable dépend de la bonne réalisation du projet :

- en cas d'échec technico-économique, un remboursement minimum de 240 K€ sera due par la Société à la fin du programme (36 mois après la réception des premières avances remboursables) ; et
- en cas de réussite technico-économique, un remboursement est prévu sur une période de 5 ans à compter de septembre 2022.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée à un taux de marché a été comptabilisée comme une subvention perçue de l'État.

Dans le cadre de cet accord, la Société avait le droit de recevoir une subvention de 380 K€, dont 260 K€ ont été reçus en avril 2021. Au 31 décembre 2021, cette subvention était comptabilisée en tant que produit constaté d'avance pour 178 K€ puisque la société a engagé, au 31 décembre 2021, des dépenses représentant 53% du budget du programme de recherches et développement (voir note 15.3).

12.2 Emprunts obligataires convertibles et non-convertibles

12.2.1 Emprunt obligataire convertibles Negma

(montants en milliers d'euros)	NEGMA ORNANEBSA
Au 31 décembre 2019 retraité (1)	**2 909**
(+/-) Variation de la juste valeur de la dette	5 304
(-) Actions cédées à la suite de la décision du 7 mai 2020	(1 394)
(-) Conversion réglée en trésorerie à la suite de la décision du 7 mai 2020	(378)
(+) Actions à retourner à Negma à la suite de la décision du 18 nov. 2020	1 212
(+) Restitution de trésorerie à la suite de la décision du 18 nov. 2020	378
(-) Conversion réglée avec émission d'actions	(674)
Au 31 décembre 2020 retraité (1)	**7 357**
(+/-) Variation de la juste valeur de la dette	(1 307)
(-) 2 050 000 actions remises le 13 août 2022 en application de la décision de justice du 16 juillet 2021	(1 521)
(-) 4 950 000 actions émises le 30 juillet 2022 en application de la décision de justice du 16 juillet 2021	(3 619)
(-) Conversion payée en sortie de trésorerie	(910)
Au 31 décembre 2021	**-**

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

Le 21 août 2019, la Société a signé un accord avec Negma Group Limited prévoyant jusqu'à 24 millions d'euros de financement de la Société par l'émission de plusieurs tranches d'obligations convertibles assorties de bons de souscription (ORNANEBSA), à la seule discrétion de la Société.

Principales caractéristiques des bons d'émission d'ORNANE NEGMA

Les 2 400 bons d'émission, d'une durée de 4 ans, obligent leur porteur à les exercer, sur demande de la Société, par tranches de 300 bons d'émission chacune. Chaque bon d'émission donne droit à 1 ORNANEBSA. Les 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. Les BSA seront immédiatement détachés de l'ORNANE une fois l'ORNANEBSA émis.

Principales caractéristiques des ORNANE

Les ORNANE ont une valeur nominale 10 000 euros et sont émises au pair. Elles ne portent pas d'intérêt et ont une maturité de 12 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, les ORNANE sont automatiquement converties.

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 = CA / CP, où

- « N » est le nombre d'actions résultant de la conversion,
- « CA » est la valeur nominale des ORNANE (soit 10 000 euros),
- « CP » est le prix de conversion (soit 92% du plus bas cours moyen pondéré des 15 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 = CA / CP x closing VWAP du jour de conversion.
Selon les termes de cette convention, lorsque le prix de conversion est inférieur à la valeur nominale de l'action, une pénalité de conversion s'applique.

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.

Conformément à cet accord, le Conseil d'administration a décidé l'émission des obligations convertibles et bons suivants au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019 :

- Une première tranche le 21 août 2019 de 300 ORNANE majorées d'une commission d'engagement de 30 ORNANE, assorties de bons de souscription d'actions portant sur 585 936 actions (BSA_{T1}), dégageant un produit brut pour la Société de 3 millions d'euros ; et
- Une deuxième tranche le 27 décembre 2019 de 300 ORNANE, dont 50 % ont été payés par Negma Group au 31 décembre 2019, dégageant un produit brut pour la Société de 1,5 M€ et assortis de BSA d'achat de 694 444 actions (BSA_{T2}).

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

A la suite de cette résiliation, Negma Group a entrepris une démarche contentieuse visant à obtenir de Biophytis le paiement d'un montant de 911 K€ et la livraison de 7 000 000 d'actions Biophytis que Negma Group estime devoir lui être livrées, au titre des seules ORNANES encore détenues par Negma Group sur Biophytis, correspondant à un emprunt de 1 400 K€ (140 bons avec une valeur nominale de 10 K€ chacun).

La somme de 911 K€ réclamée par Negma Group correspond aux pénalités contractuelles alléguées par Negma Group aux termes du Contrat Negma 2019, qui prévoyait le paiement de telles pénalités en cas de conversion des obligations en actions lorsque le cours de bourse est inférieur à la valeur nominale des actions. Biophytis a vigoureusement contesté cette action en justice et ses demandes de paiement et de livraison d'actions.

Au titre d'une ordonnance de référé en date du 7 mai 2020, Negma Group a obtenu une condamnation partielle, sous astreinte (d'un montant de 7 K€), de Biophytis au paiement de 378 K€ au titre du règlement selon les termes contractuels de l'accord de Negma Group sur les ORNANE pour lesquels Negma Group avait adressé un avis de conversion avant le 6 avril 2020, et à la livraison de 2 050 000 actions Biophytis.

Biophytis et Negma Group ont fait appel de la décision du tribunal de commerce de Paris.

Le 18 novembre 2020, la Cour d'appel de Paris a annulé la décision du mois de mai et a condamné Negma Group à restituer les 2 050 000 actions Biophytis précédemment livrées ainsi que la provision de 378 K€. Negma

Group a par ailleurs été condamné à verser des pénalités complémentaires à Biophytis pour un montant de 41 K€ comptabilisé en résultat financier sur l'exercice 2020.

Au 31 décembre 2020, la Société a reconnu le droit de recevoir 2 050 000 actions devant être restituée par Negma Group en capitaux propres pour 1 210 000 € en contrepartie de la comptabilisation d'une dette financière. Au 31 décembre 2020, la dette financière due à Negma Group s'élevait à 7 357 000 €, correspondant à 7 000 000 d'actions à la juste valeur (6 447 K€) et les pénalités contractuelles alléguées par NEGMA (910 K€).

Au cours de l'année 2020, 68 obligations détenues par Negma ont été converties en actions nouvelles générant l'émission de 3 400 000 actions selon la formule mentionnée ci-dessus pour la tranche 1 et la tranche 2.

Negma Group a par ailleurs exercé l'intégralité des BSA_{T2} au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2020 générant l'émission de 694 444 actions à un prix par action de 0,27€.

Le 16 mars 2021, le Tribunal de Commerce de Paris a rendu son jugement et condamné Biophytis à :

- payer à Negma Group une somme d'un montant en principal de 910 K€ au titre de pénalités contractuelles assorti d'un intérêt de retard calculé au taux LIBOR + 10% ;
- livrer à Negma Group 7 000 000 d'actions, sous astreinte de 50 K€ par jour de retard à compter du dixième jour après la signification du jugement pendant une période de 30 jours ; et
- payer à Negma Group 100 K€ au titre de l'article 700 du Code de procédure civile ainsi qu'aux dépens.

Biophytis a saisi le tribunal de commerce de Paris d'une requête au motif que le jugement n'a pas statué sur certaines demandes formulées par la Société dans le cadre de la procédure et a fait appel du jugement devant la cour d'appel de Paris.

Par ailleurs, en ce qui concerne l'exécution de ce Jugement, Biophytis a signifié à Negma Group une requête déposée auprès du Président de la Cour d'Appel de Paris demandant le sursis à exécution immédiate du Jugement ou, à défaut, sa modification. Les plaidoiries sur cette affaire ont eu lieu le 6 septembre 2021 et le tribunal est toujours en délibéré.

Entre-temps, le 24 juin 2021, Negma Group a assigné Biophytis devant le juge de l'exécution du Tribunal judiciaire de Paris aux fins d'obtenir (i) la liquidation de l'astreinte ordonnée par le jugement du 16 mars 2021 et portant sur la livraison par Biophytis de 7 000 000 d'actions et (ii) la fixation d'une astreinte définitive.

Aux termes d'un jugement du 16 juillet 2021, le juge de l'exécution du Tribunal judiciaire de Paris, statuant sur les demandes de Negma Group a partiellement fait droit aux demandes de Negma Group :

- Arrête à 1 500 K€ l'astreinte prononcée par le Jugement pour inexécution ;
- Condamne Biophytis à verser cette somme à Negma Group ;
- Assorti l'injonction faite à Biophytis par le Jugement d'une nouvelle astreinte provisoire de 50 K€ par jour de retard, à compter du dixième jour suivant la signification de ce jugement, pendant une durée de 30 jours ;
- Condamne Biophytis à verser à Negma Group 8 K€ au titre de l'article 700 du code de procédure civile ; et
- Condamne Biophytis aux dépens de l'instance.

Biophytis a exécuté l'ensemble de ses obligations au titre des deux jugements susvisés.
Au cours de la période, la Société a payé les pénalités contractuelles et l'astreinte pour inexécution infligé par le Jugement.

S'agissant en particulier de la livraison de 7 000 000 d'actions à Negma Group, Biophytis a :

- Livré en juillet 2021 à Negma Group les 2 050 000 actions créées et livrées à Negma Group en juin 2020 et restituées par Negma Group à Biophytis au titre de l'arrêt de la Cour d'appel de Paris en date du 18 novembre 2020, que Biophytis avait conservé en auto-détention ; et
- Emis 4 950 000 actions nouvelles au profit de Negma Group en août 2021 dans le cadre d'une augmentation de capital qui lui a été réservée sur la base de la 13ème délégation de l'assemblée générale du 10 mai 2021.

Biophytis a fait appel de ce jugement et, plus généralement, pris toutes les mesures pour sauvegarder ses intérêts.

Negma Group a également exercé tous les BSA_{T1} sur l'exercice 2021, générant l'émission de 585 936 actions nouvelles à un prix par action de 0,64€.

Traitement comptable

La Société a déterminé qu'elle ne pouvait pas estimer de manière fiable séparément la juste valeur de l'option de conversion intégrée dans les obligations convertibles et a donc conclu que l'ensemble du contrat hybride devait être évalué à la juste valeur par le biais du compte de résultat jusqu'au règlement.

Jusqu'au 31 décembre 2019, la juste valeur était évaluée à l'aide d'un modèle d'évaluation binomial. Compte tenu que la maturité des obligations était attendue comme courte, la perte à la date d'émission (« *Day one loss* ») (incluant la prime de remboursement et/ou la prime d'émission) était immédiatement comptabilisée en résultat.

Suite à la décision unilatérale de la Société de résilier le contrat avec Negma Group le 6 avril 2020, compte tenu des incertitudes associées à l'issue du litige en cours avec Negma, la Société a depuis évalué la dette envers Negma en fonction de la juste valeur des actions à émettre ainsi que des paiements contractuels supplémentaires résultant des demandes de conversion de Negma :

En juin 2020, la livraison de 2 050 000 actions résultant du jugement en référé de mai 2020 valorisé à 1 394 K€ a été traitée comme une conversion aux termes de notre accord avec Negma.

Au 31 décembre 2020, la dette financière due à Negma Group s'élevait à 7 357 K€ qui représentent 7 000 000 actions à la juste valeur (6 447 K€) et les pénalités contractuelles alléguées par Negma Group (910 K€).

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, Biophytis a :

- payé les pénalités contractuelles réclamées par NEGMA (910 K€) ;
- livré les 2 050 000 actions déjà créées (juste valeur de 1 521 K€) ;
- émis 4 950 000 actions nouvelles au profit de Negma Group (juste valeur de 3 619 K€).

Au 31 décembre 2021, le montant de la dette financière Negma Group est nul.

Le tableau ci-dessous résume les principales données utilisées pour évaluer la juste valeur des obligations convertibles :

NEGMA	Tranche 1			
	A la date d'émission (27/12/2019)	**Au 31/12/2019**	**Au 31/12/2020**	**Au 31/12/2021**
Nombre d'obligations en circulation	300	58	-	-
Nombre d'actions pouvant être émises lors de la conversion	6 976 744	3 222 222	-	-
Prix d'exercice	0,43 €	0,18 €	-	-
Terme attendu	3 mois	3 mois	-	-
Volatilité	83,16%	101,29%	-	-
Taux sans risque	-0,78%	-0,68%	-	-
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€)	**4 122**	**753**	**-**	**-**

NEGMA	Tranche 2			
	A la date d'émission (27/12/2019)	**Au 31/12/2019**	**Au 31/12/2020**	**Au 31/12/2021**
Nombre d'obligations en circulation	150	150	99	-
Nombre d'actions pouvant être émises lors de la conversion	7 500 000	7 500 000	7 000 000	-
Prix d'exercice	0,20 €	0,20 €	N/A	-
Terme attendu	3 mois	3 mois	N/A	-
Volatilité	119,15%	119,15%	N/A	-
Taux sans risque	-0,78%	-0,78%	N/A	-
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€)	**2 262**	**2 156**	**7 358**	**-**

À la date d'émission, la société a utilisé la valeur boursière de l'action Biophytis pour déterminer la valeur des obligations convertibles.

Lors de la conversion des obligations convertibles, la différence entre la juste valeur des dettes financières et la valorisation des actions émises au cours du jour (valeur boursière) est enregistrée en charges financières.

Aux termes de cette convention, lorsque le prix de conversion est inférieur à la valeur nominale de l'action, une pénalité de conversion s'applique.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019, la société a enregistré des pénalités de conversion de 301 K€ qui ont été considérées comme une conversion réglée avec un paiement en espèces enregistrée en charges financières.

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 à un prix fixe déterminé à la date d'émission des BSA.
Les bons de souscription émis à Negma dans le cadre de chaque tranche ont été comptabilisés à la juste valeur (selon le modèle de valorisation Black-Scholes) en instruments de capitaux propres à la date d'émission conformément à la norme IAS 32.

	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	5 ans	5 ans
Volatilité	83,16%	119,15%
Taux sans risque	-0,96%	-0,96%
Valeur de l'instrument de capitaux propres (en K€)	**175**	**111**

La Société a reconnu :

- Un impôt différé passif relatif à l'instrument de capitaux propres pour 80 K€ en 2019, 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 80 K€ en 2019 dans le compte de résultat consolidé.

12.2.2 Emprunt obligataire convertible Atlas

Emprunt obligataire convertible ATLAS – Contrat Atlas 2020

(montants en milliers d'euros)	**ATLAS ORNANE 2020**
Au 31 décembre 2019	**-**
(+) Encaissement net (2)	8 730
(+/-) Variation de juste valeur de la dette	4 776
(-) Remboursement	(863)
(-) Conversion	(12 643)
Au 31 décembre 2020 retraité (1)	**-**
(+) Encaissement net (2)	14 550
(+) Variation de la juste valeur de la dette	3 017
(-) Conversion	(10 940)
Au 31 décembre 2021	**6 627**

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS.

(2) Produit net de 8 730 K€ (prix de souscription de 97 % du nominal de 9 000 K€) en 2020 et produit net de 14 550 K€ (prix de souscription de 97 % du nominal de 15 000 K€) en 2021.

En avril 2020, la Société a signé un financement obligataire convertible d'un montant maximum de 24 M€ auprès d'Atlas pour poursuivre le développement de Sarconeos (BIO 101) par l'émission de multiples obligations convertibles sur une période de 3 ans. Ce contrat remplace le contrat signé avec Negma Group.
La Société 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.

Le 27 mai 2021, la Société a émis une quatrième et une cinquième tranche de 3 M€ chacune. Le 20 septembre 2021, la Société a émis une sixième et une septième tranche de 3 M€ chacune. Le 20 décembre 2021, la Société a émis une huitième et dernière tranche de 3 M€.

Ces obligations ont été émises avec une décote de 3% du nominal (soit 450 K€ pour la quatrième tranche, la cinquième tranche, la sixième tranche, la septième tranche et la huitième tranche réunies).

Une commission d'engagement de 375 K€ a été prélevée sur le produit de la première tranche. D'autres frais d'émission ont été supportés par la Société en 2020 pour environ 66 K€ (pour la première tranche, la deuxième tranche et la troisième tranche) et 125 K€ en 2021 (pour la quatrième tranche, la cinquième tranche, la sixième tranche, la septième tranche et la huitième tranche).

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 K€ 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 = CA / CP, où

- « N » est le nombre d'actions résultant de la conversion,
- « CA » est la valeur nominale des ORNANE, soit 25 K€,
- « CP » est le prix de conversion (c'est-à-dire 97 % du prix moyen pondéré par le volume le plus bas sur les 10 jours de bourse précédant la date à laquelle la conversion est demandée).

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

- « V » est le montant à rembourser au porteur.
- « CPr » 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.

Traitement comptable

La Société a déterminé qu'elle ne pouvait pas estimer de manière fiable séparément la juste valeur de l'option de conversion intégrée dans les obligations convertibles et a donc conclu que l'ensemble du contrat hybride devait être évalué à la juste valeur par le biais du compte de résultat jusqu'au règlement.

La juste valeur est évaluée à l'aide d'un modèle d'évaluation binomial. La maturité attendue des obligations étant courte, la perte à la date d'émission (« Day one loss ») (incluant la prime de remboursement et/ou la prime d'émission) est immédiatement comptabilisée en résultat.

Le tableau ci-dessous résume les principales données pour évaluer la juste valeur des obligations convertibles :

Option de conversion	**Tranche 1**		**Tranche 2**		**Tranche 3**	
ATLAS	**A l'émission (29/04/2020)**	**31/12/2020**	**A l'émission (19/06/2020)**	**31/12/2020**	**A l'émission (28/08/2020)**	**31/12/2020**
Nombre d'obligations en circulation	120	-	120	-	120	-
Prix d'exercice	0,94 €	-	0,75 €	-	0,62 €	-
Volatilité	85,54%	-	68,05%	-	48,60%	-
Taux sans risque	-0,57%	-	-0,55%	-	-0 59%	-
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€) retraité (1)	**4 031**	**-**	**4 001**	**-**	**3 542**	**-**

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

Option de conversion	**Tranche 4**		**Tranche 5**	
ATLAS	**A date d'émission (27/05/2021)**	**31/12/2021**	**A date d'émission (27/05/2021)**	**31/12/2021**
Nombre d'obligations en circulation	120	-	120	-
Prix d'exercice	0,89 €	-	0,89€	-
Volatilité	38,82%	-	38,82%	-
Taux sans risque	-0,63%	-	-0,63%	-
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€)	**3 456**	-	**3 456**	-

Option de conversion	**Tranche 6**		**Tranche 7**		**Tranche 8**	
ATLAS	**A l'émission (20/09/2021)**	**31/12/2021**	**A l'émission (20/09/2021)**	**31/12/2021**	**A l'émission (19/12/2021)**	**31/12/2021**
Nombre d'obligations en circulation	120	-	120	104	120	120
Prix d'exercice	0,74 €	0,46 €	0,74 €	0,46 €	0,44 €	0,46 €
Volatilité	46,34%	49,65%	46,34%	49,65%	59,48%	49,65%
Taux sans risque	-0,68%	-0,73%	-0,68%	-0,73%	-0,78%	-0,73%
Valeur de l'emprunt obligataire (en K€)	**3 518**	-	**3 518**	**3 077**	**3 646**	**3 550**

Au cours de l'exercice clos 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 cours de l'exercice clos au 31 décembre 2021, 376 obligations convertibles ont été converties selon la formule ci-dessus, entraînant l'émission de 16 379 256 actions nouvelles au titre des tranches 4, 5, 6 et 7.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2021, 224 obligations convertibles émises au profit d'Atlas n'ont pas été converties. Conformément au contrat Atlas 2020, toutes les ORNANE ont été délivrées à ATLAS.

Le tableau ci-dessous résume l'analyse de sensibilité sur le niveau de valorisation des obligations convertibles effectuée par le changement d'hypothèses au niveau de la volatilité :

Analyse de sensibilité	**Au 31 décembre 2021**			
	Tranche 7		**Tranche 8**	
Volatilité	85% sur 12 mois	61% sur 6 mois	85% sur 12 mois	61% sur 6 mois
Juste valeur des obligations convertibles (en K€)	**3 383**	**3 173**	**3 903**	**3 661**

Emprunt obligataire convertible ATLAS – Contrat Atlas 2021

En juin 2021, la Société a signé un nouveau financement obligataire convertible d'un montant maximum de 32 millions d'euros (8 tranches d'une valeur nominale de 4 millions d'euros chacune) avec Atlas (le « Contrat Atlas 2021 ») pour poursuivre le développement de Sarconeos (BIO 101) par l'émission de multiples obligations convertibles.

Le nouvel instrument de financement prévoit l'émission d'un maximum de 1 280 obligations avec option d'échange en numéraire et/ou de conversion en actions nouvelles ou existantes (ORNANE). Le financement total de 32 millions d'euros peut être tiré par Biophytis sur les trois prochaines années, sans engagement, au travers de huit tranches successives de 4 millions d'euros chacune. Cette facilité est destinée à sécuriser la trésorerie de la Société afin de poursuivre le développement de ses activités cliniques notamment la poursuite du développement de Sarconeos (BIO 101).

Le contrat de financement obligataire convertible avec ATLAS impose certaines restrictions opérationnelles et financières. Ces engagements peuvent limiter notre capacité et la capacité de nos filiales, dans certaines circonstances, à, entre autres :

- contracter un endettement supplémentaire ;
- créer ou encourir des privilèges ;
- vendre ou transférer des actifs ; et
- verser des dividendes.

Ce contrat contient également certaines clauses restrictives habituelles et des cas de défaut, y compris en cas de changement de contrôle.

En avril 2022, la Société a procédé à l'émission d'une première tranche de 160 ORNANE pour un montant total de 4 millions d'euros dans le cadre du contrat de financement 2021 conclu avec ATLAS.

Principales caractéristiques des ORNANE

Les ORNANE ont une valeur nominale 25 K€ et sont émises au prix de souscription égal à 96% 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. En cas de remboursement en numéraire, le montant remboursé sera limité à 110% du principal.

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 = CA / CP, où

- « N » est le nombre d'actions résultant de la conversion,
- « CA » est la valeur nominale des ORNANE (soit 25 K€),
- « CP » est le prix de conversion (soit 100% de la Période de Tarification VWAP pendant la Période de Tarification de 10 jours de bourse précédant la réception de l'Avis 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 = CA / CP x CPr, où

- « V » est le montant à rembourser au porteur.
- « CPr » est le prix révisé.

Le prix révisé est le prix le plus bas entre (i) le prix moyen pondéré par les volumes sur les 10 jours de bourse précédant la date à laquelle la conversion est demandée et (ii) P*1,10.
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.
Au 31 décembre 2021, aucune tranche d'obligations convertibles liées au contrat Atlas 2021 n'a été émise.

12.2.3 Emprunt obligataire convertible et non-convertible KREOS

(montants en milliers d'euros)	KREOS contrat 2018 Obligations non convertibles	KREOS contrat 2021 Obligations non convertibles	KREOS contrat 2021 Obligations convertibles	Total
Au 31 décembre 2019	**7 417**	**-**	**-**	**7 417**
(+/-) Impact du coût amorti	189	-	-	189
(-) Remboursement	(3 214)	-	-	(3 214)
Au 31 décembre 2020	**4 392**	**-**	**-**	**4 392**
(+) Encaissement brut	-	3 822	2 250	6 072
(+) Dépôt de garantie	-	104	-	104
(-) Frais imputés sur l'emprunt obligataire	-	(97)	-	(97)
(+) Juste valeur de la dette à la date d'émission (perte différée)	-	-	795	795
(-) Bifurcation de l'option de conversion reconnu comme un dérivé passif	-	-	(819)	(819)
(+/-) Impact du coût amorti	96	35	(10)	121
(-) Remboursement	(3 550)	-	-	(3 550)
Au 31 décembre 2021	**938**	**3 864**	**2 216**	**7 018**

Emission d'obligations non-convertibles au profit de Kreos – Contrat 2018

Le 10 septembre 2018, la Société a conclu un « venture loan agreement » avec Kreos tenant lieu de contrat cadre organisant l'émission d'un emprunt obligataire d'un montant pouvant atteindre 10 M€ au travers de l'émission de quatre tranches de 2,5 millions d'euros chacune, l'émission de bons de souscription d'actions dans le cadre de la première tranche. Le « venture loan agreement » prévoit le nantissement des actifs de la Société (incluant une part de la propriété intellectuelle de la Société) au bénéfice de Kreos.
Chaque tranche porte intérêts à 10% par an. Toutes les tranches d'emprunts non convertibles émises sont remboursables en 36 mensualités à partir d'avril 2019.

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

La première et la deuxième tranche ont été émises le 10 septembre 2018, la troisième tranche a été émise le 17 décembre 2018 et la dernière tranche a été émise le 1er mars 2019, pour un montant total de 10 millions d'euros. Un dépôt de garantie totalisant 320 K€ (80 K€ par tranche) a été retenu par Kreos sur les versements effectués. Il sera déduit de la dernière mensualité. Il est présenté en « Autres actifs financiers non courants » en 2020 et en « Autres actifs financiers courants » en 2021.

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

Traitement comptable

Conformément à IFRS 9, la composante dette de l'emprunt obligataire non convertible a été initialement évaluée à la juste valeur, puis évaluée selon la méthode du coût amorti.
Le taux d'intérêt effectif après prise en compte des BSA en diminution de la dette est de 13,59%.
La composante dette de l'emprunt obligataire non convertible s'élève à 0,9 M€ au 31 décembre 2021 contre 4,4M€ au 31 décembre 2020.

Emission d'obligations non-convertibles et d'obligations convertibles au profit de Kreos – Contrat 2021

Le 19 novembre 2021, la Société a conclu un « venture loan agreement » avec KREOS tenant lieu de contrat cadre organisant l'émission d'un emprunt obligataire d'un montant pouvant atteindre 10 M€ par voie d'émission de 7,75 millions d'obligations non convertibles (« Straight bonds ») et 2,25 millions d'obligations convertibles (« Convertible bonds ») plus l'émission de bons attachés à la première tranche.

Le contrat de prêt comprend quatre tranches de respectivement 2,5 millions d'euros, 3,0 millions d'euros, 2,5 millions d'euros et 2,0 millions d'euros. Les deux premières tranches ont été tirées à la signature du contrat le 19 novembre 2021, la troisième tranche limitée à 677 K€ a été tirée le 21 décembre 2021 et la dernière tranche n'a pas été tirée par la Société.

Les obligations non convertibles portent intérêts au taux annuel de 10 % et doivent être remboursées en espèces en 36 versements mensuels à compter du 1er avril 2022. Les obligations convertibles portent intérêts au taux annuel de 9,5 %.

La Société remboursera les obligations convertibles pour leur montant en principal au plus tard le 31 mars 2025, sauf si elles sont converties auparavant en actions, au gré de Kreos Capital, à un prix de conversion fixe de 0,648 € pour une action (sauf si la Société a payé des dividendes).

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

Selon les termes du contrat, en cas de conversion à la date de remboursement, Kreos devra rembourser à Biophytis, lors de l'émission des actions de conversion, un montant égal à 10% du total des intérêts payés par Biophytis. En cas de conversion partielle à cette date, le montant sera réduit en conséquence.

Kreos peut décider de n'exercer qu'une partie des warrants, auquel cas il recevra de Biophytis un paiement en espèces déterminé sur la base d'une formule qui tient compte de la différence entre le prix d'exercice des BSA et le prix du marché (VWAP) des actions Biophytis à la date d'exercice.

Biophytis a émis au profit de Kreos Capital 2 218 293 BSA donnant le droit de souscrire à des actions ordinaires nouvelles Biophytis, à raison d'une action pour un BSA. Les bons de souscription peuvent être exercés sur une période de 7 ans après leur émission. Le prix d'exercice des BSA a été fixé à 0,56 €.

En souscrivant aux BSA, Kreos Capital a expressément renoncé à exercer les BSA 2018 tels qu'ils étaient détenus suite à leur détachement des obligations non convertibles souscrites le 10 septembre 2018 dans le cadre de la structure d'emprunt 2018.

Le « venture loan agreement » prévoit le nantissement du fonds de commerce de la Société, le nantissement de soldes de comptes bancaires ainsi que le nantissement de droits de propriété intellectuelle au bénéfice de Kreos.

Le « venture loan agreement » avec KREOS impose certaines restrictions opérationnelles et financières. Ces engagements peuvent limiter notre capacité et la capacité de nos filiales, dans certaines circonstances, à, entre autres :

- contracter un endettement supplémentaire ;
- créer ou encourir des privilèges ;
- vendre ou transférer des actifs ; et
- verser des dividendes.

Ce contrat contient également certaines clauses restrictives habituelles et des cas de défaut, y compris en cas de changement de contrôle.

Traitement comptable de l'emprunt obligataire non convertible

Conformément à IFRS 9, la composante dette de l'emprunt obligataire non convertible a été initialement évaluée à la juste valeur, puis évaluée selon la méthode du coût amorti.
Le taux d'intérêt effectif de la composante dette des différentes tranches de l'emprunt obligataire non convertible s'élève à 11,68% pour les deux premières tranches et à 9,94% pour la troisième tranche.
La composante dette de l'emprunt obligataire non convertible s'élève à 3 865 K€ au 31 décembre 2021.

Traitement comptable de l'emprunt obligataire convertible

En raison des clauses contractuelles, la Société a déterminé que l'option de conversion ne pouvait pas être réglée en toutes circonstances par l'échange d'un montant fixe de trésorerie contre un nombre fixe d'instruments de capitaux propres de l'entité. Par conséquent, conformément à la norme IFRS 9, les obligations convertibles ont été considérées comme un instrument hybride avec une composante dette et un instrument dérivé relatif à l'option de conversion.
Conformément à la norme IFRS 9, les obligations convertibles ont été initialement comptabilisées à la juste valeur et ensuite comptabilisées séparément en une composante dette enregistrée au coût amorti et en un dérivé passif enregistré à la juste valeur par résultat. La société a déterminé que la juste valeur de la composante dette lors de la comptabilisation initiale diffère du prix de transaction. Une perte différée a été comptabilisée à la date d'émission comme un actif distinct sous les postes autres actifs financiers non courants et autres actifs financiers courants et est amortie sur la durée des instruments concernés.

L'exercice du droit, pour la Société, de rembourser par anticipation ou d'acheter les obligations non convertibles et la probabilité de la conversion à la date de remboursement ont été considérés comme improbables dans le modèle d'évaluation à la date d'émission et au 31 décembre 2021.

Le tableau ci-dessous résume le traitement comptable des obligations convertibles :

Juste valeur des obligations convertibles, composante dette et dérivé passif KREOS 2021	**A l'émission (19/11/2021)**
Nombre d'obligations en circulation	2 250 000
Nombre d'actions pouvant être souscrites	2 250 000
Prix de l'action	0,451 €
Prix d'exercice	0,648 €
Volatilité sur 12 mois	85%
Taux sans risque	-
Différentiel de crédit (« credit spread »)	10%
Juste valeur de l'obligation convertible (en K€) (A)	**3 046**
Juste valeur de la composante dette (en K€) (B)	**2 227**
Juste valeur de l'instrument dérivé (en K€) (C = A – B)	**819**

La différence entre la juste valeur de la composante dette (2 227 K€) et le prix de transaction après bifurcation de l'instrument dérivé (2 250 K€ moins 819 K€) a été comptabilisée comme une perte à la date d'émission « Day one loss » pour 795 K€.

Le tableau ci-dessous résume la valorisation du dérivé au 31 décembre 2021 :

Juste valeur du dérivé passif KREOS 2021	**31/12/2021**
Nombre d'obligations en circulation	2 250 000
Nombre d'actions pouvant être souscrites	2 250 000
Prix de l'action	0,494 €
Prix d'exercice	0,648 €
Volatilité sur 12 mois	85%
Taux sans risque	-
Différentiel de crédit (« credit spread »)	10%
Juste valeur de l'instrument dérivé (en K€)	**916**
Variation de la juste valeur du dérivé passif au cours de la période (en K€)	**97**

Le tableau ci-dessous résume l'analyse de sensibilité sur le niveau de valorisation des obligations convertibles effectuée par le changement d'hypothèses au niveau de la volatilité et du spread de crédit :

Analyse de sensibilité	**À l'émission (19/11/2021)**		
Volatilité	85% sur 12 mois	85% sur 12 mois	61% sur 6 mois
Différentiel crédit (spread de crédit)	10%	13%	9,5%
Juste Valeur de l'obligation convertible (en K€) (A)	**3 045**	**2 883**	**2 814**
Juste Valeur de la composante dette (en K€) (B)	**2 227**	**2 043**	**2 259**
Juste Valeur de l'instrument dérivé (en K€) (C = A – B)	**819**	**839**	**555**
Perte à la date d'émission « Day one loss »	**795**	**633**	**564**

Le tableau ci-dessous résume l'analyse de sensibilité sur le niveau de valorisation du dérivé passif effectuée par le changement d'hypothèses au niveau de la volatilité et du spread de crédit :

Analyse de sensibilité	**31/12/2021**		
Volatilité	61% sur 6 mois	61% sur 6 mois	61% sur 6 mois
Différentiel crédit (spread de crédit)	10%	13%	9,5%
Juste Valeur de l'instrument dérivé (en K€)	**915**	**938**	**642**

Traitement comptable des BSA

En raison des clauses contractuelles, la Société a déterminé que les BSA ne pouvait pas être réglée en toutes circonstances par l'échange d'un montant fixe de trésorerie contre un nombre fixe d'instruments de capitaux propres de l'entité. Par conséquent, conformément à la norme IFRS 9, les BSA émis en Novembre 2021 en même temps que le contrat de financement avec KREOS ont été considérés comme un instrument dérivé.

Les changements ultérieurs de la juste valeur des bons de souscription sont comptabilisés dans le compte de résultat consolidés conformément à la norme IFRS 9.

Les bons de souscription d'actions émis au profit de Kreos en 2018 ont été initialement comptabilisés comme des instruments de capitaux propres. En souscrivant aux bons de souscription 2021, Kreos Capital a expressément renoncé au droit d'exercer les bons de souscription 2018. Par conséquent, les bons de souscription 2018 ont été évalués à leur juste valeur (sur la base du modèle d'évaluation Black-Scholes) le 19 novembre 2021. L'annulation des BSA 2018 a été comptabilisé comme une réduction des capitaux propres.

Le tableau ci-dessous résume le traitement comptable des dérivés :

BSA – KREOS 2021 **Instruments dérivés**	**A l'émission (19/11/2021)**	**31/12/2021**
Nombre de BSA en circulation	2 218 293	2 218 293
Prix d'exercice par action	0,56 €	0,56 €
Maturité	7 ans	6,88 ans
Volatilité	85,41%	85,41%
Taux sans risque	-0,49%	-0,49%
Juste Valeur des BSA 2021 émis au profit de KREOS (en K€) (1)	**711**	**788**
Variation de la juste Valeur de l'instrument dérivé (en K€)		**77**

(1) la Société a émis les BSA en même temps que le contrat de financement avec KREOS. Leur juste-valeur initiale (nette de la valeur des BSA 2018 annulés, cf. ci-dessous) a été intégrée à l'évaluation du day one loss.

Le tableau ci-dessous résume le traitement comptable de l'annulation des bons de souscription d'action 2018 émis au profit de Kreos :

BSA – KREOS 2018 **Instruments dérivés**	**BSA 2018** **A la date d'annulation** **(19/11/2021)**
Nombre de BSA en circulation	442 477
Prix d'exercice par action	2,67 €
Maturité	3,75 ans
Volatilité	96,40%
Taux sans risque	-0,70%
Juste Valeur des BSA 2018 émis au profit de KREOS (en K€)	**62**

Le tableau ci-dessous résume le traitement comptable de la perte à la date d'émission « Day one loss » qui a été différée et amortie de manière linéaire sur la maturité des instruments :

Perte différée « Day one loss » **(montants en milliers d'euros)**	**31/12/2021**
Perte différée « Day one » à la date d'émission au 19/11/2021	1 444
Amortissement linéaire par le biais du résultat financier	(54)
Perte différée « Day one » reconnue en autres actifs financiers courants et non courants (voir Notes 5 et 6)	**1 390**

Tableau de variation des dettes financières

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	Encaisse-ment	Rembourse-ment	Impact du coût amorti	Nouvelle dette financière relative aux obligations locatives	Bifurcation	Juste valeur à la date d'émission	Variation de juste par compte de résultat	IAS 20 subvention	Frais imputés sur l'emprunt et intérêts	Conversion en capitaux propres	Retenue de Garantie	Transfert entre dettes non courantes et dettes courantes	31/12/2021
Avances remboursables	893	400	(279)	33					(38)				(103)	906
Emprunts obligataires non-convertible	940	3 718		35						7		104	(1 859)	2 945
Emprunts obligataires convertible	-	2 217		(10)		(819)	795			34				2 217
Dettes sur obligations locatives non courantes	-		(54)		500								(221)	225
Dettes financières non courantes	**1 833**	**6 334**	**(333)**	**58**	**500**	**(819)**	**795**	**-**	**(38)**	**41**	**-**	**104**	**(2 183)**	**6 293**
Dérivés passifs non courants	-					819		97					-	916
Avances remboursables	274	-											103	377
Emprunts obligataires non-convertible	3 454	-	(3 550)	96									1 859	1 859
Emprunts obligataires convertible	7 357	14 550	(910)	-				(1 710)			(16 082)		-	6 626
Dette préfinancement CIR	2 134	3 011	(2 252)	43						79		272		3 287
Dettes sur obligations locatives courantes	-	-											221	221
Dettes financières courantes	**13 219**	**17 561**	**(6 712)**	**139**	**-**	**-**	**-**	**(1 710)**		**79**	**(16 082)**	**272**	**2 183**	**12 370**
Dérivés passifs courants	-	-	-	-	-	-	711	77	-	-	-	-	-	788

Note 13 : Engagements envers le personnel

Les engagements envers le personnel sont constitués de la provision pour indemnités de fin de carrière, évaluée sur la base des dispositions prévues par la convention collective applicable.

Cet engagement concerne uniquement les salariés relevant du droit français. Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

HYPOTHESES ACTUARIELLES	31/12/2020	31/12/2021
Age de départ à la retraite	Départ volontaire entre 65 et 67 ans	
Conventions collectives	Industrie pharmaceutique	Industrie pharmaceutique
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA)	0,33%	0,98%
Table de mortalité	INSEE 2017	INSEE 2017
Taux de revalorisation des salaires	2,00%	2,00%
Taux de turn-over	Moyen	Moyen
Taux de charges sociales Cadres	43%	43%

La provision pour engagement de retraite a évolué de la façon suivante :

(montants en milliers d'euros)	Indemnités de départ en retraite
Au 31 décembre 2020	**188**
Coûts des services passés	40
Coûts financiers	1
Ecarts actuariels	(23)
Au 31 décembre 2021	**205**

Note 14 : Provisions

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020 (retraité)	Dotations	Reprises avec objet	Reprises sans objet	31/12/2021
Provision pour litiges (1)	-	1 508	(1 508)	-	-
Provision pour risques	2	-	(2)	-	-
Total provisions	**2**	**1 508**	(1 510)	-	**-**

(1) Provisions pour litiges
Au 30 juin 2021, la Société a comptabilisé une provision de 1 508 K€ au titre de l'amende pour inexécution du jugement et des pénalités faisant suite à un jugement du 16 juillet 2021 du juge d'application des peines du Tribunal de Paris dans le cadre du litige Negma (voir note 12.2.1). Ce montant a été réglé au cours de l'année 2021.

Note 15 : Autres passifs courants

15.1 Dettes fournisseurs

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Fournisseurs – recherche et développement	5 408	6 669
Fournisseurs – frais généraux et administratifs	2 577	937
Total dettes fournisseurs	**7 985**	**7 606**

L'évolution de la dette vis-à-vis des fournisseurs de recherche et développement est principalement due à la l'augmentation des dépenses liées aux essais cliniques en cours et aux frais de recherche de la Société (se référer à la Note 16.1) et notamment les dépenses liées au programme clinique SARA et au lancement du COVA programme.
La diminution des dettes fournisseurs envers les fournisseurs généraux et administratifs est principalement due aux coûts encourus par la Société fin 2020 dans le cadre de l'introduction en bourse du Nasdaq.

15.2 Dettes fiscales et sociales

(montants en milliers d'euros)	31/12/20	31/12/2021
Personnel et comptes rattachés	521	658
Sécurité sociale et autres organismes sociaux (1)	790	1 202
Autres impôts, taxes et versements assimilés	136	138
Total dettes fiscales et sociales	**1 446**	**1 998**

(1) Les dettes de sécurité sociale et autres organismes sociaux incluent la contribution complémentaire à verser lors de l'attribution des actions gratuites au terme de la période d'acquisition. Cette contribution est comptabilisée linéairement sur la période d'acquisition et représente 310 K€ au 31 décembre 2021 (2 K€ au 31 décembre 2020).

15.3 Autres créditeurs et dettes diverses

(Montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Jetons de présence	242	202
Produits constatés d'avance (1)	13	175
Autres	13	4
Total autres créditeurs et dettes diverses	**268**	**381**

(1) dans le cadre du projet d'avance remboursable « BIO 201 » de BPI France, la Société a également reçu une subvention de 380 K€ (voir note 12.1) qui a été comptabilisée en produits constatés d'avance au 31 décembre 2021 pour 178 K€ (202 K€ reconnu en subvention sur l'exercice clos au 31 décembre 2021).

Note 16 : Charges opérationnelles par fonction

16.1 Frais de recherche et Développement

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Charges de personnel	(2 553)	(4 392)
Autres achats et charges externes	(10 459)	(19 345)
Divers	(251)	(264)
Frais de recherche et développement	**(13 263)**	**(24 001)**
Crédit d'impôt recherche	3,328	4 080
Subventions	14	256
Subventions	**3 342**	**4 336**
Frais de recherche et développement, nets	**(9 921)**	**(19 665)**

Les dépenses de recherche et développement concernent les activités liées à la réalisation d'essais cliniques, d'études non cliniques des candidats médicaments pour le traitement des maladies liées à l'âge et le traitement de l'insuffisance respiratoire sévère chez les patients atteints de COVID-19.

L'augmentation des charges de personnel est liée au renforcement des équipes dans le cadre de l'étude COVA et de l'impact de la charge de rémunération en actions liée aux BSPCE et aux actions gratuites attribuées fin 2020 et en 2021 (2 125 K€ en 2021 contre 367 K€ en 2020).

L'augmentation des achats et charges externes en 2021 par rapport à 2020 est principalement liée aux frais de recherche engagés dans le cadre de l'étude COVA et SARA-INT. Ces dépenses se composaient principalement du coût des organisations de recherche sous contrat (« CRO ») pour la réalisation d'essais cliniques et d'études réglementaires non cliniques.

En avril 2021, la Société a bénéficié d'une subvention de 380 K€ de BPI France dans le cadre de son programme MACA qui a été reconnue à hauteur de 202 K€ en 2021 en fonction de l'avancement des dépenses (53% du budget des dépenses de recherche et développement).

16.2 Frais généraux et administratifs

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Charges de personnel	(1 796)	(3 107)
Autres achats et charges externes	(2 188)	(3 991)
Divers	(37)	(52)
Frais généraux et administratifs	**(4 021)**	**(7 150)**

Entre 2020 et 2021, les charges de personnel, y compris les rémunérations fondées sur des actions, pour la direction générale et le personnel administratif ont augmenté de 1,0 million d'euros principalement en raison du renforcement de l'équipe de développement et de conformité réglementaire, ainsi que de l'impact de la charge de rémunération en actions liée aux BSPCE et aux actions gratuites attribuées fin 2020 et en 2021.

Les autres achats et charges externes sont principalement constitués de frais administratifs liés au fait d'être une société cotée en France et aux Etats-Unis depuis février 2021, d'honoraires d'expertise comptable et d'audit, d'assurances et d'honoraires juridiques.

16.3 Charges de personnel

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Salaires et charges sociales	(3 562)	(3 770)
Paiements fondés sur des actions (1)	(787)	(3 730)
Charges de personnel	**(4 349)**	**(7 499)**

(1) la charge relative au paiement fondé sur des actions inclut 308 K€ en 2021 de contribution sociale complémentaire comptabilisée linéairement sur la période d'acquisition des droits.
L'effectif moyen de la Société s'élève à 27 au 31 décembre 2021 contre 20 au 31 décembre 2020.

Note 17 : Produits et charges financiers nets

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020 (retraité)	31/12/2021
Intérêts financiers et coût amorti du contrat de financement Kreos (1)	(817)	(555)
Variation de la juste valeur des emprunts obligataires convertibles et dérivés passif (1) (2)	(10 080)	(1 875)
Autres charges financières	(231)	(166)
Frais relatifs à la mise en place d'emprunts obligataires convertibles	(453)	(125)
Produits financiers nets liés à la restitution des pénalités par Negma (2)	34	20
Indemnités financières NEGMA (3)	-	(1 695)
Autres produits financiers	1	4
Etalement de la perte différée (day one loss)	-	(54)
(Pertes) et gains de change	(29)	14
Total produits et charges financiers	**(11 575)**	**(4 432)**

(1) Cf. Note 12.2 Emprunts obligataires convertibles et non convertibles

(2) Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2021, la variation de juste valeur des emprunts obligataires convertibles et des dérivés passifs était liée à (i) la variation de juste valeur des ORNANE émises au profit de NEGMA pour 1 306 K€ (ii) la variation de juste valeur des ORNANE émises au profit de ATLAS pour (3 017) K€ et (iii) la variation de juste valeur des dérivés passifs pour (174) K€.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2020, la variation de juste valeur des emprunts obligataires convertibles et des dérivés passifs était liée à (i) la variation de juste valeur des ORNANE émises au profit de NEGMA pour 5 304 K€ et (ii) la variation de juste valeur des ORNANE émises au profit de ATLAS pour (4 776) K€.

(3) Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2021, les indemnités financières versées à Negma comprennent (i) l'amende pour inexécution du jugement pour 1 500 000 € (voir notes 14 et 12.2), (ii) 100 000 € et 8 000 € en vertu de l'article 700 du Code de procédure civile et (iii) des intérêts de retard à hauteur de 87 000 €. En conséquence, la Société a enregistré des indemnités financières à hauteur de 1 695 K€ au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Note 18 : Impôt sur les bénéfices

Le montant total des déficits fiscaux au 31 décembre 2021 est estimé à 130 378 K€, composés :

- De déficits fiscaux français indéfiniment reportables pour 128 994 K€ ;
- De déficits fiscaux de la filiale américaine pour 1 383 K€ (1 566K$ convertis au taux de clôture au 31 décembre 2021), dont :
  - 1 008 K€ indéfiniment reportables ;
  - 188 K€ expirant en 2037 ;
  - 144 K€ expirant en 2036 ;
  - 43 K€ expirant en 2035.
- De déficits fiscaux de la filiale brésilienne pour 1 K€.

Le taux d'impôt applicable à :

- Biophytis est le taux en vigueur en France, soit 26,5%. Ce taux diminuera progressivement pour atteindre 25% à compter de 2022.
- Instituto Biophytis Do Brasil est le taux en vigueur au Brésil, soit 34%.
- Biophytis Inc. est le taux en vigueur aux Etats-Unis, soit 21%.

En application des principes décrits en Note 2.23, aucun impôt différé actif n'est comptabilisé dans les états financiers de la Société au-delà des impôts différés passifs pour la même juridiction fiscale et selon le même calendrier de recouvrement.

Rapprochement entre impôt théorique et impôt effectif

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020 (retraité) (1)	31/12/2021
Résultat net	(25 517)	(31 247)
Impôt consolidé	-	-
Résultat avant impôt	**(25 517)**	**(31 247)**
Taux courant d'imposition en France	28,00%	26,50%
Impôt théorique au taux courant en France	**7 145**	**8 280**
Différences permanentes	788	880
Paiement en actions	(220)	(907)
Déficit fiscal non activé corrigé de la fiscalité différé	(7 711)	(8 253)
Différences de taux d'imposition	(2)	-
(Charge)/produit d'impôt du groupe	**-**	**-**
Taux effectif d'impôt	0,00%	*0,0%*

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

Les différences permanentes incluent l'impact du crédit impôt recherche (produit opérationnel non imposable fiscalement).

Nature des impôts différés

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020 (retraité) (1)	31/12/2021
Décalages temporaires	1 381	421
Déficits reportables	23 505	32 539
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés actif	**24 886**	**32 960**
Décalages temporaires	(528)	(526)
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés passif	**(528)**	**(526)**
Total net des éléments ayant une nature d'impôts différés	**24 358**	**32 434**
Impôts différés non reconnus	(24 358)	(32 434)
Total net des impôts différés	**-**	**-**

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

Note 19 : Résultat par action

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020 (retraité) (1)	31/12/2021
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	60 022 714	118 332 562
Actions propres	48 228	49 882
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation (hors actions propres)	59 974 486	118 282 679
Résultat net de l'exercice	(25 517)	(31 247)
Résultat de base par action (€/action)	**(0,43)**	**(0,26)**
Résultat dilué par action (€/action)	**(0,43)**	**(0,26)**

(1) Se référer à la note 2.2 « Retraitements des états financiers antérieurement publiés » de l'annexe aux comptes IFRS

La prise en compte des instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BSPCE, obligations convertibles…) génère un effet anti-dilutif au cours des exercices présentés. Ils ne sont donc pas pris en compte dans le cadre du calcul du résultat dilué (voir notes 11 et 12.2).

Note 20 : Parties liées

20.1 Rémunérations des mandataires sociaux et du management

(montants en milliers d'euros)	31/12/2020	31/12/2021
Rémunérations fixes dues	960	1 125

Rémunérations variables dues	272	269
Avantages en nature	34	25
Jetons de présence	263	301
Paiements fondés sur des actions	581	3 294
Honoraires de conseil	-	30
Total rémunération des dirigeants	**2 110**	**5 044**

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

20.2 Contrat de propriété intellectuelle signé avec le Directeur Général de la Société

Le Directeur Général de la Société, mandataire social non salarié de la Société, est impliqué dans les activités de recherche et développement de la Société. Il a développé avec la Société des inventions pour lesquelles la Société a soumis des demandes de brevets dans lesquelles il figure comme co-inventeur et d'autres inventions qui pourraient donner lieu à de nouvelles demandes de brevets dans l'avenir et pour lesquelles il figurera comme co-inventeur.

En tant qu'inventeur, le Directeur Général dispose de certains droits au titre du droit français de la propriété intellectuelle. Ces droits sont distincts des droits légaux qui s'appliquent habituellement aux inventeurs salariés en droit français.

Afin de définir un cadre dans lequel tout droit de propriété intellectuelle découlant des activités de recherche et de développement du Directeur Général serait cédé à la Société, la Société et le Directeur Général ont conclu une convention en mai 2019, approuvé par le conseil d'administration du 13 mai 2019, en vertu de laquelle le Directeur Général aura droit aux paiements suivants pour ses contributions :

a) un premier paiement forfaitaire en numéraire d'un montant de 90 000 euros, à verser dans les 30 jours suivant le dépôt d'une demande de brevet fondée sur les droits cédés ; et
b) un deuxième paiement forfaitaire en numéraire d'un montant de 90 000 euros, à verser dans les 30 jours suivant la publication d'une demande de brevet fondée sur les droits cédés ; et
c) une redevance de 6,5% à l'égard de tout revenu de licence et/ou de toute vente nette par la Société de produits fabriqués grâce aux brevets déposés sur la base des droits cédés.

Le montant total résultant du cumul des trois modes de paiements sera plafonné à hauteur de 2 100 000 euros par plate-forme scientifique.

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

Suite à la signature du Contrat de Transfert, un montant de 450 000 euros était dû au Directeur Général, dans la mesure où certaines demandes de brevet couvertes par le Contrat de Transfert ont déjà été déposées et ont donc déclenché le paiement de la première somme forfaitaire. Un montant complémentaire de 180 000 euros et 270 000 euros a été considéré comme dû au Directeur Général sur respectivement 2019 et 2020.

En avril 2020, la société a modifié l'accord de propriété intellectuelle signé avec le Directeur Général de la compagnie pour prendre en compte deux demande de publication de brevet qui n'étaient pas prises en compte dans le contrat existant. Cette modification a été approuvée par le Conseil d'Administration le 3 avril 2020 en vertu duquel le Directeur Général de la société a eu droit au paiement d'une somme forfaitaire en numéraire s'élevant à 180 K€.

Depuis la mise en place de ce contrat, la Société a acquis des droits d'utilisation de brevets auprès du Directeur Général de la Société pour un montant total de 1 350 K€ et sont amortis sur une durée de 19 ans.
Ces acquisitions ont fait l'objet de versement au Directeur Général de la Société pour 270 K€ en 2019, 180 K€ en 2020 et 270 K€ en 2021.

La dette due au Directeur Général au titre de ces acquisitions en 2020 a fait l'objet d'une compensation avec la souscription et l'exercice des « BSA investisseurs » par le Directeur Général en 2020 (voir note 11).

20.3 Contrat de consulting conclu avec Successful Life

Le 1er octobre 2019, la Société a conclu une convention de services avec Successful Life SAS dans laquelle Jean Mariani (Directeur non salarié de Biophytis depuis le mois d'octobre 2019), son représentant légal, détient une participation majoritaire. Cette convention de services prévoit la préparation des réunions du Comité Scientifique, des avis scientifiques et stratégiques notamment en biologie du vieillissement. L'accord prévoit une rémunération fixe de 450 € par jour dans la limite de 32,4 K€ par an et le remboursement des frais et dépenses sur présentation de justificatifs. Cette convention a été conclue pour une durée d'un an et a été renouvelée par avenant écrit en date du 1er octobre 2020 pour une durée supplémentaire d'un an, renouvelable par tacite reconduction.

Le 7 juillet 2021, la Société a conclu un nouveau contrat de service avec Successful Life pour le remplacement du poste de CMO jusqu'à l'arrivée du nouveau CMO (« *Chief Medical Officer » Directeur des affaires médicales)*. Cet accord remplace l'ancien contrat de service jusqu'à l'arrivée du nouveau CMO et prévoit une rémunération fixe de 15 K€ par mois jusqu'au 30 septembre 2021.

20.4 Accord de prêt d'actions du PDG de la société avec Negma

Dans le cadre de la mise en place du contrat de financement avec Negma (voir note 12.2), le Directeur Général de la Société a conclu un contrat de prêt de ses actions de la Société au profit de Negma afin de faciliter les différentes opérations d'émission et de conversion.

Suite à la livraison des 2 050 000 actions à Negma (voir note 14) et à la résiliation du contrat, le contrat de prêt d'actions a été résilié.

20.5 Contrat de séquestre

Afin de se conformer aux exigences de l'ordonnance du Président du Tribunal de Commerce de Paris, en date du 7 mai 2020, par laquelle la Société a été condamnée à mettre sous séquestre 2 050 000 actions de la Société jusqu'à leur livraison à Negma, et la Société n'ayant pas détenir un nombre suffisant de ses propres actions, la Société a demandé à son directeur général, par courrier en date du 19 mai 2020, de mettre sous séquestre une partie des actions de la Société qu'il détenait. La lettre (qui a été contresignée par le PDG de la Société) comprenait une disposition prévoyant l'indemnisation par la Société du PDG de la Société pour toute perte qu'il pourrait subir du fait de cet arrangement. La livraison des actions à Negma ayant eu lieu le 5 juin 2020, le séquestre a été entièrement libéré, y compris les titres sous séquestre détenus par le PDG de la Société, qui lui ont été restitués.

Note 21 : Engagements hors bilan

21.1 Baux commerciaux

Locations immobilières

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

France :

Contrat de location qui a expiré le 15 décembre 2021

Adresse :	Sorbonne Université (anciennement Pierre et Marie Curie) 4 place Jussieu - 75005 Paris
Surface :	504 m2
Durée :	15 décembre 2020 – 15 décembre 2021 (renouvelable deux fois par voie d'avenant)
Redevance annuelle :	159 278,23 € HT
Travaux :	Prise en charge par Sorbonne Université de travaux à hauteur de 50 K€.

Etats-Unis

La Société n'a actuellement pas de contrat de location en cours.

Brésil :

La Société n'a actuellement pas de contrat de location en cours.

21.2 Engagements au titre des dettes financières

Engagements donnés

Emprunt	Engagements donnés	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2021
Avance remboursable BPI France – Projet "Sarcob"	La convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2016 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 40 % du produit hors taxes des cessions ou concessions de licences de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 40 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes pré séries maquettes réalisés dans le cadre du programme aidé. Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser une somme supérieure au montant reçu.	260	59
Avance remboursable BPI France – Projet "BIO 101"	La convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2018 et au plus tard le 31 mars de chaque année jusqu'au 30 septembre 2023 correspondant à : 35,81 % du produit hors taxes des cessions ou concessions de licences de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 35,81 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes pré séries maquettes réalisés dans le cadre du programme aidé. Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser une somme supérieure au montant reçu.	1 100	495

21.3 Engagements donnés au titre de l'exploitation de la propriété industrielle

Engagements donnés

Accords sur l'exploitation de la propriété industrielle	Engagements donnés
SARCOB contrat de commercialisation - SATT Lutech Accords du 1er Janvier 2016, modifié par les avenants du 2 avril 2019, 6 novembre 2020 et 17 décembre 2020.	Ce contrat couvre les familles de brevets du S1 au S9. La contrepartie payable par la Société est la suivante : premièrement, l'année qui suit la première mise sur le marché d'un produit, et dans tous les cas au plus tard à partir de 2023, la Société paiera un montant minimum garanti de 40 K€, qui sera déduit du montant des redevances dues annuellement à SATT Lutech. Sur ce point, pour l'exploitation directe, l'accord prévoit une redevance annuelle à un chiffre basé sur le chiffre d'affaires net, en distinguant les ventes de produits nutraceutiques et médicinaux. Pour l'exploitation indirecte, l'accord prévoit une redevance annuelle à deux chiffres, calculée sur les revenus des licences en distinguant (i) entre les ventes de produits nutraceutiques (taux de redevance à deux chiffres) et les produits médicinaux (taux de redevance à un ou deux chiffres) et (ii) la phrase de développement (phase 1, 2 et 3) au moment de la conclusion du contrat de licence. Le paiement des redevances s'achèvera dès la fin du contrat.

MACULIA contrat de commercialisation - SATT Lutech Accords du 1er Janvier 2016 modifié par l'avenant du 17 décembre 2020.	Ce contrat couvre les familles de brevets du M1 au M4. La contrepartie payable par la Société est la suivante : premièrement, l'année qui suit la première mise sur le marché d'un produit, et dans tous les cas au plus tard à partir de 2020, la Société paiera un montant minimum garanti de 15 K€. De la même façon, la société paiera une redevance minimum garantie de 50K€ à partir de la mise sur le marché d'un médicament et dans tous les cas au plus tard à partir de 2026. Ces montants seront déduits des redevances dues annuellement à SATT Lutech. Sur ce point, pour l'exploitation directe, l'accord prévoit une redevance annuelle à un chiffre basé sur le chiffre d'affaires net, en distinguant les ventes de produits nutraceutiques et médicinaux. Pour l'exploitation indirecte, l'accord prévoit une redevance annuelle à deux chiffres, calculée sur les revenus des licences en distinguant (i) entre les ventes de produits nutraceutiques (taux de redevance à deux chiffres) et les produits médicinaux (taux de redevance à un ou deux chiffres) et (ii) la phrase de développement (phase 1, 2 et 3) au moment de la conclusion du contrat de licence. Le paiement des redevances s'achèvera dès la fin du contrat.

21.4 Autres Engagements donnés

Comme prévu par les termes des « venture loan agreements » conclus avec Kreos le 10 septembre 2018 (voir Note 12.2.3) et le 19 Novembre 2021 (voir Note 12.2.3), la Société a octroyé un nantissement de ses actifs (incluant une part de la propriété intellectuelle de la Société) au bénéfice de Kreos.

Note 22 : Gestion et évaluation des risques financiers

Biophytis peut se trouver exposé à différentes natures de risques financiers incluant le risque de marché, le risque de liquidité et le risque de crédit. Biophytis met en œuvre des moyens simples et proportionnés à sa taille pour minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur la performance financière.

La politique de Biophytis est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation.

22.1 Risque de marché

Risque de taux d'intérêt

Le risque de taux d'intérêt représente l'exposition de la Société aux variations de taux d'intérêts du marché.
L'évolution des taux d'intérêt pourrait affecter les rendements sur la trésorerie et les dépôts à terme. Néanmoins, ce risque est considéré comme non significatif compte tenu des rendements actuellement faibles sur les dépôts à terme détenus par la Société.

Risque de change

Les principaux risques liés aux impacts de change en devises sont considérés comme non significatifs en raison de la faible activité de ses filiales à l'étranger.

La Société n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de changes. En revanche, la Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

Risque sur actions

La Société a conclu des accords sur des ORNANE avec Atlas et Negma et un « venture loan agreement » avec Kreos, prévoyant un financement par l'émission de plusieurs tranches d'obligations convertibles assorties de bons de souscription d'actions. Dans le cadre de ces accords, la Société est exposée aux variations du prix du marché de ses propres actions.

22.2 Risque de crédit

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières.
La Société cherche à minimiser le risque lié aux banques et établissements financiers en plaçant des dépôts à terme auprès d'établissements financiers de premier ordre. Le niveau maximum du risque de crédit correspond à la valeur comptable des actifs financiers. Les créances en cours comprenant principalement les crédits d'impôt recherche « CIR » accordés par l'État français, la Société ne supporte pas de risque de crédit significatif.

22.3 Risque de liquidité

Depuis sa création, la Société a financé son activité et sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations successives de capital (y compris lors de son introduction en bourse en juillet 2015), de recours à des emprunts bancaires et obligataires, d'obtention d'aides publiques à l'innovation et de remboursement de créances de CIR.
D'importantes dépenses liées à la recherche et au développement ont été engagées depuis le démarrage de l'activité de la Société, ce qui a généré jusqu'à ce jour des flux de trésorerie négatifs liés aux activités opérationnelles de 23 795 K€ et 9 743 K€ (retraités) respectivement au 31 décembre 2021 et au 31 décembre 2020.

Montants en K€	31/12/2021 Total	2022 Inférieur à 1 an	2023 / 2024 entre 1 et 3 ans	2025 / 2026 entre 3 et 5 ans	2027 et + Supérieur à 5 ans
Obligations non convertible émises au profit de Kreos (a)	5 548	2 282	3 015	251	-
Avances remboursables	1 354	379	620	195	160
Obligations locatives	446	221	226	-	-
Contrat de Licence (d)	180	15	110	55	(d)
Obligations convertible émises au profit de Kreos (b)	2 945	214	428	2 303	-
Obligations convertible émises au profit de ATLAS (c)	5 600	5 600			
Dettes financières liées au préfinancement du CIR	3 450	3 450	-	-	-
Dérivés passifs	1 478	639	839	-	-
Total	**21 001**	**12 799**	**5 238**	**2 804**	**160**

(a) Les obligations contractuelles liées aux obligations non convertibles émises au profit de Kreos comprennent les remboursements du principal et les paiements d'intérêts annuels de 10% pour les obligations non convertibles.
(b) Le 19 novembre 2021, nous avons signé un nouveau contrat de financement « Venture loan agreement » auprès de KREOS avec une émission d'obligations convertibles de 2,25 millions d'euros. Les obligations contractuelles liées aux obligations convertibles émises au profit de Kreos comprennent les remboursements du principal et les paiements d'intérêts annuels de 9,5% pour les obligations non convertibles.
(c) En avril 2020, nous avons signé un nouveau financement d'emprunt convertible de 24 millions d'euros auprès d'ATLAS pour poursuivre le développement de Sarconeos (BIO101) par l'émission de plusieurs emprunts convertibles. Les détenteurs d'ORNANE peuvent demander à tout moment de les convertir pendant leur période de maturité, et à ce moment-là, nous pourrons rembourser les ORNANE en espèces. A l'échéance, et si les ORNANE n'ont pas encore été converties ou remboursées, le porteur devra les convertir. Nous avons émis une première tranche de 3 millions d'euros le 29 avril 2020, une deuxième tranche de 3 millions d'euros le 19 juin 2020, une troisième tranche de 3 millions d'euros le 28 août 2020, une quatrième et une cinquième tranche de 6 millions d'euros le 27 mai 2021, une sixième

et une septième tranche de 6 millions d'euros le 20 septembre 2021 et une huitième tranche de 3 millions d'euros le 20 décembre 2021. Au 31 décembre 2021, il y a 224 obligations convertibles en circulation émises au profit d'ATLAS.
(d) La société a signé plusieurs accords de licence de propriété industrielle afin de poursuivre ses efforts de recherche et de développement, avec des redevances dues aux contreparties qui sont variables à partir de l'année suivant la première commercialisation d'un produit et des accords de redevance (voir Note 21). Toutefois, certains montants minimums annuels garantis sont dus à partir de divers exercices futurs. Ces montants minimums annuels garantis sont indiqués dans le tableau ci-dessus. En dehors de ces montants minimums garantis (décrits plus en détail ci-dessous), les montants des redevances à payer après 2025 ne peuvent être déterminés avec précision et, par conséquent, aucun montant de redevances n'est inclus dans le tableau ci-dessus.

L'hypothèse de continuité d'exploitation a été retenue par le Conseil d'administration (cf. note 2.1).

La Société continuera d'avoir des besoins de financement importants à l'avenir pour supporter le développement de ses candidats médicaments. L'étendue précise du financement requis est difficile à estimer avec exactitude et dépendra en partie de facteurs échappant au contrôle de la Société. Les domaines objets d'incertitudes significatives incluent, sans toutefois s'y limiter :

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

Si la Société venait à ne pas pouvoir financer sa propre croissance grâce à des ententes de partenariat, la Société serait dépendante d'autres sources de financement, y compris la levée de capitaux ou la recherche de subventions.

Note 23 : Evènements post clôture

Approbation de l'ANVISA – Février 2022 :

Biophytis a reçu l'approbation de l'ANVISA (Brésil) pour donner accès à Sarconeos (Bio101) aux patients Covid-19 hospitalisés, dans le cadre d'un programme d'accès élargi.

Guerre en Ukraine – Février 2022 :

La guerre en Ukraine lancée par la Russie le 24 février 2022 aura des conséquences économiques et financières importantes au niveau mondial. Les sanctions contre la Russie devraient avoir des conséquences importantes pour les entreprises ayant des activités commerciales ou des relations avec la Russie.
Au 31 décembre 2021, la Société n'a aucune activité commerciale avec la Russie. Dans le cadre de sa stratégie de protection globale de sa propriété intellectuelle, la Société a déposé des brevets et des demandes de brevets en Russie qui sont en cours d'examen.

Toutefois, les activités de la Société pourraient être impactées directement ou indirectement par les conséquences du conflit, qu'il n'est pas possible de quantifier précisément à ce jour.
En particulier, la Société pourrait être exposée à une augmentation des coûts de ses études cliniques en raison de la hausse des prix de l'énergie et des fournitures médicales.
A ce jour, la Société estime que les impacts devraient être limités sur ses comptes en 2022.

ATLAS – Avril 2022 :
La Société a annoncé l'émission de 160 ORNANE pour un montant total de 4 millions d'euros dans le cadre du contrat de financement 2021 conclu avec ATLAS (première tranche sur huit tranches prévues au contrat).

4 COMPTES ANNUELS DE LA SOCIETE BIOPHYTIS SA POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2021

Bilan – Actif

BIOPHYTIS Bilan - Actif en K€	Notes	31/12/2021 Montant	Amort. Prov.	Valeurs nettes comptables	31/12/2020 Valeurs nettes comptables
Capital souscrit non appelé		-	-	-	-
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES					
Frais d'établissement		-	-	-	-
Frais de développement		-	-	-	-
Concessions, brevets, droits similaires	3.1	3 782	1 027	2 755	2 673
Autres immobilisations incorporelles		-	-	-	-
Immobilisations incorporelles en cours	3.1	-	-	-	787
IMMOBILISATIONS CORPORELLES					-
Terrains		-	-	-	-
Constructions		-	-	-	-
Installations techniques, matériel, outillage	3.1	340	232	108	113
Autres immobilisations corporelles	3.1	194	162	32	24
Immobilisations en cours		-	-	-	-
Avances et acomptes		-	-	-	-
IMMOBILISATIONS FINANCIERES					
Autres participations	3.2	296	296	-	-
Créances rattachées à des participations	3.2	2 063	2 063	-	-
Autres immobilisations financières	3.2	424	-	424	320
TOTAL ACTIF IMMOBILISE		**7 100**	**3 780**	**3 320**	**3 916**
STOCKS ET EN-COURS					
Matières premières, approvisionnements		-	-	-	-
Produits intermédiaires et finis		-	-	-	-
Marchandises		-	-	-	-
Avances, acomptes versés/commandes		2	-	2	2
CREANCES					
Créances clients & cptes rattachés	4	-	-	-	-
Autres créances	4	2 388	-	2 388	4 916
Capital souscrit et appelé, non versé		-	-	-	-
DIVERS					
Valeurs mobilières de placement	6	51	-	51	42
Disponibilités	6	23 906	-	23 906	18 324
COMPTES DE REGULARISATION					
Charges constatées d'avance	7	1 416	-	1 416	96
TOTAL ACTIF CIRCULANT		**27 762**	**-**	**27 762**	**23 380**
Prime de remboursement des obligations		168	-	168	-
Ecarts de conversion actif		4	-	4	111
TOTAL ACTIF		**35 034**	**3 780**	**31 254**	**27 407**

Bilan – Passif

BIOPHYTIS Bilan - Passif en K€	Notes	31/12/2021	31/12/2020
CAPITAUX PROPRES			
Capital social ou individuel	8	27 191	20 151
Primes d'émission, de fusion, d'apport	8	20 422	17 507
Ecarts de réévaluation		-	-
Réserve légale		-	-
Réserves statutaires ou contractuelles		-	-
Réserves réglementées		-	-
Autres réserves		-	-
Report à nouveau		(10 942)	(12 507)
RESULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)		(29 460)	**(15 940)**
Subventions d'investissements		-	-
Provisions réglementées		-	--
TOTAL CAPITAUX PROPRES		**7 211**	**9 210**
AUTRES FONDS PROPRES			
Produits des émissions de titres participatifs		-	-
Avances conditionnées	11	1 354	1 232
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES		**1 354**	**1 232**
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES			
Provisions pour risques	10	4	-
Provisions pour charges	10	310	1 507
TOTAL PROVISIONS		**314**	**1 507**
DETTES			
Emprunts obligataires convertibles	12.2	5 600	1 400
Autres emprunts obligataires	12.1	7 120	4 496
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		-	-
Concours bancaires courants	13	-	-
Emprunts, dettes financières diverses	13	-	-
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	13	7 601	7 981
Dettes fiscales et sociales	13	1 670	1 318
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	13	-	-
Autres dettes	13	206	246
COMPTES DE REGULARISATION			
Produits constatés d'avance	7	178	16
TOTAL DETTES		**22 375**	**15 457**
Ecarts de conversion passif		-	-
TOTAL PASSIF		**31 254**	**27 407**

Compte de résultat

BIOPHYTIS Compte de résultat en K€	Notes	31/12/2021 12 mois	31/12/2020 12 mois
PRODUITS D'EXPLOITATION			
Ventes de marchandises		-	-
Production vendue		-	-
CHIFFRE D'AFFAIRES NET		**-**	**-**
Production stockée		-	-
Subventions d'exploitation		218	14
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	15	37	36
Autres produits		3	0
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION		**257**	**50**
CHARGES D'EXPLOITATION			
Achats de marchandises		-	-
Variation de stock de marchandises		-	-
Achats matières premières, autres approvisionnements		1 023	142
Variations de stock de matières premières et approvisionnements		-	-
Autres achats et charges externes		22 880	13 784
Impôts, taxes et versements assimilés		194	151
Salaires et traitements		2 506	1 850
Charges sociales		1 552	833
DOTATIONS D'EXPLOITATION			
Dotations aux amortissements sur immobilisations	3.1	256	253
Dotations aux provisions sur actif circulant		-	-
Dotations aux provisions pour risques et charges	10	-	-
Autres charges		327	270
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION		**28 738**	**17 282**
RESULTAT D'EXPLOITATION		**(28 481)**	**(17 233)**
Produits financiers	16	8 377	635
Charges financières	16	14 244	3 097
RESULTAT FINANCIER		**(5 867)**	**(2 462)**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS		**(34 347)**	**(19 695)**
Produits exceptionnels	17	809	437
Charges exceptionnelles	17	2	10
RESULTAT EXCEPTIONNEL		**807**	**427**
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise		-	-
Impôts sur les bénéfices	18	(4 080)	(3 328)
BENEFICE OU PERTE DE L'EXERCICE		**(29 460)**	**(15 940)**

Annexe des comptes annuels

(Sauf indication contraire les montants mentionnés dans cette note annexe sont en milliers d'euros.)

Note 1 : Présentation de l'activité et des évènements majeurs

Les informations ci-après constituent l'Annexe des comptes annuels faisant partie intégrante des états financiers de l'exercice clos au 31 décembre 2021.

Chacun des exercices présentés a une durée de douze mois couvrant la période du 1er janvier au 31 décembre.

Les états financiers au 31 décembre 2021 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 4 avril 2022.

1.1 Information relative à la Société et à son activité

Créée en Septembre 2006, Biophytis SA est une société de biotechnologie au stade clinique, spécialisée dans le développement de traitements qui visent à ralentir les processus dégénératifs liée au vieillissement et améliorent les résultats fonctionnels des patients souffrant de maladies liées à l'âge, y compris l'insuffisance respiratoire chez les patients souffrant de la COVID-19.

La Société est basée à Paris, en France. Les actions ordinaires de la Société sont cotées sur le marché Euronext Growth Paris (Ticker : ALBPS -ISIN : FR0012816825). Les ADSs de la Société sont cotées sur le Nasdaq Capital Market depuis le 10 février 2021 sous le symbole « BPTS ».

Adresse du siège social : 14 avenue de l'Opéra – 75001 PARIS

Numéro du Registre du Commerce et des Sociétés : 492 002 225 RCS de PARIS

Forme de la Société : Société Anonyme

La Société Biophytis est ci-après dénommée la « Société ».

1.2 Impact de la crise sanitaire COVID-19 sur les comptes au 31 décembre 2021

La Société a, comme beaucoup d'autres entreprises, connu des perturbations en raison de la pandémie de COVID 19. Compte tenu des changements rapides associés à la COVID-19, nous avons pris et continuons de prendre les précautions nécessaires pour protéger nos employés, nos partenaires et nos opérations. Par exemple, la Société a encouragé ses employés en France et aux États-Unis à travailler à domicile et à organiser des réunions et des événements de manière virtuelle dans la mesure du possible. La Société a également imposé des restrictions sur les voyages, qui sont maintenant limitées aux seuls impératifs professionnels.

Les études cliniques en cours et prévues de la Société ont été touchées par la COVID-19. L'essai SARA-INT de la Société sur la sarcopénie a été impacté par l'émergence de la COVID 19 et les confinements ultérieurs en Belgique et dans plusieurs États américains (Californie et New York en particulier). Au vu des différentes mesures adoptées par les gouvernements et les autorités sanitaires pour restreindre les déplacements et protéger la sécurité des patients, la Société a dû adapter son protocole SARA-INT afin d'assurer la continuité de l'essai, notamment en clôturant toutes les activités sur site, en les remplaçant par des appels téléphoniques, en organisant la livraison du Produit Expérimental au domicile des patients, et l'extension du traitement de six à neuf mois pour certains patients. Malgré les interruptions des visites d'étude sur site et d'autres perturbations imposées en raison de la pandémie de COVID 19, la Société a été en mesure de retenir la plupart des participants à l'étude. Le dernier patient a terminé sa dernière visite de traitement en décembre 2020. Malgré les

obstacles, un total de 203 participants ont terminé l'étude SARA-INT. Cependant, seuls 106 patients ont pu effectuer le test de marche de 400 m, qui était le critère d'évaluation principal de notre étude.

De plus, notre programme MYODA en DMD et notre programme MACA pour la DMLA sèche, tous deux prévus pour 2021, pourraient être retardés en raison de la COVID 19.

L'achèvement complet du recrutement des patients pour l'essai COVA de la Société pour traiter les patients atteints de COVID 19 dépendra fortement de l'évolution de la pandémie.

1.3 Evènements postérieurs à la clôture

Approbation de l'ANVISA – Février 2022 :

Biophytis a reçu l'approbation de l'ANVISA (Brésil) pour donner accès à Sarconeos (Bio101) aux patients Covid-19 hospitalisés, dans le cadre d'un programme d'accès élargi.

Guerre en Ukraine – Février 2022 :

La guerre en Ukraine lancée par la Russie le 24 février 2022 aura des conséquences économiques et financières importantes au niveau mondial. Les sanctions contre la Russie devraient avoir des conséquences importantes pour les entreprises ayant des activités commerciales ou des relations avec la Russie.
Au 31 décembre 2021, la Société n'a aucune activité commerciale avec la Russie. Dans le cadre de sa stratégie de protection globale de sa propriété intellectuelle, la Société a déposé des brevets et des demandes de brevets en Russie qui sont en cours d'examen.

Toutefois, les activités de la Société pourraient être impactées directement ou indirectement par les conséquences du conflit, qu'il n'est pas possible de quantifier précisément à ce jour.
En particulier, la Société pourrait être exposée à une augmentation des coûts de ses études cliniques en raison de la hausse des prix de l'énergie et des fournitures médicales.
A ce jour, la Société estime que les impacts devraient être limités sur ses comptes en 2022.

ATLAS – Avril 2022 :
La Société a annoncé l'émission de 160 ORNANE pour un montant total de 4 millions d'euros dans la cadre du contrat de financement 2021 conclu avec ATLAS (première tranche sur huit tranches prévues au contrat).

Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables

2.1 Principe d'établissement des comptes

Les comptes de la Société Biophytis ont été établis en conformité avec les dispositions du Code de Commerce (articles L123-12 à L123-28) et les règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels (ANC 2018-01 du 20 avril 2018, modifiant le règlement ANC 2016-01 du 4 novembre 2016 et les règlements émis ultérieurement par l'Autorité des Normes Comptables).

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses suivantes :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices.

Pour une meilleure compréhension des comptes présentés, les principaux modes et méthodes d'évaluation retenus sont précisés ci-après, notamment lorsque :

- un choix est offert par la législation,

- une exception prévue par les textes est utilisée,
- l'application d'une prescription comptable ne suffit pas pour donner une image fidèle,
- il est dérogé aux prescriptions comptables.

Continuité d'exploitation

Malgré la perte réalisée sur l'exercice 2021 s'élevant à 29,5 M€, le Conseil d'administration a arrêté les comptes en retenant l'hypothèse de continuité d'exploitation, compte tenu :

- du niveau des disponibilités au 31 décembre 2021 qui s'élèvent à 23,9 M€ ;
- de la possible utilisation de la ligne de financement ORNANE mise en place avec Atlas (ou « Contrat Atlas 2021 ») pouvant donner lieu à un financement additionnel de 32 M€.

La Société estime que le niveau de trésorerie et d'équivalent de trésorerie, complété par l'utilisation des lignes de financement existantes, est suffisante pour couvrir les besoins de trésorerie de la Société pour les 12 prochains mois à partir de la date d'arrêté des comptes.

2.2 Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont principalement composées de brevets, de marques achetées et de l'activation des frais du projet d'introduction en bourse.

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition ou à leur coût de production.

Les immobilisations avec une durée de vie définie sont amorties linéairement sur la durée de leur utilisation par la Société, soit :

Eléments	Durée d'amortissement
Brevets achetés	Durée d'utilisation estimée des brevets (19 à 20 ans) – Linéaire
Logiciels	3 à 5 ans – Linéaire

La valeur des actifs incorporels est testée dès qu'un risque de perte de valeur est identifié. Le test consiste à rapprocher la valeur nette comptable de ces actifs des flux de trésorerie futurs sur la base de plans à moyen terme. Lorsque la valeur nette comptable est supérieure à la valeur des flux de trésorerie actualisés, une dépréciation est comptabilisée correspondant à l'écart entre la somme de ces flux et la valeur nette comptable.

Les dépenses liées à l'enregistrement des brevets et à la recherche et au développement des produits sont enregistrées en charges.

2.3 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires) ou à leur coût de production par l'entreprise.

Les éléments d'actif font l'objet de plans d'amortissement déterminés selon la durée réelle d'utilisation du bien.

Les durées et modes d'amortissement retenus sont principalement les suivants :

Eléments	Durée d'amortissement
Matériel de laboratoire	3 à 5 ans – Linéaire
Installations et agencements	3 à 5 ans – Linéaire
Matériel de bureau et informatique	3 à 5 ans – Linéaire
Mobilier de bureau	3 à 5 ans - Linéaire

2.4 Immobilisations financières

Les titres de participation sont comptabilisés au bilan à leur coût d'acquisition. Leur valeur est examinée annuellement, par référence à leur valeur d'utilité qui tient compte notamment de la rentabilité actuelle et prévisionnelle de la filiale concernée et de la quote-part de capitaux propres détenue. Une dépréciation est, le cas échéant, constatée par voie de provision, si la valeur d'utilité devient inférieure au coût d'acquisition.

Les prêts et créances sont évalués à leur valeur nominale. Ces éléments sont, si nécessaire, dépréciés par voie de provision pour les ramener à leur valeur d'utilité à la date de clôture de l'exercice.

2.5 Créances

Les créances sont évaluées à leur valeur nominale. Elles sont, le cas échéant, dépréciées au cas par cas par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu.

Les autres créances comprennent notamment la valeur nominale du crédit d'impôt recherche qui est enregistré à l'actif sur l'exercice d'acquisition correspondant à l'exercice au cours duquel les dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt ont été engagées.
En décembre 2021, une partie de la créance liée au CIR 2021 a été préfinancée par l'organisme spécialisée NEFTYS. Seule la partie de la créance non cédée est présentée dans les autres créances.

Crédit d'Impôt Recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'État français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises dont les dépenses répondent aux critères requis reçoivent un crédit d'impôt qui (i) peut être déduit de l'impôt sur le résultat dû au titre de l'année où il a été octroyé, ainsi que pour les trois exercices suivants ou, (ii) dans certaines circonstances, il peut également être remboursé à la Société pour sa part excédentaire.

Si une société répond à certains critères de chiffre d'affaires, effectifs ou actifs qui lui permettent d'être considérée comme une entreprise de taille petite ou moyenne telle que définie par l'Union Européenne, elle peut demander le remboursement immédiat du crédit d'impôt recherche. Biophytis répond à ces critères.

Le crédit d'impôt recherche est présenté dans le compte de résultat au crédit de la ligne « impôts sur les bénéfices ».

Subventions

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention.

Les subventions sont enregistrées en produits en tenant compte, le cas échant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

2.6 Valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières de placement figurent à l'actif pour leur valeur d'acquisition.
Les provisions pour dépréciation éventuelle sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.
<u>Contrat de liquidité</u>

Les actions propres acquises dans le cadre du contrat de liquidité mis en place par la Société en juillet 2015 sont valorisées au cours d'achat. Elles sont comparées à leur valeur probable de négociation et dépréciées si nécessaires.

2.7 Opérations en devises étrangères

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération.

Les créances et dettes en devises étrangères existantes à la clôture de l'exercice sont converties au cours en vigueur à cette date.

La différence résultant de la conversion des dettes et créances en devises à ce dernier cours est inscrite au bilan dans les postes « écarts de conversion » actifs et passifs. Les écarts de conversion actifs font l'objet d'une provision pour risques et charges d'un montant équivalent.

2.8 Frais d'augmentation de capital

Les frais d'augmentation de capital et d'apport sont directement imputés sur le montant des primes d'émission et d'apport.

Les frais directement liés au projet d'introduction en bourse de la société au Nasdaq en 2021 sont enregistrés en immobilisation en cours. Ils seront inscrits en frais d'établissement lors de la réalisation de l'opération.

2.9 Provisions pour risques et charges

Ces provisions, enregistrées en conformité avec le règlement CRC N°2014-03, sont destinées à couvrir les risques et les charges que des événements en cours ou survenus rendent probables, dont le montant est quantifiable quant à leur objet, mais dont la réalisation, l'échéance ou le montant sont incertains.

2.10 Indemnité de départs à la retraite

Les montants des paiements futurs correspondant aux avantages accordés aux salariés sont évalués selon une méthode actuarielle, en prenant des hypothèses concernant l'évolution des salaires, l'âge de départ à la retraite, la mortalité, puis ces évaluations sont ramenées à leur valeur actuelle.

Ces engagements ne font pas l'objet de provisions mais figurent dans les engagements hors bilan.

2.11 Emprunts

Les emprunts sont valorisés à leur valeur nominale.
Les frais d'émission des emprunts sont immédiatement pris en charge.
Les intérêts courus sont comptabilisés au passif, au taux d'intérêt prévu dans le contrat.

2.12 Instruments financiers

Un instrument financier ne répondant pas à la définition des capitaux propres est classé dans une rubrique intermédiaire entre les capitaux propres et les dettes, dès lors qu'en application des clauses du contrat et des conditions économiques de l'émission, le remboursement de l'instrument est sous le contrôle exclusif de l'émetteur.

2.13 Avances conditionnées

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la Société ou pour la prospection commerciale territoriale, dont les remboursements sont conditionnels, sont présentées au passif sous la rubrique « Avances conditionnées » et leurs caractéristiques sont détaillées en Note 11.

L'opération peut se dénouer soit :

- par un succès du projet se traduisant par le remboursement des avances obtenues selon un échéancier prévu au contrat ;
- par un échec du projet entrainant un abandon de créance total ou partiel de l'organisme ayant octroyé cette avance remboursable. Dans ce cas, l'abandon de créance consenti constitue une subvention.

En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en subvention.

2.14 Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement des produits sont enregistrés en charges de l'exercice au cours duquel ils sont supportés.

2.15 Résultat financier

Le résultat financier comprend principalement :

- des dotations aux dépréciations des immobilisations financières ;
- des dotations et reprises dans le cadre du litige Negma ;
- des charges d'intérêts liées aux emprunts ;
- des intérêts perçus au titre des comptes à terme ;
- des gains et pertes sur cessions d'actions propres ;
- des indemnités financières payées à Negma en 2020 ;
- Un produit financier relatif à la restitution de la pénalité de 2020 ;
- Un produit financier au titre de l'annulation de la dette obligataire Negma.

Note 3 : Immobilisations incorporelles, corporelles et financières

3.1 Immobilisations incorporelles et corporelles

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2020	Acquisitions	Cessions	31/12/2021
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	3 512	270	-	3 782
Immobilisations incorporelles en cours	787	-	(787)	-
Total immobilisations incorporelles	**4 299**	**270**	**(787)**	**3 782**
Installations techniques, matériel et outillages industriels	297	43	-	340
Installations générales, agencements, aménagements	72	-	-	72
Matériel de bureau, informatique, mobilier	92	29	-	122
Total immobilisations corporelles	**462**	**72**	**-**	**534**
TOTAL GENERAL	**4 761**	**342**	**(787)**	**4 317**

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2020	Dotations	Reprises	31/12/2021	Valeurs nettes 31/12/2021
Frais d'établissement et de développement	-	-	-	-	-
Autres postes d'immobilisations incorporelles	839	187	-	1 027	2 755
Total immobilisations incorporelles	**839**	**187**	**-**	**1 027**	**2 755**
Installations techniques, matériel et outillages industriels	184	48	-	232	108
Installations générales, agencements, aménagements	60	10	-	70	3
Matériel de bureau, informatique, mobilier	81	11	-	92	30
Total immobilisations corporelles	**326**	**68**	**-**	**394**	**140**
TOTAL GENERAL	**1 165**	**256**	**-**	**1 421**	**2 896**

La Société co-détient des quotes-parts de propriété de brevets avec des partenaires publics.

Dans le cadre de la signature du contrat de propriété intellectuelle signé avec le Directeur Général de la Société (cf. note 20.2), le total des droits d'utilisation de brevets acquis auprès du Directeur Général de la Société au 31 décembre 2021 s'élève à 1 350 K€ et sont amortis sur une durée de 19 ans.
Sur ce montant, 270 K€ ont été versés au Directeur Général de la Société en 2019, 180 K€ en 2020 et 270 K€ en 2021. Le solde a été appliqué à la souscription et l'exercice des « BSA investisseurs » par le Directeur Général.

3.2 Immobilisations financières

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2020	Augmentations	Diminutions	31/12/2021
Autres participations	296	-	-	296
Créances rattachées à des participations	1 869	194	-	2 063
Autres immobilisations financières	320	104	-	424
Total immobilisations financières	**2 486**	**298**	**-**	**2 784**

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2020	Dotations	Reprises	31/12/2021	Valeurs nettes 31/12/2021
Autres participations	296	-	-	296	-
Créances rattachées à des participations	1 869	194	-	2 063	-
Autres immobilisations financières	-	-	-	-	424
Total immobilisations financières	**2 165**	**194**	**-**	**2 359**	**424**

Les immobilisations financières sont constituées de :

- titres de participation et créances rattachées de la filiale Instituto Biophytis Do Brasil pour respectivement 295 K€ et 596 K€, intégralement dépréciés compte tenu de l'absence d'activité de cette filiale depuis 2010 ;
- titres de participation et créances rattachées aux titres de participation de la filiale Biophytis Inc., créée en septembre 2015, pour respectivement 1 K€ et 1 467 K€, dépréciés en totalité ;
- d'un dépôt de garantie sur l'emprunt souscrit auprès de KREOS en 2018 pour 320 K€ (cf. Note 12.1) et d'un dépôt de garantie de 104 K€ auprès de KREOS en 2021.

Note 4 : Autres créances

Les tableaux ci-après détaillent les composantes des postes « Créances » au 31 décembre 2021 ainsi que leurs ventilations à un an au plus ou plus d'un an :

ETATS DES CREANCES (Montants en K€)	31/12/2021		
	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Créances rattachées à des participations	2 063	-	2 063
Autres immobilisations financières	424	-	424
Total de l'actif immobilisé	**2 488**	**-**	**2 488**
De l'actif circulant			
Clients - Facture à établir	-	-	-
Etat - Crédit Impôt Recherche (2)	90	90	-
Taxe sur la valeur ajoutée (1)	885	885	-
Avances et acomptes versés sur commandes	-	-	-
Autres débiteurs (3)	1 166	1 166	-
Produits à recevoir	124	124	-
Fournisseurs avoirs à recevoir	-	-	-
Fournisseurs débiteurs	125	125	-
Total de l'actif circulant	**2 389**	**2 389**	**-**
Charges constatées d'avance	1 416	1 416	-
Total général	**6 293**	**3 805**	**2 488**

(1) Les créances de TVA sont relatives principalement à la TVA déductible.

(2) En l'absence de résultat imposable, et compte tenu de son statut de PME Communautaire, la Société peut demander le remboursement du Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») l'année suivant sa constatation. Les CIR pour les exercices clos au 31 décembre 2020 et au 31 décembre 2021 sont :

- CIR 2020 : 3 328 K€,
- CIR 2021 : 4 080 K€.

Au 31 décembre 2021, la créance relative au Crédit d'Impôt Recherche inclut le CIR 2021 non préfinancé.
En Décembre 2020, une partie de la créance liée au CIR 2020 a été préfinancée par l'organisme spécialisée NEFTYS.
En Décembre 2021, une partie de la créance liée au CIR 2021 a été préfinancée par l'organisme spécialisée NEFTYS.

Les créances ayant fait l'objet du préfinancement seront remboursées directement à l'organisme spécialisé NEFTYS.

(3) Les autres débiteurs incluent notamment un montant de 1 149 K€ au titre de la retenue de garantie dans le cadre du préfinancement partiel des créances de CIR.

Note 5 : Détail des produits à recevoir

DETAIL DES PRODUITS A RECEVOIR (Montants en K€)	31/12/2021	31/12/2020
Autres créances		
Divers produits à recevoir	6	43
Total autres créances	**6**	**43**
Total général	**6**	**43**

Note 6 : Valeurs mobilières de placement et trésorerie

Le tableau ci-dessous présente le détail des valeurs mobilières de placement et de la trésorerie :

VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT ET TRESORERIE (Montants en K€)	31/12/2021	31/12/2020
Contrat de liquidité	122	122
Comptes à terme	7 000	15 000
Comptes bancaires et caisse	16 834	3 244
Total Valeurs Mobilières de Placement et Trésorerie	**23 956**	**18 366**

Le contrat de liquidité est constitué :

- d'une réserve de trésorerie pour 72 K€,
- d'actions propres pour une valeur brute de 50 K€.

La société dispose au 31 décembre 2021 de deux dépôts à terme totalisant 7 000 K€ dont l'échéance initiale est de 1 mois :

- Un dépôt à terme de 2 000 K€ à échéance 01/01/2022 au taux d'intérêt de 0,03% ;
- Un dépôt à terme de 5 000 K€ à échéance 26/01/2022 au taux d'intérêt de 0,03%.

Contrat de liquidité

Suite à son introduction en bourse sur le marché Euronext Growth (anciennement Alternext Paris), la Société a mis en place un contrat de liquidité avec un établissement spécialisé afin de limiter la volatilité « intra day » de l'action Biophytis.

Dans ce cadre, la Société a confié 300 K€ à cet établissement afin que ce dernier prenne des positions à l'achat comme à la vente sur les actions de la Société.

Le contrat de liquidité est actuellement confié à la banque Parel.

Note 7 : Comptes de régularisation

Le montant des charges constatées d'avance par nature s'analyse comme suit :

CHARGES CONSTATEES D'AVANCE (Montants en K€)	**31/12/2021**	**31/12/2020**
Prestations de recherche	1 301	-
Honoraires	-	13
Assurances	115	5
Intérêts financiers	-	79
Total des charges constatées d'avance	**1 416**	**96**

Le montant des charges constatées d'avance ne concerne que des charges d'exploitation.

Le montant des produits constatés d'avance par nature s'analyse comme suit :

PRODUITS CONSTATES D'AVANCE (Montants en K€)	**31/12/2021**	**31/12/2020**
Subvention "BIO 201" de BPI France	178	-
Divers	-	16
Total des produits constatés d'avance	**178**	**16**

Dans le cadre du projet d'avance remboursable « BIO 201 » de BPI France, la Société a également reçu une subvention de 380 K€ qui a été comptabilisée en produits constatés d'avance au 31 décembre 2021 pour 178 K€ (202 K€ reconnu en subvention sur l'exercice clos au 31 décembre 2021).

Note 8 : Capitaux propres

8.1 Variation des capitaux propres

La variation des capitaux propres sur les exercices 2020 et 2021 s'analyse comme suit :

BIOPHYTIS Variation des capitaux propres Montant en K€	Capital *Nombre d'actions*	Capital	Primes d'émission	Autres réserves	Report à nouveau	Résultat	Capitaux propres (hors subventions)
Au 31 décembre 2019	***23 963 254***	**4 793**	**44 047**	**-**	**(39 299)**	**(17 255)**	**(7 715)**
Affectation du résultat 2019		-	-	-	(17 255)	17 255	**-**
Résultat net 2020		-	-	-	-	(15 940)	**(15 940)**
Augmentation de capital	*49 295 005*	9 859	10 918	-	-	-	20 777
Conversion d'obligations	*22 628 683*	4 526	5 798	-	-	-	10 324
Exercice de BSPCE	*2 152*	0	0	-	-	-	1
Souscription de BSA	*4 868 003*	974	341	-	-	-	1 314
Emission de BSA		-	449	-	-	-	449
Imputation du report à nouveau sur la prime d'emission		-	(44 047)	-	44 047	-	-
Au 31 décembre 2020	***100 757 097***	**20 151**	**17 506**	**-**	**(12 507)**	**(15 940)**	**9 210**
Affectation du résultat 2020			(15 940)			15 940	**-**
Résultat net 2021						(29 460)	**(29 460)**
Augmentation de capital	*16 950 000*	3 390	16 814	-	-	-	20 204
Conversion d'obligations	*16 379 256*	3 276	6 124	-	-	-	9 400
Exercice de BSPCE	*158 673*	32	33	-	-	-	64
Souscription de BSA	*1 708 631*	342	336	-	-	-	678
Frais relatifs à l'augmentation de capital			(2 885)	-	-	-	(2 885)
Imputation du report à nouveau sur la prime d'emission		-	(1 566)	-	1 566	-	-
Au 31 décembre 2021	***135 953 657***	**27 191**	**20 422**	**-**	**(10 942)**	**(29 460)**	**7 211**

Le 12 février 2021, Biophytis a annoncé la clôture de l'Offre ADS. Le produit brut du placement s'est élevé à 20 100 K$ (16 584 K€ en utilisant le taux de change de 1,00 $ = 1,212 $ le 12 février 2021, date de clôture) et le produit net total de Biophytis, après déduction des escomptes et commissions de souscription, des frais de gestion et des autres frais d'offre payables par la Société, s'est élevé à environ 16,35 millions de dollars (13,49 millions d'euros en utilisant le taux de change de 1,00 $ = 1,212 $ le 12 février 2021, date de clôture). Tous les titres vendus dans le cadre du placement ADS ont été offerts par Biophytis. Cette opération a généré une augmentation de capital de 2 400 K€ et une prime d'émission de 14 184 K€.

Le 30 juillet 2021, 4 950 000 actions nouvelles ont été émises au profit de Negma générant une augmentation de capital de 990 K€ et une prime d'émission de 2 629 K€ (voir note 12.2.1).

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, 376 obligations détenues par Atlas ont été converties en actions nouvelles générant l'émission de 16 379 256 actions au prix de 0,20 €, représentant une augmentation de capital de 3 276 K€ et une prime d'émission de 6 124 K€.

Les frais engagés par la Société dans le cadre du placement ADS en février 2021 ont été comptabilisés en diminution des capitaux propres pour 2 885 K€.

Suite à l'exercice des bons de souscription au cours de la période, le capital social a été augmenté de 373 K€ par l'émission de 1 867 304 actions nouvelles, avec une prime d'émission d'un montant total de 369 K€.

8.2 Composition du capital social et détail par catégories d'actions

COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL	31/12/2021	31/12/2020
Capital (en K€)	27 191	20 151
Nombre d'actions	135 953 657	100 757 097
dont Actions ordinaires	135 953 657	100 757 097
Valeur nominale (en K€)	0,20 €	0,20 €

Le capital social est fixé à la somme de 27 190 731,40 €. Il est divisé en 135 953 657 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

Ce nombre s'entend hors bons de souscription d'actions (« BSA ») et « bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises » (« BSPCE ») octroyés à certains investisseurs et à certaines personnes physiques, salariées ou non de la Société et non encore exercés.

Gestion du capital

La politique de la Société consiste à maintenir une base de capital solide, afin de préserver la confiance des investisseurs, des créanciers et de soutenir le développement futur de l'activité.

A ce titre, un contrat de liquidité a été signé avec la banque Parel.
Au 31 décembre 2021, la Société détient 100 793 actions propres pour une valeur nette comptable de 50 K€ et 72 K€ de liquidités.

8.3 Distribution de dividendes

La Société n'a procédé à aucune distribution de dividendes au cours des exercices présentés.

Note 9 : Instruments de capitaux propres

9.1 Bons de souscription d'actions

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans		
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice
BSA_{2017}	21/07/2017	**72 000**	21/07/2021	3,30 €

Type	Date d'attribution						Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2020	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2021	
BSA_{2017}	21/07/2017	72 000	-	-	(72 000)	**-**	72 000
Total		**72 000**	**-**	**-**	**(72 000)**	**-**	**72 000**

La période d'acquisition des droits du plan émis est la suivante :

Type	Période d'acquisition des droits		
BSA_{2017}	1/3 au 21/07/2017	1/3 au 21/07/2018	1/3 au 21/07/2019

9.2 Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises et actions gratuites

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans		
		Nombre total de bons attribués	Date de maturité	Prix d'exercice
$BSPCE_{2017-1}$	21/07/2017	**227 000**	21/07/2021	3,30 €
$BSPCE_{2017-2}$	21/07/2017	**127 000**	21/07/2021	3,30 €
$BSPCE_{2019-1}$	03/04/2020	**1 333 333**	03/04/2026	0,27 €
$BSPCE_{2019-2}$	03/04/2020	**666 667**	03/04/2026	0,27 €
$BSPCE_{2020-1}$	22/12/2020	**999 396**	22/12/2026	0,47 €
$BSPCE_{2020-2}$	22/12/2020	**499 696**	22/12/2026	0,47 €
$BSPCE_{2021-1}$	15/09/2021	**2 919 415**	15/09/2027	0,73 €
$BSPCE_{2021-2}$	15/09/2021	**1 459 707**	15/09/2027	0,73 €
Actions gratuites$_{2020}$	22/12/2020	**2 500 911**	N/A	N/A
Actions gratuites$_{2021}$	15/09/2021	**6 631 068**	N/A	N/A

Type	Date d'attribution	31/12/2020	Attribués	Exercés	Caducs	31/12/2021	Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites
BSPCE$_{2017-1}$	21/07/2017	148 000	-	-	(148 000)	-	-
BSPCE$_{2017-2}$	21/07/2017	62 848	-	-	(62 848)	-	-
BSPCE$_{2019-1}$	03/04/2020	1 011 309	-	(35 739)	(99 897)	875 673	875 673
BSPCE$_{2019-2}$	03/04/2020	662 363	-	(17 870)	(49 948)	594 545	594 545
BSPCE$_{2020-1}$	22/12/2020	999 393	-	(74 346)	(199 797)	725 250	725 250
BSPCE$_{2020-2}$	22/12/2020	499 696	-	(37 173)	(99 898)	362 625	362 625
BSPCE$_{2021-1}$	15/09/2021	-	2 919 415	-	(45 645)	2 873 770	2 873 770
BSPCE$_{2021-2}$	15/09/2021	-	1 459 707	-	(22 823)	1 436 884	1 436 884
Actions gratuites$_{2020}$	22/12/2020	2 500 911	-	-	-	2 500 911	2 500 911
Actions gratuites$_{2021}$	15/09/2021	-	6 631 068	-	-	6 631 068	6 631 068
Total		**5 884 520**	**11 010 190**	**(165 128)**	**(728 856)**	**16 000 726**	**16 000 726**

** étant précisé que certains bons sont en cours d'acquisition des droits*

La période d'acquisition des droits des plans émis est la suivante :

Type	Période d'acquisition des droits		
BSPCE$_{2017-1}$	1/3 au 21/07/2017	1/3 au 21/07/2018	1/3 au 21/07/2019
BSPCE$_{2017-2}$	1/3 au 21/07/2017	1/3 au 21/07/2018	1/3 au 21/07/2019
BSPCE$_{2019-1}$	1/3 au 10/04/2020	1/3 au 10/04/2022	1/3 au 10/04/2024
BSPCE$_{2019-2}$	1/3 au 10/04/2020	1/3 au 10/04/2022	1/3 au 10/04/2024
BSPCE$_{2020-1}$	1/3 au 22/12/2020	1/3 au 22/12/2022	1/3 au 22/12/2024
BSPCE$_{2020-2}$	1/3 au 22/12/2020	1/3 au 22/12/2022	1/3 au 22/12/2024
BSPCE$_{2021-1}$	1/3 au 15/09/2021	1/3 au 15/09/2022	1/3 au 15/09/2023
BSPCE$_{2021-2}$	1/3 au 15/09/2021	1/3 au 15/09/2022	1/3 au 15/09/2023
Actions gratuites$_{2020}$	Période d'acquisition de deux ans suivis d'une période de conservation de deux ans		
Actions gratuites$_{2021}$	Période d'acquisition de un an suivis d'une période de conservation de un an		

9.3 Instruments de capitaux propres attribués à des dirigeants

	Décision d'émission et d'attribution	Type	Emis attribués et souscrits	Attribués et susceptibles d'être souscrits	Exercés en 2021	Exerçables à la clôture 31/12/2021	Exerçables sous conditions	Caducs
Stanislas VEILLET PDG Administrateur	21/07/2017	BSPCE	148 000			148 000		(148 000)
	03/04/2020	BSPCE	626 833			626 833		-
	22/12/2020	AGA	1 880 500			1 880 500		-
	15/09/2021	AGA	4 986 072			4 986 072		-
	TOTAL		**7 641 405**	**-**	**-**	**7 493 405**		**(148 000)**
Nadine COULM Administratrice	21/07/2017	BSA	18 000			-		(18 000)
	03/04/2020	BSPCE	103 946			103 946		-
	22/12/2020	BSPCE	207 892			207 892		-
	15/09/2021	BSPCE	551 218			551 218		-
	TOTAL		**881 056**	**-**	**-**	**863 056**		**(18 000)**
Marie Claire JANAILHAC FRITSCH Ancienne administratrice	21/07/2017	BSA	18 000			-		(18 000)
	TOTAL		**18 000**			**-**		**(18 000)**
Jean Gérard GALVEZ Ancien administrateur	21/07/2017	BSA	18 000			-		(18 000)
	TOTAL		**18 000**			**-**		**(18 000)**
Jean M. FRANCHI Ancienne Administratrice	21/07/2017	BSA	18 000			-		(18 000)
	03/04/2020	BSPCE	103 946		(34 649)	-		(69 297)
	22/12/2020	BSPCE	207 892		(69 297)	-		(138 595)
	TOTAL		**329 838**		**(103 946)**	**-**		**(225 892)**
Jean MARIANI Administrateur	03/04/2020	BSPCE	103 946			103 946		
	22/12/2020	BSPCE	207 892			207 892		
	15/09/2021	BSPCE	551 218			551 218		
	TOTAL		**863 056**			**863 056**		**-**
Dimitri BATSIS Administrateur	03/04/2020	BSPCE	103 946			103 946		
	22/12/2020	BSPCE	207 892			207 892		
	15/09/2021	BSPCE	551 218			551 218		
	TOTAL		**863 056**			**863 056**		**-**
Claude ALLARY Administratrice	15/09/2021	BSPCE	551 218			551 218		-
	TOTAL		**551 218**			**551 218**		**-**

9.4 Bons de souscription d'actions attribués à des investisseurs

En avril 2020, la Société a décidé la réalisation d'une offre au public de BSA. L'objectif principal de l'opération est d'associer les investisseurs au nouveau programme COVA et au développement futur de la Société.

A l'issue de l'opération, 7 475 708 BSA2020 ont été émis après exercice complet de la clause d'extension.
Le prix de souscription a été de 0,06 euro par BSA. Les BSA sont exerçables sur une période de 5 ans à compter du 30 avril 2020 au prix d'exercice de 0,27€ par action nouvelle.
Chaque BSA donnera droit à son titulaire le droit de souscrire à une nouvelle action ordinaire de la Société. Le montant total des souscriptions s'est élevé 449 K€ en 2020. Au cours des périodes closes les 31 décembre 2020 et 2021, des BSA ont été exercés pour respectivement 1 042 K€ et 303 K€.

Le Directeur Général de la société a participé en 2020 à la souscription et à l'exercice des « BSA investisseurs » qui a été réglé par un montant de 630 K€ dû au Directeur Général dans le cadre de l'accord sur la propriété industrielle (voir note 3 et 19.2) (177 K€ pour la souscription des BSA et 453 K€ pour l'exercice des BSA).

9.5 Autres BSA

En 2017, la Société a émis des BSA au profit de Bracknor Fund Ltd au prix moyen d'exercice de 3,48 € par actions ordinaire dans le cadre d'un financement qui a été totalement remboursé et terminé. Le nombre d'actions ordinaires pouvant être émises en cas d'exercice des BSA s'élève à 431 184 actions ordinaires au 31 décembre 2021.

Note 10 : Provisions pour risques et charges

PROVISIONS (montant en K€)	31/12/2021				
	Montant début exercice	Dotations	Reprises avec objets	Reprises sans objets	Montant fin exercice
Provision pour perte de change	111	166	(273)	-	4
Provision pour risques	1 394	5 127	(6 521)	-	-
Provision pour charges	2	308	-	-	310
Total provisions pour risques et charges	**1 507**	**5 601**	**(6 794)**	**-**	**314**

Litiges et passifs

La Société peut être impliquée dans des procédures judiciaires, administratives ou réglementaires dans le cours normal de son activité. Une provision est enregistrée par la Société dès lors qu'il existe une probabilité suffisante que de tels litiges entraîneront des coûts à la charge de la Société.

Litige Negma

A la suite de la résiliation le 6 avril 2020 du contrat de financement avec la société Negma, une démarche contentieuse a été entreprise par cette société visant à obtenir de Biophytis le paiement d'une indemnité 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 consistant 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 a été valorisée à hauteur de 1 394 K€ lors de l'émission des actions. L'indemnité de 385 K€ (dont 7 K€ de pénalités) a été comptabilisée en charge financière sur l'exercice. L'ordonnance de référé n'a pas éteint la dette existante de Biophytis envers Negma. Les dettes financières courantes au 31 décembre 2020 présentent un emprunt obligataire de 1 400 K€ cf. note 12.

Le 18 novembre 2020, la Cour d'Appel de Paris a statué en faveur de Biophytis et ainsi condamné Negma à restituer les 2 050 000 actions Biophytis précédemment livrées ainsi que la somme de 378 K€. Negma a satisfait à son obligation en payant 419 K€ (incluant pénalités et frais juridiques) sur 2020 et en restituant 2 050 000 actions en Janvier 2021.

La Société a enregistré au 31 décembre 2020 une créance au titre des 2 050 000 actions Biophytis à recevoir cf. notes 4 et 12. Depuis la décision de la Cour d'Appel du 18 Novembre 2020, Negma a modifié

sa demande sur le fond afin d'obtenir 7 000 000 d'actions Biophytis et 911 K€ d'indemnités assorties d'intérêts au taux LIBOR + 10%.

Au 31 décembre 2020, la Société a effectué une analyse de son exposition dans le cadre de ce litige. 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) ;
- 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.

Le 16 mars 2021, le Tribunal de Commerce de Paris a rendu son jugement et condamné Biophytis à :

- payer à Negma Group une somme d'un montant en principal de 910 K€ au titre de pénalités contractuelles assorti d'un intérêt de retard calculé au taux LIBOR + 10% ;
- livrer à Negma Group 7 000 000 d'actions, sous astreinte de 50 K€ par jour de retard à compter du dixième jour après la signification du jugement pendant une période de 30 jours ; et
- payer à Negma Group 100 K€ au titre de l'article 700 du Code de procédure civile ainsi qu'aux dépens.

Biophytis a saisi le tribunal de commerce de Paris d'une requête au motif que le jugement n'a pas statué sur certaines demandes formulées par la Société dans le cadre de la procédure et a fait appel du jugement devant la cour d'appel de Paris.

Par ailleurs, en ce qui concerne l'exécution de ce Jugement, Biophytis a signifié à Negma Group une requête déposée auprès du Président de la Cour d'Appel de Paris demandant le sursis à exécution immédiate du Jugement ou, à défaut, sa modification. Les plaidoiries sur cette affaire ont eu lieu le 6 septembre 2021 et le tribunal est toujours en délibéré.

Entre-temps, le 24 juin 2021, Negma Group a assigné Biophytis devant le juge de l'exécution du Tribunal judiciaire de Paris aux fins d'obtenir (i) la liquidation de l'astreinte ordonnée par le jugement du 16 mars 2021 et portant sur la livraison par Biophytis de 7 000 000 d'actions et (ii) la fixation d'une astreinte définitive.
Aux termes d'un jugement du 16 juillet 2021, le juge de l'exécution du Tribunal judiciaire de Paris, statuant sur les demandes de Negma Group a partiellement fait droit aux demandes de Negma Group :

- Arrête à 1 500 K€ l'astreinte prononcée par le Jugement pour inexécution ;
- Condamne Biophytis à verser cette somme à Negma Group ;
- Assorti l'injonction faite à Biophytis par le Jugement d'une nouvelle astreinte provisoire de 50 K€ par jour de retard, à compter du dixième jour suivant la signification de ce jugement, pendant une durée de 30 jours ;
- Condamne Biophytis à verser à Negma Group 8 K€ au titre de l'article 700 du code de procédure civile ; et
- Condamne Biophytis aux dépens de l'instance.

Biophytis a exécuté l'ensemble de ses obligations au titre des deux jugements susvisés.

Au cours de la période, la Société a payé les pénalités contractuelles et l'astreinte pour inexécution infligé par le Jugement.

S'agissant en particulier de la livraison de 7 000 000 d'actions à Negma Group, Biophytis a :

- Livré en août 2021 à Negma Group les 2 050 000 actions créées et livrées à Negma Group en juin 2020 et restituées par Negma Group à Biophytis au titre de l'arrêt de la Cour d'appel de Paris en date du 18 novembre 2020, que Biophytis avait conservé en auto-détention ; et
- Emis 4 950 000 actions nouvelles au profit de Negma Group en juillet 2021 dans le cadre d'une augmentation de capital qui lui a été réservée sur la base de la 13ème délégation de l'assemblée générale du 10 mai 2021.

Biophytis a fait appel de ce jugement et, plus généralement, pris toutes les mesures pour sauvegarder ses intérêts.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2021, la Société a :

- repris la provision constituée au 31 décembre 2020 pour 1 394 K€
- doté une provision au titre de la livraison des 4 950 000 actions pour un montant de 3 620 K€ et repris la provision au moment de l'émission des titres
- doté une provision au titre de l'astreinte pour 1 500 K€ et des 8 K€ au titre de l'article 700 du code de procédure civile.

Provisions pour charges

Les provisions pour charges sont constituées de la contribution additionnelle à payer lors de l'attribution définitive des actions gratuites à l'issue de la période d'acquisition des droits. Cette contribution est comptabilisée linéairement sur la période d'acquisition des droits.

Note 11 : Avances conditionnées

AVANCES CONDITIONNEES (Montants en K€)	BPI France Sarcob	BPI France BIO 101 2016	BPI France BIO 201 2019	AFM Téléthon	TOTAL
Au 31 décembre 2019	**143**	**825**	**-**	**400**	**1 368**
(+) Encaissement	-	-	-	-	-
(-) Remboursement	(26)	(110)	-	-	(136)
Au 31 décembre 2020	**117**	**715**	**-**	**400**	**1 232**
(+) Encaissement	-	-	400	-	400
(-) Remboursement	(59)	(220)	-	-	(279)
Au 31 décembre 2021	**59**	**495**	**400**	**400**	**1 354**

Avance remboursable BPI France – projet « Sarcob »

Le 4 février 2015, la Société a obtenu de la part de BPI France une avance remboursable de 260 K€ ne portant pas intérêt pour la « caractérisation in vitro, in vivo et pharmacocinétique d'un candidat médicament ».

Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 100 K€ à la date de signature du contrat,
- 108 K€ sur appel de fonds,
- Le solde de 52 K€ à l'achèvement du projet, le 26 juin 2017.

Depuis la signature de ce contrat, un avenant a été signé en 2016 ayant pour objet le report de fin de programme et des échéances de remboursement.

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

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

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

Le calendrier de remboursement après prise en compte des modifications est le suivant :

- 13 K€ par trimestre du 30 juin 2020 au 31 mars 2021 (3 versements) ;

- 19,5 K€ par trimestre du 30 juin 2021 au 31 mars 2022 (4 versements) et
- 32,5 K€ par trimestre du 30 juin 2022 au 30 décembre 2022 (2 versements).

Par ailleurs, la convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2016 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à : 40 % du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 40 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.
Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser une somme supérieure à l'aide perçue.

Avance récupérable BPI France – projet « BIO 101 »

En juillet 2016, la Société a obtenu l'accord de BPI France pour une avance récupérable de 1 100 K€ ne portant pas intérêt pour la « production des lots cliniques, phase préclinique réglementaire et clinique de phase 1 de BIO101 pour le traitement de l'obésité sarcopénique ».
Les versements s'échelonnent entre la date de signature du contrat et la fin du projet de la façon suivante :

- 600 K€ à la date de signature du contrat. Les fonds ont été reçus par la Société le 1er décembre 2016, déduction faite des frais d'instruction de 33 K€.
- Le solde de 500 K€ à l'achèvement du projet sur demande de la Société. Les fonds ont été reçus le 5 juin 2018.

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

- 55 K€ par trimestre du 31 décembre 2018 au 30 septembre 2023 (20 versements).

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

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

Le calendrier de remboursement après prise en compte des modifications est le suivant :

- 55 K€ par trimestre du 30 juin 2020 au 31 mars 2024 (11 versements).

Par ailleurs, la convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2018 et au plus tard le 31 mars de chaque année jusqu'au 31 mars 2024 correspondant à : 35,81 % du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 35,81 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé.

Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser une somme supérieure à l'aide perçue.

Accord de collaboration avec l'AFM Téléthon – Projet « BIO 101 »

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€ 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.

Avance récupérable BPI France – projet « BIO 201 »

Le 23 août 2019, la Société a conclu un accord avec BPI France pour une avance conditionnelle sans intérêt de 600 K€ payable par versements échelonnés pour son programme MACA de Macuneos (BIO201) en dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sèche. La réception de cette avance a été soumise à des conditions financières qui ont été remplies en avril 2021.
La Société a reçu 400 K€ en avril 2021 dans le cadre de cet accord. Le reste de l'avance sera réceptionné lors de la finalisation du programme.

Le remboursement de l'avance remboursable dépend de la bonne réalisation du projet :

- en cas d'échec technico-économique, un remboursement minimum de 240 K€ sera due par la Société à la fin du programme (36 mois après la réception des premières avances remboursables) ; et
- en cas de réussite technico-économique, un remboursement est prévu sur une période de 5 ans à compter de septembre 2022.

Dans le cadre de cet accord, la Société avait le droit de recevoir une subvention de 380 K€, dont 260 K€ ont été reçus en avril 2021. Au 31 décembre 2021, cette subvention a été reconnu en compte de résultat à hauteur de 202 K€. Le solde a été comptabilisée à hauteur de 178 K€ en produits constatés d'avance puisque la société a engagé au 31 décembre 2021 des dépenses représentant 53% du budget du programme de recherche et développement.

Note 12 : Emprunts obligataires

EVOLUTION DES EMPRUNTS OBLIGATAIRES CONVERTIBLES (montant en K€)	ORNANEBSA NEGMA	ORNANE ATLAS	TOTAL
Au 31 décembre 2019	**2 080**	**-**	**2 080**
(+) Encaissement	-	8 625	8 625
(+) Dépôt de garantie	-	-	-
(+) Commission d'engagement	-	375	375
(-) Conversion	(680)	(8 250)	(8 930)
(-) Remboursements	-	(750)	(750)
Au 31 décembre 2020	**1 400**	**-**	**1 400**
(+) Encaissement	-	15 000	15 000
(+) Dépôt de garantie	-	-	-
(-) Autres mouvements	(1 400)	-	(1 400)
(-) Conversion	-	(9 400)	(9 400)
(-) Remboursements	-	-	-
Au 31 décembre 2021	**-**	**5 600**	**5 600**

EVOLUTION DES AUTRES EMPRUNTS OBLIGATAIRES (montant en K€)	KREOS Contrat 2018 Tranches A et B	KREOS Contrat 2018 Tranche C	KREOS Contrat 2018 Tranche D	KREOS Contrat 2021 Tranche 1	KREOS Contrat 2021 Tranche 2	KREOS Contrat 2021 Tranche 3	TOTAL
Au 31 décembre 2019	**3 854**	**1 927**	**1 927**	**-**	**-**	**-**	**7 709**
(+) Encaissement				-	-	-	-
(+) Dépôt de garantie				-	-	-	-
(+) Commission d'engagement				-	-	-	-
(-) Conversion				-	-	-	-
(-) Remboursement	(1 607)	(803)	(802)	-	-	-	(3 212)
Au 31 décembre 2020	**2 247**	**1 124**	**1 125**	**-**	**-**	**-**	**4 496**
(+) Encaissement				2 250	3 250	677	6 177
(+) Dépôt de garantie							-
(+) Commission d'engagement							-
(-) Conversion							-
(-) Autre mouvement							-
(-) Remboursement	(1 775)	(888)	(890)	-			(3 552)
Au 31 décembre 2021	**472**	**236**	**236**	**2 250**	**3 250**	**677**	**7 120**

12.1 Emprunts obligataires émis au profit de KREOS

<u>Emission d'obligations non-convertibles au profit de Kreos – Contrat 2018</u>

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 1er 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 €

Emission d'obligations non-convertibles et d'obligations convertibles au profit de Kreos – Contrat 2021

Le 19 novembre 2021, la Société a conclu un « venture loan agreement » avec KREOS tenant lieu de contrat cadre organisant l'émission d'un emprunt obligataire d'un montant pouvant atteindre 10 M€ par voie d'émission de 7,75 millions d'obligations non convertibles (« Straight bonds ») et 2,25 millions d'obligations convertibles (« Convertible bonds ») plus l'émission de bons attachés à la première tranche d'une valeur nominale de 1€ l'une.

Le contrat de prêt comprend quatre tranches de respectivement 2,5 millions d'euros, 3,0 millions d'euros, 2,5 millions d'euros et 2,0 millions d'euros. Les deux premières tranches ont été tirées à la signature du contrat le 19 novembre 2021, la troisième tranche limitée à 677 K€ a été tirée avant le 31 décembre 2021 et la dernière tranche peut être tirée jusqu'au 31 mars 2022 si la Société respecte le ratio d'endettement.

Les obligations non convertibles portent intérêt au taux annuel de 10 % et doivent être remboursées en espèces en 36 versements mensuels à compter du 1er avril 2022. Les obligations convertibles portent intérêt au taux annuel de 9,5 %.

La Société remboursera les obligations convertibles pour leur montant en principal au plus tard le 31 mars 2025, sauf si elles sont converties auparavant en actions, au gré de Kreos Capital, à un prix de conversion fixe de 0,648 €.

Biophytis a émis au profit de Kreos Capital 2 218 293 BSA donnant le droit de souscrire à des actions ordinaires nouvelles Biophytis, à raison d'une action pour un BSA. Les bons de souscription peuvent être exercés sur une période de 7 ans après leur émission. Le prix d'exercice des BSA a été fixé à 0,56€.
En souscrivant aux BSA, Kreos Capital a expressément renoncé à exercer les BSA 2018 tels qu'ils étaient détenus suite à leur détachement des obligations non convertibles souscrites le 10 septembre 2018 dans le cadre de la structure d'emprunt 2018.

Le « venture loan agreement » prévoit le nantissement du fonds de commerce de la Société, le nantissement de soldes de comptes bancaires ainsi que le nantissement de droits de propriété intellectuelle au bénéfice de Kreos. Le nantissement de ces trois actifs a été consenti le 19 novembre 2021.

12.2 Emprunt obligataire ORNANEBSA NEGMA

Le 21 août 2019, la Société a signé un accord avec Negma Group Limited prévoyant jusqu'à 24 millions d'euros de financement de la Société par l'émission de plusieurs tranches d'obligations convertibles assorties de bons de souscription (ORNANEBSA), à la seule discrétion de la Société.

Principales caractéristiques des bons d'émission d'ORNANE NEGMA

Les 2 400 bons d'émission, d'une durée de 4 ans, obligent leur porteur à les exercer, sur demande de la Société, par tranches de 300 bons d'émission chacune. Chaque bon d'émission donne droit à 1 ORNANEBSA. Les 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. Les BSA seront immédiatement détachés de l'ORNANE une fois l'ORNANEBSA émis.

Principales caractéristiques des ORNANE

Les ORNANE ont une valeur nominale 10 000 euros et sont émises au pair. Elles ne portent pas d'intérêt et ont une maturité de 12 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, les ORNANE sont automatiquement converties.
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 = CA / CP, où

- « N » est le nombre d'actions résultant de la conversion,
- « CA » est la valeur nominale des ORNANE (soit 10 000 euros),
- « CP » est le prix de conversion (soit 92% du plus bas cours moyen pondéré des 15 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 = CA / CP x closing VWAP du jour de conversion.
Selon les termes de cette convention, lorsque le prix de conversion est inférieur à la valeur nominale de l'action, une pénalité de conversion s'applique.
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.
Conformément à cet accord, le Conseil d'administration a décidé l'émission des obligations convertibles et bons suivants au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019 :

- Une première tranche le 21 août 2019 de 300 ORNANE majorées d'une commission d'engagement de 30 ORNANE, assorties de bons de souscription d'actions portant sur 585 936 actions (BSA_{T1}), dégageant un produit brut pour la Société de 3 millions d'euros ; et

- Une deuxième tranche le 27 décembre 2019 de 300 ORNANE, dont 50 % ont été payés par Negma Group au 31 décembre 2019, dégageant un produit brut pour la Société de 1,5 M€ et assortis de BSA d'achat de 694 444 actions (BSA_{T2}).

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

A la suite de cette résiliation, Negma Group a entrepris une démarche contentieuse visant à obtenir de Biophytis le paiement d'un montant de 911 K€ et la livraison de 7 000 000 d'actions Biophytis que Negma Group estime devoir lui être livrées, au titre des seules ORNANES encore détenues par Negma Group sur Biophytis, correspondant à un emprunt de 1 400 K€ (140 bons avec une valeur nominale de 10 K€ chacun).

La somme de 911 K€ réclamée par Negma Group correspond aux pénalités contractuelles alléguées par Negma Group aux termes du Contrat Negma 2019, qui prévoyait le paiement de telles pénalités en cas de conversion des obligations en actions lorsque le cours de bourse est inférieur à la valeur nominale des actions. Biophytis a vigoureusement contesté cette action en justice et ses demandes de paiement et de livraison d'actions.

Au titre d'une ordonnance de référé en date du 7 mai 2020, Negma Group a obtenu une condamnation partielle, sous astreinte (d'un montant de 7 K€), de Biophytis au paiement de 378 K€ au titre du règlement selon les termes contractuels de l'accord de Negma Group sur les ORNANE pour lesquels Negma Group avait adressé un avis de conversion avant le 6 avril 2020, et à la livraison de 2 050 000 actions Biophytis.

Biophytis et Negma Group ont fait appel de la décision du tribunal de commerce de Paris.

Le 18 novembre 2020, la Cour d'appel de Paris a annulé la décision du mois de mai et a condamné Negma Group à restituer les 2 050 000 actions Biophytis précédemment livrées ainsi que la provision de 378 K€. Negma Group a par ailleurs été condamné à verser des pénalités complémentaires à Biophytis pour un montant de 41 K€ comptabilisé en résultat financier sur l'exercice 2020.

Au cours de l'année 2020, 68 obligations détenues par Negma ont été converties en actions nouvelles générant l'émission de 3 400 000 actions selon la formule mentionnée ci-dessus pour la tranche 1 et la tranche 2.

Negma Group a par ailleurs exercé l'intégralité des BSA_{T2} au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2020 générant l'émission de 694 444 actions à un prix par action de 0,27€.

Le 16 mars 2021, le Tribunal de Commerce de Paris a rendu son jugement et condamné Biophytis à :

- payer à Negma Group une somme d'un montant en principal de 910 K€ au titre de pénalités contractuelles assorti d'un intérêt de retard calculé au taux LIBOR + 10% ;
- livrer à Negma Group 7 000 000 d'actions, sous astreinte de 50 K€ par jour de retard à compter du dixième jour après la signification du jugement pendant une période de 30 jours ; et
- payer à Negma Group 100 K€ au titre de l'article 700 du Code de procédure civile ainsi qu'aux dépens.

Biophytis a saisi le tribunal de commerce de Paris d'une requête au motif que le jugement n'a pas statué sur certaines demandes formulées par la Société dans le cadre de la procédure et a fait appel du jugement devant la cour d'appel de Paris.

Par ailleurs, en ce qui concerne l'exécution de ce Jugement, Biophytis a signifié au Groupe Negma une requête déposée auprès du Président de la Cour d'Appel de Paris demandant le sursis à exécution immédiate du Jugement ou, à défaut, sa modification. Les plaidoiries sur cette affaire ont eu lieu le 6 septembre 2021 et le tribunal est toujours en délibéré.

Entre-temps, le 24 juin 2021, Negma Group a assigné Biophytis devant le juge de l'exécution du Tribunal judiciaire de Paris aux fins d'obtenir (i) la liquidation de l'astreinte ordonnée par le jugement du 16 mars 2021 et portant sur la livraison par Biophytis de 7 000 000 d'actions et (ii) la fixation d'une astreinte définitive.

Aux termes d'un jugement du 16 juillet 2021, le juge de l'exécution du Tribunal judiciaire de Paris, statuant sur les demandes de Negma Group a partiellement fait droit aux demandes de Negma Group :

- Arrête à 1 500 K€ l'astreinte prononcée par le Jugement pour inexécution ;
- Condamne Biophytis à verser cette somme à Negma Group ;
- Assorti l'injonction faite à Biophytis par le Jugement d'une nouvelle astreinte provisoire de 50 K€ par jour de retard, à compter du dixième jour suivant la signification de ce jugement, pendant une durée de 30 jours ;
- Condamne Biophytis à verser à Negma Group 8 K€ au titre de l'article 700 du code de procédure civile ; et
- Condamne Biophytis aux dépens de l'instance.

Biophytis a exécuté l'ensemble de ses obligations au titre des deux jugements susvisés.

Au cours de la période, la Société a payé les pénalités contractuelles et l'astreinte pour inexécution infligé par le Jugement.

S'agissant en particulier de la livraison de 7 000 000 d'actions à Negma Group, Biophytis a :

- Livré en août 2021 à Negma Group les 2 050 000 actions créées et livrées à Negma Group en juin 2020 et restituées par Negma Group à Biophytis au titre de l'arrêt de la Cour d'appel de Paris en date du 18 novembre 2020, que Biophytis avait conservé en auto-détention ; et
- Emis 4 950 000 actions nouvelles au profit de Negma Group en juillet 2021 dans le cadre d'une augmentation de capital qui lui a été réservée sur la base de la 13ème délégation de l'assemblée générale du 10 mai 2021.

Biophytis a fait appel de ce jugement et, plus généralement, pris toutes les mesures pour sauvegarder ses intérêts.

Negma Group a également exercé tous les BSA_{T1} sur l'exercice 2021, générant l'émission de 585 936 actions nouvelles à un prix par action de 0,64€.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, Biophytis a :

- payé les pénalités contractuelles réclamées par NEGMA (910 K€) ;
- payé l'astreinte pour inexécution infligé par le Jugement (1 500 K€)
- livré les 2 050 000 actions déjà créées (juste valeur de 1 521 K€) ;
- émis 4 950 000 actions nouvelles au profit de Negma Group (juste valeur de 3 619 K€).
- les intérêts de retard et 108 K€ au titre de l'article 700 du code de procédure civile.

Au 31 décembre 2021, la dette financière due à Negma Group est nulle.

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 à un prix fixe déterminé à la date d'émission des BSA.

12.3 Emprunt obligataire convertible ATLAS

<u>Emprunt obligataire convertible ATLAS – Contrat Atlas 2020</u>

En avril 2020, la Société a signé un financement obligataire convertible d'un montant maximum de 24 M€ auprès d'Atlas pour poursuivre le développement de Sarconeos (BIO 101) par l'émission de multiples obligations convertibles sur une période de 3 ans. Ce contrat remplace le contrat signé avec Negma Group.

La Société 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.

Le 27 mai 2021, la Société a émis une quatrième et une cinquième tranche de 3 M€ chacune. Le 20 septembre 2021, la Société a émis une sixième et une septième tranche de 3 M€ chacune. Le 20 décembre 2021, la Société a émis une huitième tranche de 3 M€.

Ces obligations ont été émises avec une décote de 3% du nominal (soit 450 K€ pour la quatrième tranche, la cinquième tranche, la sixième tranche, la septième tranche et la huitième tranche réunies). Une commission d'engagement de 375 K€ a été prélevée sur le produit de la première tranche. D'autres frais d'émission ont été supportés par la Société en 2020 pour environ 66 K€ (pour la première tranche, la deuxième tranche et la troisième tranche) et 125 K€ en 2021 (pour la quatrième tranche, la cinquième tranche, la sixième tranche, la septième tranche et la huitième tranche).

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 K€ 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 = CA / CP, où

- « N » est le nombre d'actions résultant de la conversion,
- « CA » est la valeur nominale des ORNANE, soit 25 K€,
- « CP » est le prix de conversion (c'est-à-dire 97 % du prix moyen pondéré par le volume le plus bas sur les 10 jours de bourse précédant la date à laquelle la conversion est demandée).

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

- « V » est le montant à rembourser au porteur.
- « CPr » 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.

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 de la tranche 1, la tranche 2 et la tranche 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 2021, 376 obligations convertibles ont été converties selon la formule ci-dessus, entraînant l'émission de 16 379 256 actions nouvelles au titre des tranches 4, 5, 6 et 7.

Au 31 décembre 2021, 224 obligations convertibles émises au profit d'Atlas n'ont pas été converties. Conformément au contrat Atlas 2020, toutes les ORNANE ont été délivrées à ATLAS.

Emprunt obligataire convertible ATLAS – Contrat Atlas 2021

En juin 2021, la Société a signé un nouveau financement obligataire convertible d'un montant maximum de 32 millions d'euros (8 tranches d'une valeur nominale de 4 millions d'euros chacune) avec Atlas (le « Contrat Atlas 2021 ») pour poursuivre le développement de Sarconeos (BIO 101) par l'émission de multiples obligations convertibles.

Le nouvel instrument de financement prévoit l'émission d'un maximum de 1 280 obligations avec option d'échange en numéraire et/ou de conversion en actions nouvelles ou existantes (ORNANE). Sous réserve de l'émission de la huitième et dernière tranche du Contrat Atlas 2020, le financement total de 32 millions d'euros pourra être tiré par Biophytis sur les trois prochaines années, sans engagement, au travers de huit tranches successives de 4 millions d'euros chacune.

Cette facilité est destinée à sécuriser la trésorerie de la Société afin de poursuivre le développement de ses activités cliniques notamment la poursuite du développement de Sarconeos (BIO 101).

En avril 2022, la Société a procédé à l'émission d'une première tranche de 160 ORNANE pour un montant total de 4 millions d'euros dans le cadre du contrat de financement 2021 conclu avec ATLAS.

Principales caractéristiques des ORNANE

Les ORNANE ont une valeur nominale 25 K€, émises au pair. 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. En cas de remboursement en numéraire, le montant remboursé sera limité à 110% du principal.

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 = CA / CP, où

- « N » est le nombre d'actions résultant de la conversion,
- « CA » est la valeur nominale des ORNANE (soit 25 K€),
- « CP » est le prix de conversion (soit 100% de la Période de Tarification VWAP pendant la Période de Tarification de 10 jours de bourse précédant la réception de l'Avis 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 = CA / CP x CPr, où

- « V » est le montant à rembourser au porteur.
- « CPr » est le prix révisé.

Le prix révisé est le prix le plus bas entre (i) le prix moyen pondéré par les volumes sur les 10 jours de bourse précédant la date à laquelle la conversion est demandée et (ii) P*1,10.

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.

Au 31 décembre 2021, aucune tranche d'obligation convertible liée au contrat Atlas 2021 n'a été émise.

Note 13 : Echéances des dettes à la clôture

ETATS DES DETTES (Montants en K€)	31/12/2021			
	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Avances conditionnées				
Avances conditionnées	1 354	379	815	160
Total des avances conditionnées	**1 354**	**379**	**815**	**160**
Dettes financières				
Emprunts obligataires convertibles	5 600	5 600	-	-
Autres emprunts obligataires	7 120	1 844	5 277	-
Concours bancaires courants	-	-	-	-
Total des dettes financières	**12 720**	**7 444**	**5 277**	**-**
Dettes d'exploitation				
Fournisseurs et comptes rattachés	7 601	7 601	-	-
Personnel et comptes rattachés	665	665	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	869	869	-	-
Taxe sur la valeur ajoutée	-	-	-	-
Autres impôts, taxes et versements assimilés	136	136	-	-
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	-	-	-	-
Autres dettes	206	206	-	-
Total des dettes d'exploitation	**9 477**	**9 477**	**-**	**-**
Total général	**23 550**	**17 299**	**6 092**	**160**

Note 14 : Détail des charges à payer

Les charges à payer s'analysent comme suit au cours des deux exercices présentés :

DETAIL DES CHARGES A PAYER (Montants en K€)	31/12/2021	31/12/2020
Emprunts auprès d'établissements de crédit		
Intérêts courus à payer	-	-
Total emprunts auprès d'établissements de crédit	**-**	**-**
Concours bancaires courants		
Frais à payer	-	-
Total concours bancaires courants	**-**	**-**
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		
Fournisseurs - Factures non parvenues	2 443	2 133
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	**2 443**	**2 133**
Dettes fiscales et sociales		
Personnel - provision congés payés	264	250
Personnel charges à payer	401	281
Charges sociales à payer	446	274
Etat - charges à payer	87	104
Total des dettes fiscales et sociales	**1 198**	**910**
Autres dettes	206	246
Total autres dettes	**206**	**246**
Total général	**3 846**	**3 290**

Note 15 : Transfert de charges

TRANSFERTS DE CHARGES (Montants en K€)	31/12/2021	31/12/2020
Remboursement sécurité sociale IJSS	12	2
Avantages en nature accordés aux salariés	25	34
Total des transferts de charges	**37**	**36**

Note 16 : Produits et charges financiers

PRODUITS FINANCIERS (Montants en K€)	31/12/2021	31/12/2020
Produits d'intérêts	31	38
Intérêts reçus dans le cadre du litige Negma	20	
Produits sur cession d'actions propres	37	87
Revenus des VMP	-	1
Reprise provision sur perte change	273	-
Reprise dépréciation des actions propres	-	17
Reprise des provisions financières dans le cadre du litige Negma	6 521	
Reprise dépréciation des créances	95	72
Produits financiers liés à la restitution des pénalités par Negma en 2020 et à l'annulation de la dette financière Negma en 2021 (Cf note 10)	1 400	419
Total des produits financiers	**8 377**	**635**

CHARGES FINANCIERES (Montants en K€)	31/12/2021	31/12/2020
Charges sur cession d'actions propres	35	44
Provision pour perte de change	166	111
Dotation pour dépréciation des comptes courants	289	8
Dotation aux amortissements de la prime de remboursement Atlas	282	270
Dotations aux provisions pour risque dans le cadre du litige Negma (Cf. note 10)	5 127	1 394
Charges d'intérêts	218	96
Charges financières KREOS	383	790
Pénalité financière Negma (Cf. note 10)	7 618	385
Total des charges financières	**14 244**	**3 097**

Total résultat financier	**(5 867)**	**(2 462)**

Note 17 : Produits et charges exceptionnels

PRODUITS EXCEPTIONNELS (Montants en K€)	31/12/2021	31/12/2020
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	809	-
Reprise provision pour risques	-	437
Total des produits exceptionnels	**809**	**437**

CHARGES EXCEPTIONNELLES (Montants en K€)	31/12/2021	31/12/2020
Pénalités, amendes, dons	**1**	**10**
Valeur nette comptable des éléments de l'actif cédés	-	-
Total des charges exceptionnelles	**1**	**10**

Le produit exceptionnel correspond à un remboursement de la taxe sur les salaires sur l'exercice 2021 relatif aux exercices 2017 à 2019.

Note 18 : Impôts sur les bénéfices

Le montant comptabilisé en compte de résultat au titre de l'impôt sur les sociétés pour l'exercice 2021 est un produit relatif au Crédit Impôt Recherche (CIR) pour 4 080 K€.

Le montant des déficits fiscaux indéfiniment reportables dont dispose la Société s'établit à 128 994 K€ au 31 décembre 2021.

Le taux d'impôt applicable à Biophytis est le taux en vigueur en France, soit 26,50%. Ce taux diminuera progressivement pour atteindre 25% à compter de 2022.

Note 19 : Parties liées

19.1 Rémunérations des dirigeants (hors attribution d'instruments de capital)

En application de l'article 531-3 du Plan Comptable Général, sont à considérer comme des dirigeants sociaux d'une Société Anonyme à conseil d'administration le Président du conseil d'administration, les directeurs généraux ainsi que les administrateurs personnes physiques ou morales (et leurs représentants permanents).

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est octroyé aux membres du conseil d'administration.

Les rémunérations dues aux dirigeants de Biophytis au cours de l'exercice 2021 sont les suivantes :

REMUNERATIONS DES DIRIGEANTS (Montants en K€)	Fonction	31/12/2021				
		Rémunération fixe	Rémunération variable	Avantage en nature	Jetons de présence	Total
Mr Stanislas VEILLET	Président Directeur Général depuis le 22 mai 2015	250	75	25	141	491
Mme Nadine COULM	Membre du Conseil d'Administration	-	-	-	43	43
Mme Jean M. FRANCHI	Membre du Conseil d'Administration	-	-	-	18	18
Mr Dimitri BATSIS	Membre du Conseil d'Administration	-	-	-	40	40
Mr Claude ALLARY	Membre du Conseil d'Administration	-	-	-	15	15
Mr Jean MARIANI	Membre du Conseil d'Administration	-	-	-	45	45
Total rémunérations des dirigeants		**250**	**75**	**25**	**301**	**652**

Les modalités d'allocation des parts variables sont établies en fonction de critères de performances.

Pour les attributions d'instruments de capitaux propres destinées à des dirigeants cf. Note 9.3.

La rémunération variable et les jetons de présence sont versés l'année suivant leur constatation.

19.2 Contrat de propriété intellectuelle signé avec le Directeur Général de la Société

Le Directeur Général de la Société, mandataire social non salarié de la Société, est impliqué dans les activités de recherche et développement de la Société. Il a développé avec la Société des inventions pour lesquelles la Société a soumis des demandes de brevets dans lesquelles il figure comme co-inventeur et d'autres inventions qui pourraient donner lieu à de nouvelles demandes de brevets dans l'avenir et pour lesquelles il figurera comme co-inventeur.

En tant qu'inventeur, le Directeur Général dispose de certains droits au titre du droit français de la propriété intellectuelle. Ces droits sont distincts des droits légaux qui s'appliquent habituellement aux inventeurs salariés en droit français.

Afin de définir un cadre dans lequel tout droit de propriété intellectuelle découlant des activités de recherche et de développement du Directeur Général serait cédé à la Société, la Société et le Directeur Général ont conclu une convention en mai 2019, approuvé par le conseil d'administration du 13 mai 2019, en vertu de laquelle le Directeur Général aura droit aux paiements suivants pour ses contributions :

a) un premier paiement forfaitaire en numéraire d'un montant de 90 000 euros, à verser dans les 30 jours suivant le dépôt d'une demande de brevet fondée sur les droits cédés ; et
b) un deuxième paiement forfaitaire en numéraire d'un montant de 90 000 euros, à verser dans les 30 jours suivant la publication d'une demande de brevet fondée sur les droits cédés ; et
c) une redevance de 6,5% à l'égard de tout revenu de licence et/ou de toute vente nette par la Société de produits fabriqués grâce aux brevets déposés sur la base des droits cédés.

Le montant total résultant du cumul des trois modes de paiements sera plafonné à hauteur de 2 100 000 euros par plate-forme scientifique.

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

Suite à la signature du Contrat de Transfert, un montant de 450 000 euros était dû au Directeur Général, dans la mesure où certaines demandes de brevet couvertes par le Contrat de Transfert ont déjà été déposées et ont donc déclenché le paiement de la première somme forfaitaire. Un montant complémentaire de 180 000 euros, 450 000 euros et 270 000 euros a été considéré comme dû au Directeur Général sur respectivement 2019, 2020 et 2021.

Au 31 décembre 2021, le total des droits d'utilisation de brevets acquis auprès du Directeur Général de la Société s'élève à 1 350 K€ et sont amortis sur une durée de 19 ans. Sur ce montant, 270 K€ ont été versés au Directeur Général de la Société en 2019, 180 K€ en 2020 et 270 K€ en 2021. Le solde a été affecté à la souscription et à l'exercice des « BSA investisseurs » par le Directeur Général en 2020.

19.3 Contrat de consultant conclu avec Successful Life

Le 1er octobre 2019, la Société a conclu une convention de services avec Successful Life SAS dans laquelle Jean Mariani (Directeur non salarié de Biophytis depuis le mois d'octobre 2019), son représentant légal, détient une participation majoritaire. Cette convention de services prévoit la préparation des réunions du Comité Scientifique, des avis scientifiques et stratégiques notamment en biologie du vieillissement. L'accord prévoit une rémunération fixe de 450 € par jour dans la limite de 32,4 K€ par an et le remboursement des frais et dépenses sur présentation de justificatifs. Cette convention a été conclue pour une durée d'un an et a été renouvelée par avenant écrit en date du 1er octobre 2020 pour une durée supplémentaire d'un an, renouvelable par tacite reconduction.

Le 7 juillet 2021, la Société a conclu un nouveau contrat de service avec Successful Life pour le remplacement du poste de CMO jusqu'à l'arrivée du nouveau CMO (« Chief Medical Officer » Directeur des affaires médicales). Cet accord remplace l'ancien contrat de service jusqu'à l'arrivée du nouveau CMO et prévoit une rémunération fixe de 15 K€ par mois.

19.4 Accord de prêt d'actions du PDG de la société avec Negma

Dans le cadre de la mise en place du contrat de financement avec Negma (voir note 12.3), le Directeur Général de la Société a conclu un contrat de prêt de ses actions de la Société au profit de Negma afin de faciliter les différentes opérations d'émission et de conversion.
Suite à la livraison des 2 050 000 actions à Negma (voir note 14) et à la résiliation du contrat, le contrat de prêt d'actions a été résilié.

19.5 Convention de séquestre

Afin de se conformer aux exigences de l'ordonnance du Président du Tribunal de Commerce de Paris, en date du 7 mai 2020, par laquelle la Société a été condamnée à mettre sous séquestre 2 050 000 actions de la Société jusqu'à leur livraison à Negma, et la Société n'ayant pas détenir un nombre suffisant de ses propres actions, la Société a demandé à son directeur général, par courrier en date du 19 mai 2020, de mettre sous séquestre une partie des actions de la Société qu'il détenait. La lettre (qui a été contresignée par le PDG de la Société) comprenait une disposition prévoyant l'indemnisation par la Société du PDG de la Société pour toute perte qu'il pourrait subir du fait de cet arrangement. La livraison des actions à Negma ayant eu lieu le 5 juin 2020, le séquestre a été entièrement libéré, y compris les titres sous séquestre détenus par le PDG de la Société, qui lui ont été restitués.

Note 20 : Engagements hors bilan

20.1 Indemnités de départ à la retraite

Méthodologie de calcul
Le but de l'évaluation actuarielle est de produire une estimation de la valeur actualisée des engagements de Biophytis en matière d'indemnités de départ à la retraite prévues par la convention collective.

Ces indemnités ne font pas l'objet d'une comptabilisation sous forme de provision dans les comptes de la Société mais constituent un engagement hors bilan.
Ce montant est déterminé aux différentes dates de clôture sur la base d'une évaluation actuarielle qui repose sur l'utilisation de la méthode des unités de crédit projetées, prenant en compte la rotation du personnel et des probabilités de mortalité.

Au cours de l'exercice 2021, la Société a procédé à un changement dans l'évaluation de l'engagement de retraite.

La recommandation n° 2013-02 du 7 novembre 2013 de l'ANC modifiée le 5 novembre 2021 offre la possibilité de répartir les droits pour un régime à prestations définies, conditionnant l'octroi d'une prestation à la fois en fonction de l'ancienneté, pour un montant maximal plafonné et au fait qu'un membre du personnel soit employé par l'entité lorsqu'il atteint l'âge de la retraite, à partir :

- soit de la date à partir de laquelle chaque année de service compte pour l'acquisition des droits à prestation ;
- soit de la date de prise de service du membre du personnel.

Afin de retenir un mode d'évaluation des engagements de retraite similaires aux dispositions de la décision de l'IFRS IC d'avril 2021 pour la préparation des comptes consolidés, la Société a décidé de retenir la possibilité de répartir les droits à partir de la date à partir de laquelle chaque année de service compte pour l'acquisition des droits à prestation.

Au 31 décembre 2020, la société retenait la date de prise de service du membre du personnel pour répartir les droits.
Ce changement dans le mode d'évaluation a eu pour conséquence de réduire au 1er janvier 2021 le montant de l'engagement hors bilan au titre de l'indemnité de départ en retraite de 30 K€ pour atteindre 158 K€ (contre 188 K€ au 31 décembre 2020).

Hypothèses actuarielles

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

HYPOTHESES ACTUARIELLES	31/12/2021	31/12/2020
	Cadres	Cadres
Age de départ à la retraite	Départ volontaire entre 65 et 67 ans	
Conventions collectives	Industrie pharmaceutique	Industrie pharmaceutique
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA)	0,98%	0,34%
Table de mortalité	INSEE 2017	INSEE 2017
Taux de revalorisation des salaires	2%	2%
Taux de turn-over	Moyen	Moyen
Taux de charges sociales	43%	43%

Engagements calculés

Les engagements calculés pour indemnités de départ à la retraite s'analysent comme suit :

INDEMNITES DE DEPART A LA RETRAITE (Montants en K€)	31/12/2021	31/12/2020
Montant des engagements	205	188

20.2 Baux commerciaux

Locations immobilières

Contrat en cours au 31 décembre 2021
Adresse : Sorbonne Université (anciennement Pierre et Marie Curie)
4 place Jussieu - 75005 Paris

Surface : 504 m2
Durée : 15 décembre 2021 – 14 décembre 2022 (renouvelable une fois par voie d'avenant)
Redevance annuelle : 227 K€ HT

20.3 Engagements au titre des dettes financières

Engagements donnés (en K€)

Emprunt	Engagements donnés	Nominal	Montant résiduel au 31/12/2021
Avance remboursable BPI - projet "Sarcob"	La convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2016 et au plus tard le 31 mars de chaque année correspondant à 40 % du produit hors taxes des cessions ou concessions de licences de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 40 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes pré séries maquettes réalisés dans le cadre du programme aidé. Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser une somme supérieure à l'aide perçue.	260	59
Avance remboursable BPI France – "BIO 101"	La convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement à compter du 1er janvier 2018 et au plus tard le 31 mars de chaque année jusqu'au 30 septembre 2023 correspondant à : 35,81 % du produit hors taxes, des cessions ou concessions de licences, de brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie des résultats du programme aidé et à 35,81 % du produit hors taxes généré par la commercialisation et notamment la vente à un tiers ou l'utilisation par le bénéficiaire pour ses besoins propres des prototypes, pré séries, maquettes, réalisés dans le cadre du programme aidé. Les sommes dues s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à BPI. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la société à verser une somme supérieure à l'aide perçue.	1 100	495

20.4 Engagements donnés au titre de l'exploitation de la propriété industrielle

Engagements donnés

Accords sur l'exploitation de la propriété industrielle	Engagements donnés
SARCOB contrat de commercialisation - SATT Lutech Accords du 1er Janvier 2016, modifié par les avenants du 2 avril 2019, 6 novembre 2020 et 17 décembre 2020.	Ce contrat couvre les familles de brevets du S1 au S9. La contrepartie payable par la Société est la suivante : premièrement, l'année qui suit la première mise sur le marché d'un produit, et dans tous les cas au plus tard à partir de 2023, la Société paiera un montant minimum garanti de 40 K€, qui sera déduit du montant des redevances dues annuellement à SATT Lutech. Sur ce point, pour l'exploitation directe, l'accord prévoit une redevance annuelle à un chiffre basé sur le chiffre d'affaires net, en distinguant les ventes de produits nutraceutiques et médicinaux. Pour l'exploitation indirecte, l'accord prévoit une redevance annuelle à deux chiffres, calculée sur les revenus des licences en distinguant (i) entre les ventes de produits nutraceutiques (taux de redevance à deux chiffres) et les produits médicinaux (taux de redevance à un ou deux chiffres) et (ii) la phrase de développement (phase 1, 2 et 3) au moment de la conclusion du contrat de licence. Le paiement des redevances s'achèvera dès la fin du contrat.
MACULIA contrat de commercialisation - SATT Lutech Accords du 1er Janvier 2016 modifié par l'avenant du 17 décembre 2020.	Ce contrat couvre les familles de brevets du M1 au M4. La contrepartie payable par la Société est la suivante : premièrement, l'année qui suit la première mise sur le marché d'un produit, et dans tous les cas au plus tard à partir de 2020, la Société paiera un montant minimum garanti de 15 K€. De la même façon, la société paiera une redevance minimum garantie de 50K€ à partir de la mise sur le marché d'un médicament et dans tous les cas au plus tard à partir de 2026. Ces montants seront déduits des redevances dues annuellement à SATT Lutech. Sur ce point, pour l'exploitation directe, l'accord prévoit une redevance annuelle à un chiffre basé sur le chiffre d'affaires net, en distinguant les ventes de produits nutraceutiques et médicinaux. Pour l'exploitation indirecte, l'accord prévoit une redevance annuelle à deux chiffres, calculée sur les revenus des licences en distinguant (i) entre les ventes de produits nutraceutiques (taux de redevance à deux chiffres) et les produits médicinaux (taux de redevance à un ou deux chiffres) et (ii) la phrase de développement (phase 1, 2 et 3) au moment de la conclusion du contrat de licence. Le paiement des redevances s'achèvera dès la fin du contrat.

20.5 Autres Engagements donnés

Comme prévu par les termes des « venture loan agreements » conclus avec Kreos le 10 septembre 2018 (voir Note 12.1) et le 19 Novembre 2021 (voir Note 12.1), la Société a octroyé un nantissement de ses actifs (incluant une part de la propriété intellectuelle de la Société) au bénéfice de Kreos.

Note 21 : Effectifs

Les effectifs moyens de la Société Biophytis au cours des deux derniers exercices sont les suivants :

EFFECTIFS MOYENS	Exercice 2021	Exercice 2020
Cadres	21,9	17,8
Total effectifs moyens	**21,9**	**17,8**

Note 22 : Tableau des filiales et participations

TABLEAU DES FILIALES ET PARTICIPATIONS (Montants en K€)	Capital	Réserves et report à nouveau avant affectation du résultat	Quote-part du capital détenu	Valeur comptable des titres détenus		Prêts et avances consentis par la société (montant brut)	Bénéfice ou perte du dernier exercice clos	Dividendes	Observations
				Brute	Nette				
INSTITUTO BIOPHYTIS DO BRASIL (Brésil)	142	(175)	94,6%	295	-	596	(3)	-	Dépréciation sur titres de participation : 295 K€ Dépréciation sur créance rattachée : 596 K€ Taux de clôture : 6,3101 Taux moyen : 6,3779
BIOPHYTIS INC (Etats-Unis)	0	(1 382)	100%	1	-	1 467	-	-	Dépréciation sur titres de participation : 1 K€ Dépréciation sur créances rattachées : 1 467 K€ Taux de clôture : 1,1326 Taux moyen : 1,1827

Note 23 : Honoraires des commissaires aux comptes

Montant HT en K€	31/12/2021		31/12/2020	
	GRANT THORNTON	ERNST & YOUNG	GRANT THORNTON	ERNST & YOUNG
Mission de commissariat aux comptes	74	300	58	200
Services autres que la certification des comptes	32	32	33	228
Sous total	**106**	**332**	**91**	**428**
Autres prestations rendues				
- Fiscale	-	-	-	-
- Autres	-	-	-	-
Sous total	**-**	**-**	**-**	**-**
Total	**106**	**332**	**91**	**428**

5 VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES

a. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés au 31 décembre 2021

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International
29, rue du Pont
92200 Neuilly-sur-Seine cedex
S.A.S. au capital de € 2 297 184
632 013 843 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

ERNST & YOUNG et Autres
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

Biophytis
Exercice clos le 31 décembre 2021

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société Biophytis,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Biophytis relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

Fondement de l'opinion

- **Référentiel d'audit**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

■ **Indépendance**

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes, sur la période du 1er janvier 2021 à la date d'émission de notre rapport.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur :

- le paragraphe « Continuité d'exploitation » de la note 2.1 de l'annexe des comptes consolidés qui expose les éléments pris en compte par le conseil d'administration pour arrêter les comptes en retenant l'hypothèse de continuité d'exploitation ;
- le paragraphe « Retraitement des états financiers antérieurement publiés » de la note 2.2 de l'annexe des comptes consolidés qui expose les corrections comptabilisées au 31 décembre 2020 relatives au traitement comptable des obligations convertibles.

Justification des appréciations

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les appréciations suivantes qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importantes pour l'audit des comptes annuels de l'exercice.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

Comme indiqué en note 2.4 « Utilisation de jugements et d'estimations » de l'annexe aux comptes consolidés, la direction est conduite à effectuer des estimations et à formuler des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants des actifs et des passifs, des produits et des charges. Parmi les comptes sujets à des estimations comptables significatives figurent, notamment, les paiements fondés en actions et les instruments financiers dont les règles et les méthodes comptables sont respectivement décrites dans les notes 2.19 et 12.2 de l'annexe aux comptes consolidés.

Dans le cadre de notre appréciation des règles et des principes comptables suivis par votre société, nous avons apprécié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies dans l'annexe aux comptes consolidés et nous avons examiné leur correcte application.

Par ailleurs, nous avons apprécié les hypothèses utilisées pour l'estimation de la juste valeur des différents paiements fondés en actions. Nous avons également apprécié les données et les hypothèses utilisées pour l'estimation de la valorisation des instruments financiers.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations données dans le rapport sur la gestion du groupe du conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

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

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;

- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 21 avril 2022

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON *Membre français de Grant Thornton International*	ERNST & YOUNG et Autres
Olivier Bochet	Frédéric Martineau

b. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels au 31 décembre 2021

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International
29, rue du Pont
92200 Neuilly-sur-Seine cedex
S.A.S. au capital de € 2 297 184
632 013 843 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

ERNST & YOUNG et Autres
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

Biophytis

Exercice clos le 31 décembre 2021

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société Biophytis,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Biophytis relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021, tels qu'ils sont joints au présent rapport.
Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.
Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

- **Indépendance**

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes, sur la période du 1er janvier 2021 à la date d'émission de notre rapport.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le paragraphe « Continuité d'exploitation » de la note 2.1 de l'annexe des comptes annuels qui expose les éléments pris en compte par le conseil d'administration pour arrêter les comptes en retenant l'hypothèse de continuité d'exploitation.

Justification des appréciations

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations les plus importantes auxquelles nous avons procédé, selon notre jugement professionnel, ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués, sur le caractère raisonnable des estimations significatives retenues et sur la présentation d'ensemble des comptes.
Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

Vérifications spécifiques

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

- **Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires**

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnés à l'article D. 441-6 du Code de commerce.

■ **Informations relatives au gouvernement d'entreprise**

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du conseil d'administration consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par l'article L. 225-37-4 du Code de commerce.

■ **Autres informations**

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

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

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 21 avril 2022

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON *Membre français de Grant Thornton International*	ERNST & YOUNG et Autres
Olivier Bochet	Frédéric Martineau